

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090268** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.06.02

(22) Дата подачи заявки
2018.07.11

(51) Int. Cl. *A61K 31/165* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07C 237/42 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)

(54) **КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ**

(31) 62/531,313; 62/608,283

(32) 2017.07.11; 2017.12.20

(33) US

(86) PCT/US2018/041649

(87) WO 2019/014352 2019.01.17

(71) Заявитель:
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:

**Ахмад Надя, Андерсон Кори,
Арумугам Виджаялакми, Асгиан
Иулиана Люси, Кэмп Джоанн
Луиз, Фэннинг Лев Тайлер Дьюи,
Хадида Руах Сара Сабина, Харли
Деннис, Шмидт Ивонн, Шо Дэвид,
Пател Урви, Томсон Стефен Эндрю,
Мейрелеш Лидиу Марш Карвалью
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предлагаются соединения и их фармацевтически приемлемые соли, применяемые в качестве ингибиторов натриевых каналов. Кроме того, предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, и способы применения соединений, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций при лечении различных нарушений, включающих боль.

A1

202090268

202090268

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560925EA/019

КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/531313, зарегистрированной 11 июля 2017 года, и предварительной заявки на патент США № 62/608283, зарегистрированной 20 декабря 2017 года, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Боль представляет собой защитный механизм, который позволяет здоровым животным избегать повреждения ткани и предотвращать дальнейшее повреждение травмированной ткани. При этом, существует много состояний, при которых боль не прекращается после выполнения ее полезной для организма функции, или когда подавления боли оказывает положительный эффект на пациентов. Нейропатическая боль является формой хронической боли, вызванной повреждением чувствительных нервов (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): p. 681-8). Нейропатическая боль может быть подразделена на две категории: боль, вызванную генерализованным метаболическим повреждением нерва, и боль, вызванную дискретным повреждением нерва. Метаболические нейропатии включают постгерпетическую нейропатию, диабетическую нейропатию и лекарственную нейропатию. Проявления дискретного повреждения нерва включают боль после ампутации, боль в результате повреждения нерва после хирургического вмешательства и повреждений нерва в результате защемления, такую как нейропатическая боль в спине.

[0003] Потенциалзависимые натриевые каналы (Na_v) принимают участие в активации сигнального пути боли. Na_v являются биологическими медиаторами передачи электрических сигналов, поскольку они опосредуют быстрое повышение потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, миоцитов скелетных мышц, кардиомиоцитов). Данные по той роли, которую играют эти каналы в нормальной физиологии, при патологических состояниях, возникающих в результате мутаций в генах натриевых каналов, доклинических исследований в моделях на животных и клинической фармакологии известных лекарственных средств, модулирующих натриевые каналы, указывают на центральную роль Na_v в ощущении боли (Rush, A.M. and T.R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $\text{Na}_v1.8$ Sodium Channels. *Mol. Interv.*, 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8 (1), p. 50-56 (2008)). Na_v опосредуют быстрое повышение потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, миоцитов скелетных мышц, кардиомиоцитов) и, в силу этого,

участвуют в иницировании активации сигнального пути в этих клетках (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Вследствие той роли, которую играют Na_V в иницировании и передачи нейронных сигналов, антагонисты, которые уменьшают токи Na_V , могут предотвращать или уменьшать активацию сигнального пути нейронов, и считают, что Na_V каналы могут являться возможными мишенями для уменьшения боли при состояниях, при которых наблюдается гиперчувствительность (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)). В качестве ингибиторов Na_V каналов были идентифицированы некоторые применяемые в медицине анальгетики. Анестезирующие лекарственные препараты местного действия, такие как лидокаин, блокируют боль путем ингибирования Na_V каналов, и было также сделано предположение, что другие соединения, такие как карбамазепин, ламотриджин и трициклические антидепрессанты, которые доказали свою эффективность при применении с целью снижения боли, действуют путем ингибирования натриевых каналов (Soderpalm, B., *Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action*. *Eur. J. Pain* 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 222 (2), p. 79-90 (2008)).

[0004] Na_V образуют подсемейство, входящее в суперсемейство потенциалзависимых ионных каналов, и содержат 9 изоформ, обозначаемых $Na_V1.1$ - $Na_V1.9$. Локализация девяти изоформ в тканях может варьировать. $Na_V1.4$ является основным натриевым каналом скелетных мышц, а $Na_V1.5$ является основным натриевым каналом кардиомиоцитов. $Na_V 1.7$, $Na_V 1.8$ и $Na_V 1.9$ локализуются в основном в периферической нервной системе, тогда как $Na_V 1.1$, $Na_V 1.2$, $Na_V 1.3$ и $Na_V 1.6$ являются нейронными каналами, обнаруживаемыми как в центральной, так и в периферической нервной системе. Функциональное поведение девяти изоформ является аналогичным, но оно различается спецификой их потенциалзависимых и кинетических характеристик (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., *International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels*. *Pharmacol. Rev.* 57 (4), p. 397 (2005)).

[0005] После открытия $Na_V1.8$ каналов, они были идентифицированы как возможные мишени для анальгезии (Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): p. 257-62). С тех пор было показано, что $Na_V1.8$ является носителем натриевого тока, который поддерживает возбуждение потенциала действия в малых нейронах спинальных ганглиев (DRG) (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). $Na_V1.8$ участвует в самопроизвольном возбуждении поврежденных нейронов, подобных тем, которые вызывают нейропатическую боль (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel

$\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective $\text{Na}_v1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel $\text{Na}_v1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $\text{Na}_v1.8$. *Pain*, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1,8 ($\text{Na}_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286(46): p. 39836-47).

Малые нейроны спинальных ганглиев (DRG), в которых экспрессируется $\text{Na}_v1.8$, включают ноцицепторы, участвующие в передаче сигналов боли. В малых нейронах спинальных ганглиев, $\text{Na}_v1.8$ опосредует потенциалы действия с большой амплитудой (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). $\text{Na}_v1.8$ является необходимым для быстро повторяющихся потенциалов действия в ноцицепторах и для спонтанной активности поврежденных нейронов. (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of $\text{Na}_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6)).

В деполяризованных или поврежденных нейронах спинальных ганглиев (DRG), $\text{Na}_v1.8$, по-видимому, является стимулятором гиперчувствительности (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. 103(21): p. 8245-50)). На ряде экспериментальных моделей боли на животных было показано, что в спинальных ганглиях (DRG) повышаются уровни экспрессии мРНК $\text{Na}_v1.8$ (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ in a distinct

population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_v1.8$ and $Na_v1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, 512(2): p. 61-6).

[0006] Основным недостатком некоторых известных ингибиторов Na_v является узкий диапазон их терапевтического действия, что, по-видимому, является следствием отсутствия у них селективности в отношении изоформ. Поскольку $Na_v1.8$ в основном имеет отношение к нейронам, которые воспринимают боль, то маловероятно, что селективные блокаторы $Na_v1.8$ будут вызывать побочные эффекты, характерные для неселективных блокаторов Na_v . Поэтому, все еще существует необходимость в создании дополнительных модуляторов Na_v каналов, предпочтительно, таких модуляторов, которые являются более активными и селективными по отношению к $Na_v1.8$.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте, изобретение относится к описанному в изобретении соединению или его фармацевтически приемлемой соли.

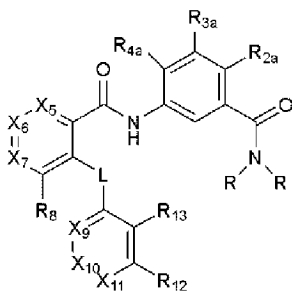
[0008] В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

[0009] В еще одном аспекте, изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта путем введения субъекту соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0010] В еще одном аспекте, изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести целого ряда заболеваний, нарушений или состояний у субъекта, включающих, но этим не ограничивая, хроническую боль, кишечную боль, нейропатическую боль, мышечноскелетную боль, острую боль, воспалительную боль, связанную с раковым заболеванием боль, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль после бурсэктомии или боль после абдоминопластики), висцеральную боль, множественный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута, невоздержанность, патологический кашель и нарушение сердечного ритма, путем введения субъекту соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] В одном аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемой соли, где

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

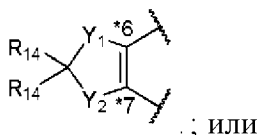
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

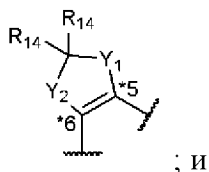
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

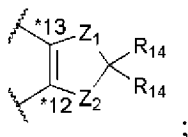


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 , и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

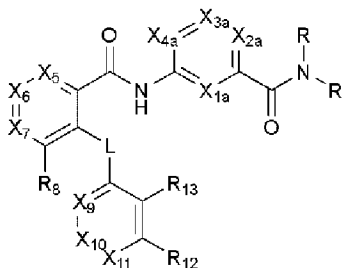
где в тех случаях, когда X_7 представляет собой CR_7 , и R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N; или

к соединению формулы (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

X_{1a} представляет собой N или CH;

X_{2a} представляет собой N, N^+O^- или CR_{2a} ;

X_{3a} представляет собой N или CR_{3a} ;

X_{4a} представляет собой N или CR_{4a} ;

X_5 представляет собой N или CR_5 ;

X_6 представляет собой N или CR_6 ;

X_7 представляет собой N или CR_7 ;

X_9 представляет собой N или CR_9 ;

X_{10} представляет собой N или CR_{10} ;

X_{11} представляет собой N или CR_{11} ;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

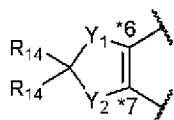
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 , R_6 и R_7 определяются следующим образом:

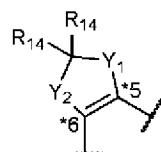
(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



; или

(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



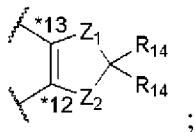
; и

R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

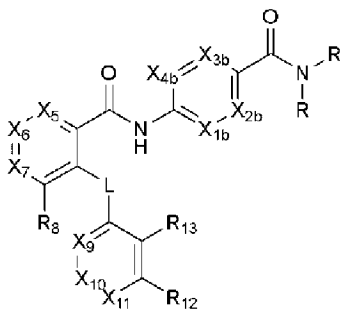
где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где один или два из X_{1a} , X_{2a} , X_{3a} и X_{4a} представляют собой N или N^+-O^- ;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N; или

к соединению формулы (II)



II

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

X_{1b} представляет собой N или CR_{1b} ;

X_{2b} представляет собой N или CR_{2b} ;

X_{3b} представляет собой N или CR_{3b} ;

X_{4b} представляет собой N или CR_{4b} ;

X_5 представляет собой N или CR_5 ;

X_6 представляет собой N или CR_6 ;

X_7 представляет собой N или CR_7 ;

X_9 представляет собой N или CR_9 ;

X_{10} представляет собой N или CR_{10} ;

X_{11} представляет собой N или CR_{11} ;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

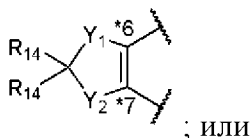
R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

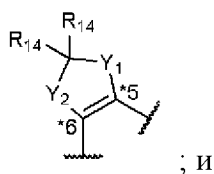
R_5 , R_6 и R_7 определяются следующим образом:

(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

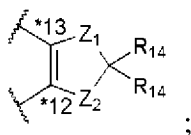


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;
каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где не более чем два из X_{1b} , X_{2b} , X_{3b} и X_{4b} представляют собой N;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

[0012] Применительно к этому изобретению, химические элементы обозначаются в соответствии с Периодической таблицей элементов по версии реферативного журнала "Chemical Abstracts" (CAS), приведенной в справочнике Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, основные принципы органической химии изложены в руководствах "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[0013] Используемый в изобретении термин "соединения по изобретению" относится к соединениям формул (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-A-5), (I-A-6), (I-A-7), (I-A-8), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-B-5), (I-B-6), (I-B-7), (I-B-8), (I-B-9), (I-B-10), (II), (II-A-1), (II-A-2), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-4), и (II-B-5), и ко всем описанным в изобретении вариантам их осуществления и к соединениям, указанным в таблицах 1, 1A, 1B и 1C.

[0014] Описанные в изобретении соединения по изобретению включают множество различных групп (например, L, R, X_{2a} , R_5 , и другие). Для обычного специалиста в данной области является очевидным, что комбинации групп, предусмотренные этим изобретением, представляют собой те комбинации, которые приводят к образованию стабильных или теоретически осуществимых с точки зрения химии соединений. Термин "стабильное" в данном случае относится к соединениям, которые практически не изменяются при воздействии на них условий, при которых их получают, проводят их

анализ и, предпочтительно, выделяют, очищают и применяют с одной или более целями, раскрытыми в изобретении. В некоторых вариантах осуществления, стабильным соединением или теоретически осуществимым с точки зрения химии соединением является соединение, которое практически не изменяется при хранении при температуре 40°C или ниже в отсутствие влаги или при других способных вызвать протекание химических реакций условиях в течение, по меньшей мере, недели.

[0015] Используемый в изобретении термин "замещенная" относится к группе, в которой один или несколько водородных радикалов были заменены указанным заместителем. Если не указано иное, то замещенная группа может иметь заместитель в любом способном к замещению положении в группе, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть либо одинаковым или различным в каждом положении. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что замещенные группы, предусмотренные данным изобретением, представляют собой группы, которые приводят к образованию стабильных или теоретически осуществимых с точки зрения химии соединений.

[0016] Используемый в изобретении термин "галоген" обозначает F, Cl, Br или I.

[0017] Используемый в изобретении термин "алкил" относится к группе углеводородного радикала с линейной или разветвленной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей указанное число атомов углерода, которая присоединена к остальной части молекулы с помощью одинарной химической связи. Например, "C₁-C₆ алкильная" группа представляет собой алкильную группу, имеющую от одного до шести атомов углерода.

[0018] Используемый в изобретении термин "галогеналкил" обозначает алкильную группу, имеющую указанное число атомов углерода, где один или несколько атомов водорода алкильной группы заменены на атомы галогенов. Например, "C₁-C₆ галогеналкильная" группа представляет собой алкильную группу, имеющую от одного до шести атомов углерода, где один или несколько атомов водорода алкильной группы заменены на атомы галогенов.

[0019] Используемый в изобретении термин "алкокси" обозначает радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой алкильную группу, имеющую указанное число атомов углерода. Например, "C₁-C₆ алкоксильная" группа представляет собой радикал формулы -OR_a, где R_a представляет собой алкильную группу, имеющую от одного до шести атомов углерода.

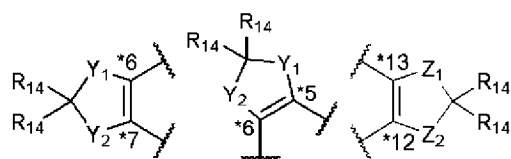
[0020] Используемый в изобретении термин "галогеналкокси" обозначает алкоксильную группу, имеющую указанное число атомов углерода, где один или несколько атомов водорода алкильной группы заменены на атомы галогенов.

[0021] Используемый в изобретении термин "циклоалкил" обозначает стабильный, неароматический, моно- или бициклический (конденсированный, мостиковый или спиро) насыщенный углеводородный радикал, состоящий исключительно из атомов углерода и

водорода, имеющий указанное число атомов углерода в кольце, и который присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной химической связи.

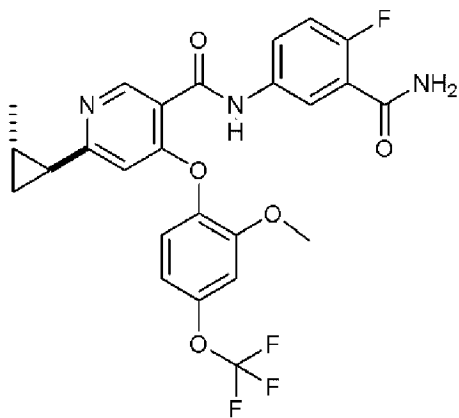
[0022] Используемый в изобретении термин "гетероарил" обозначает стабильный, ароматический, моно- или бициклический кольцевой радикал, имеющий указанное число атомов в кольце и включающий один или более гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0023] Используемые в изобретении обозначения "*5", "*6", "*7", "*12" и "*13" в следующих структурах обозначают атом углерода в формулах (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-A-5), (I-A-6), (I-A-7), (I-A-8), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-B-5), (I-B-6), (I-B-7), (I-B-8), (I-B-9), (I-B-10), (II), (II-A-1), (II-A-2), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-4) или (II-B-5), к которому присоединена соответствующая группа R. Например, "*5" обозначает атом углерода, к которому присоединена группа R₅.



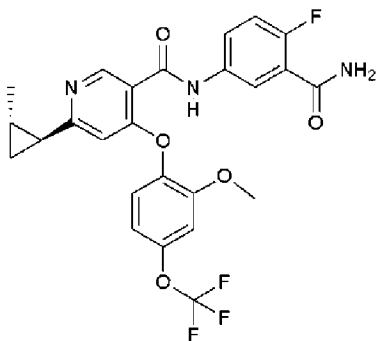
[0024] Если не указано иное, то соединения по изобретению, независимо от того, идентифицированы ли они по химическому названию или химической структуре, включают все стереоизомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), изомеры с двойной связью (например, (Z) и (E)), конформационные изомеры, и таутомеры соединений, идентифицированных по химическим названиям и химическим структурам, представленным в изобретении. Кроме того, в объем изобретения входят индивидуальные стереоизомеры, изомеры с двойной связью, конформационные изомеры и таутомеры, а также смеси стереоизомеров, изомеров с двойной связью, конформационные изомеры и таутомеры.

[0025] Используемая в любой химической структуре или формуле в изобретении химическая связь, изображаемая жирной или пунктирной прямой линией, присоединенная к стереоцентру соединения, такая как в



обозначает относительную стереохимию стереоцентра относительно другого стереоцентра (других стереоцентров), к которому присоединены химические связи, изображаемые жирными или пунктирными прямыми линиями.

[0026] Используемая в любой химической структуре или формуле в изобретении химическая связь, изображаемая жирной или пунктирной клиновидной линией, присоединенная к стереоцентру соединения, такая как в



обозначает абсолютную стереохимию стереоцентра, а также относительную стереохимию стереоцентра относительно другого стереоцентра (других стереоцентров), к которому присоединены химические связи, изображаемые жирными или пунктирными клиновидными линиями.

[0027] Используемый в изобретении префикс "rel-" применительно к хиральному соединению означает, что соединение было получено фактически в форме индивидуального энантиомера, но его абсолютная стереохимия не была определена. В соединении, имеющем префикс "rel-", абсолютная стереохимия, указанная в химической структуре каждой связью, изображаемой жирной или пунктирной клиновидной линией, или в химическом названии каждым (R) - и (S) - обозначением, была установлена произвольно. Если не указано иное, то относительная стереохимия, указанная такими связями и обозначениями в соединении, имеющем префикс "rel-", отражает относительную стереохимию соединения.

[0028] Используемый в изобретении термин "соединение" применительно к соединениям по изобретению относится к совокупности молекул, имеющих одинаковую химическую структуру, за исключением того, что среди атомов, составляющих молекулы, могут присутствовать изотопные вариации. Термин "соединение" включает в себя такую совокупность молекул независимо от чистоты данного образца, содержащего совокупность молекул. Поэтому, термин "соединение" включает такую совокупность молекул в чистом виде, в смеси (например, в форме раствора, суспензии или коллоида) с одним или несколькими другими веществами или в форме гидрата, сольвата или сокристалла.

[0029] В описании и формуле изобретения, если не указано иное, то любой атом, специально не обозначенный в качестве конкретного изотопа в любом соединении по изобретению, может представлять любой стабильный изотоп указанного элемента. В приведенных в изобретении примерах, в которых атом специально не обозначен в качестве конкретного изотопа в любом соединении по изобретению, не предпринималось никаких действий для обогащения этого атома конкретным изотопом, и, поэтому, для

обычного специалиста в данной области является очевидным, что такой атом, по-видимому, имел приблизительный природный изотопный состав указанного элемента.

[0030] Используемый в изобретении термин "стабильный" применительно к изотопу означает, что неизвестно, что изотоп претерпевает самопроизвольный радиоактивный распад. Стабильные изотопы включают, но этим не ограничивая, изотопы, для которых не идентифицирована форма распада в таблице нуклидов, приведенной в публикации V.S. Shirley & C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Таблица of Nuclides (January 1980)*.

[0031] Используемое в описании и формуле изобретения обозначение "H" относится к водороду и включает любой стабильный изотоп водорода, а именно, ^1H и D. В приведенных в изобретении примерах, где атом обозначен как "H", не предпринималось никаких действий для обогащения этого атома конкретным изотопом водорода, и, поэтому, для обычного специалиста в данной области является очевидным, что такой атом водорода, по-видимому, имел приблизительный природный изотопный состав водорода.

[0032] Используемое в изобретении обозначение " ^1H " относится к протию. Если атом в соединении по изобретению или в его фармацевтически приемлемой соли обозначен как протий, то протий присутствует в указанном положении в соединении, по меньшей мере, в природной концентрации.

[0033] Используемые в изобретении обозначения "D", "d" и " ^2H " относятся к дейтерию.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли включают каждый составляющий их атом при приблизительном природном изотопном составе указанного элемента.

[0035] В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли включают один или более атомов, имеющих атомную массу или массовое число, которое отличается от атомной массы или массового числа наиболее распространенного изотопа указанного элемента ("изотопно-меченные" соединения и соли). Примеры стабильных изотопов, которые производятся промышленностью и могут быть использованы в изобретении, включают, без ограничения, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фосфора, например, ^2H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O и ^{31}P , соответственно.

[0036] Изотопно-меченные соединения и соли могут иметь ряд важных применений, в том числе, в качестве лекарственных препаратов. В некоторых вариантах осуществления, изотопно-меченные соединения и соли являются мечеными дейтерием (^2H). Соединения и соли, меченые дейтерием (^2H), могут применяться в терапии с достижением потенциальных терапевтических преимуществ по сравнению с соединениями, не мечеными с помощью ^2H . Как правило, соединения и соли, меченые дейтерием (^2H), могут иметь более высокую метаболическую стабильность по сравнению с соединениями и солями, которые не мечены изотопами, вследствие кинетического изотопного эффекта, описанного ниже. Более высокая метаболическая стабильность

приводит непосредственно к увеличению периода полувыведения *in vivo* или снижению вводимых доз, что в большинстве случаев может представлять собой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения. Изотопно-меченные соединения и соли обычно могут быть получены путем использования методик, раскрытых в схемах синтеза, примерах и связанных с ними описаниями, путем замены не меченого изотопом реагента на легко доступный изотопно-меченный реагент.

[0037] Соединения и соли, меченные дейтерием (^2H), могут регулировать скорость окислительного метаболизма соединения за счет первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которая происходит в результате обмена изотопных ядер, который, в свою очередь, вызван изменением энергий основного состояния ковалентных связей, участвующих в реакции. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит к снижению энергий основных состояний химических связей и, в силу этого, приводит к уменьшению разрыва связей, лимитирующей скорость реакции. Если разрыв связи происходит в области седловой точки или вблизи нее по координате многопродуктовой реакции, соотношения распределения продуктов могут быть существенно изменены. Для объяснения: если дейтерий связан с атомом углерода в неподлежащем замене положении, типичными различиями в скорости составляют $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$. Более подробную информацию можно найти в публикации S. L. Harbeson и R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

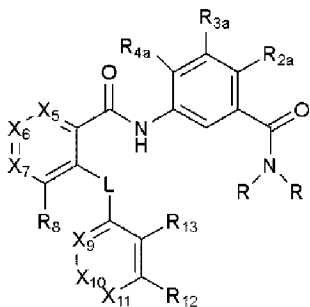
[0038] Концентрация изотопа (например, дейтерия), включенного в данное положение изотопно-меченого соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, может быть охарактеризована коэффициентом изотопного обогащения. Используемый в изобретении термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между содержанием изотопа в данном положении в изотопно-меченом соединении (или соли) и природным содержанием изотопа.

[0039] Когда атом в соединении по изобретению или в его фармацевтически приемлемой соли обозначен как дейтерий, такое соединение (или соль) имеет коэффициент изотопного обогащения для такого атома, по меньшей мере, 3000 (45% введение дейтерия). В некоторых вариантах осуществления, коэффициент изотопного обогащения составляет, по меньшей мере, 3500 (52,5% введения дейтерия), по меньшей мере, 4000 (60% введения дейтерия), по меньшей мере, 4500 (67,5% введения дейтерия), по меньшей мере, 5000 (75% введения дейтерия), по меньшей мере, 5500 (82,5% введения дейтерия), по меньшей мере, 6000 (90% введения дейтерия), по меньшей мере, 6333,3 (95% введения дейтерия), по меньшей мере, 6466,7 (97% введения дейтерия), по меньшей мере, 6600 (99% введения дейтерия), или, по меньшей мере, 6633,3 (99,5% введения дейтерия).

[0040] При создании и разработке терапевтических средств, специалист в данной области пытается оптимизировать фармакокинетические параметры, сохраняя при этом

требуемые свойства *in vitro*. Можно сделать не без основания вывод о том, что многие соединения с низкими фармакокинетическими профилями подвержены окислительному метаболизму.

[0041] В одном аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

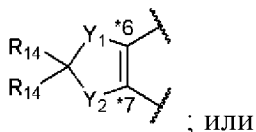
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

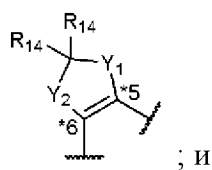
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

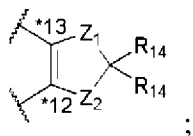


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$:

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где в тех случаях, когда X_7 представляет собой CR_7 , и R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H;

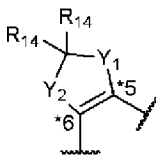
где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

[0042] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O или одинарную химическую связь. В других вариантах осуществления, L представляет собой O. В других вариантах осуществления, L представляет собой одинарную химическую связь.

галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, F, Cl, CHF_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 или циклопропил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CHF_2 . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CF_2CF_3 . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой циклопропил.

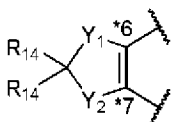
[0055] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



[0056] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других

вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой O, n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, F, Cl, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , OCH_3 , OCH_2Ph , циклопропил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопропил или 2,2-дифторциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $CH(CH_3)_2$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $C(CH_3)_3$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $CF(CH_3)_2$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой OCH_2Ph . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой циклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 1-метилциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 2-метилциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 2,2-дифторциклопропил.

[0057] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

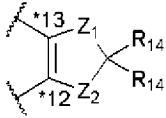


[0058] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H или OCH_2Ph . В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой OCH_2Ph .

[0059] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, F, Cl, OH, CH_3 , OCH_3 или 1-метилпиразол-5-ил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OH. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой CH_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $OC(^1H)_3$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCD_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1-метилпиразол-5-ил.

[0063] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{13} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{13} представляет собой D.

[0064] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



[0065] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y_1 представляет собой O, и Y_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$. В других вариантах осуществления, Y_1 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$, и Y_2 представляет собой O. В других вариантах осуществления, Y_1 представляет собой O, и Y_2 представляет собой O. В других вариантах осуществления, Y_1 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$, и Y_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$.

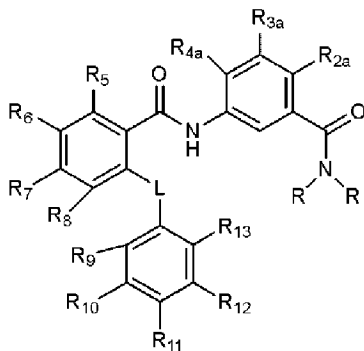
[0066] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z_1 представляет собой O, и Z_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$. В других вариантах осуществления, Z_1 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$, и Z_2 представляет собой O. В других вариантах осуществления, Z_1 представляет собой O, и Z_2 представляет собой O. В других вариантах осуществления, Z_1 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$, и Z_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$.

[0067] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой независимо H или F. В других вариантах осуществления, каждый R_{14} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{14} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{14} представляет собой D.

[0068] В других вариантах осуществления, каждый R_{14} представляет собой F.

[0069] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A), то есть, к соединению в несольевой форме.

[0070] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1)



I-A-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₅, R₆, R₇ и R₈ не является H;

где в тех случаях, когда R₇ представляет собой C₁-C₆ алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H.

[0071] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O или одинарную химическую связь. В других вариантах осуществления, L представляет собой O. В других вариантах осуществления, L представляет собой одинарную химическую связь.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH₃.

[0073] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a}

алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой O, n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, F, CF_3 , OCH_3 или OCH_2Ph . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой OCH_2Ph .

[0079] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H или OCH_2Ph . В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой OCH_2Ph .

[0080] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H,

ОН, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ алкокси или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ алкокси или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкокси или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкил или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкил или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой С₁-С₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(СН₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, С₁-С₆ алкила и С₁-С₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, F, Cl, ОН, СН₃, ОСН₃ или 1-метилпиразол-5-ил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ОН. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой СН₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ОСН₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ОС(¹Н)₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой OCD₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой 1-метилпиразол-5-ил.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₀ представляет собой Н, галоген, ОН или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген, ОН или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, ОН или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, галоген или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, галоген или ОН. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, F, Cl, ОН или ОСН₃. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ОН. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ОСН₃.

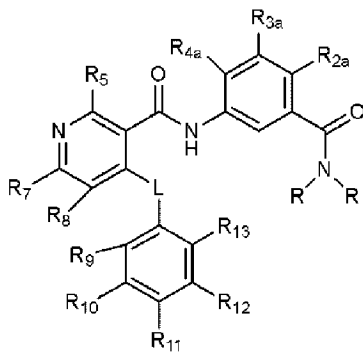
[0082] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой F, OCH_3 или OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[0083] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[0084] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{13} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{13} представляет собой D.

[0085] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-1), то есть, к соединению в несольевой форме.

[0086] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2)



I-A-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_7 и R_8 не является H;

где в тех случаях, когда R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H.

[0087] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O или одинарную химическую связь. В других вариантах осуществления, L представляет собой O. В других вариантах осуществления, L представляет собой одинарную химическую связь.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[0089] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H,

C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой O , n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , циклопропил, 1-метил-циклопропил, 2-метилциклопропил или 2,2-дифторциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $CH(CH_3)_2$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $C(CH_3)_3$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $CF(CH_3)_2$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой циклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 1-метилциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 2-метилциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 2,2-дифторциклопропил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H .

[0095] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H , галоген, OH , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H ,

ОН, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ алкокси или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, С₁-С₆ алкил, С₁-С₆ алкокси или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкокси или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкил или -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкил или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой С₁-С₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(СН₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(СН₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, С₁-С₆ алкила и С₁-С₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н или ОСН₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ОСН₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ОС(¹Н)₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой OCD₃.

[0096] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₀ представляет собой Н, галоген, ОН или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген, ОН или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, ОН или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, галоген или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, галоген или ОН. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н, F или Cl. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Cl.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₁ представляет собой Н, галоген, С₁-С₆ алкокси или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген, С₁-С₆ алкокси или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой Н, С₁-С₆ алкокси или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой F.

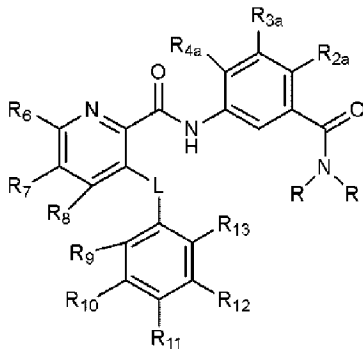
собой Н, галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой Н, галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой F или OCF₃. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой OCF₃.

[0098] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₂ представляет собой Н.

[0099] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₃ представляет собой Н.

[00100] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-2), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00101] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3)



I-A-3

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо Н или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой Н, галоген, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой Н, галоген, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой Н, галоген, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой Н, галоген, CN, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой Н или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой Н, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой Н, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо О или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₆, R₇ и R₈ не является Н;

где в тех случаях, когда R₇ представляет собой C₁-C₆ алкил, то тогда R_{2a} не является Н;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является Н.

[00102] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой О.

[00103] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо Н или СН₃. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой Н. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой СН₃.

[00104] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a} представляет собой Н, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н, галоген, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н, галоген, OH или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н, галоген, OH или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н, галоген, OH или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н, галоген, OH или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н или F. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой F.

[00105] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a}

вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой О, n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой CF_3 .

[00109] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой Н.

[00110] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой Н, галоген, ОН, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, ОН, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, ОН, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, галоген, ОН, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, галоген, ОН, C_1-C_6 алкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, галоген, ОН, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6

членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCN_3 .

[00111] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, галоген или OH. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

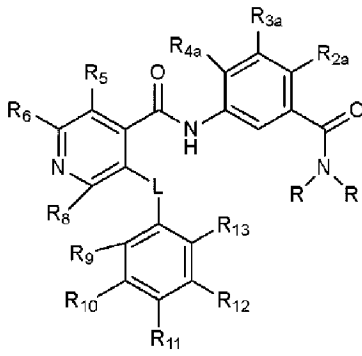
[00112] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00113] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00114] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00115] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-3), то есть, к соединению в несолевой форме.

[00116] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4)

**I-A-4**

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅ и R₆ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₅, R₆ и R₈ не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H.

[00117] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O или одинарную химическую связь. В других вариантах осуществления, L представляет собой O. В других вариантах осуществления, L представляет собой одинарную химическую связь.

R_5 представляет собой H, F или OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой OCH_3 .

[00123] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H, CF_3 или циклопропил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой циклопропил.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9

представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H или OCH₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой OCH₃.

[00126] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₀ представляет собой H, галоген, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H, галоген или OH. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой D.

[00127] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₁ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H, галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁

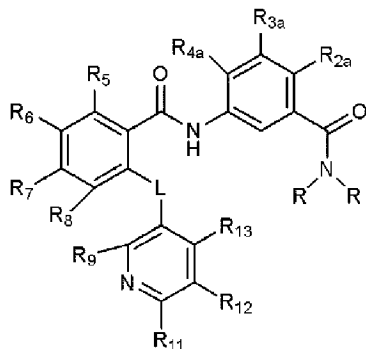
представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой F или OCF₃. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой OCF₃.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₂ представляет собой H.

[00129] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₃ представляет собой H.

[00130] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-4), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00131] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5)



I-A-5

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R_9 и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 не является H;

где в тех случаях, когда R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00133] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00134] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой F.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H.

собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой Cl или CF_3 . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой Cl . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CF_3 .

[00139] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой O , n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H или Cl . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Cl .

[00140] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8

представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H или OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 .

[00142] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, Cl, OCH_3

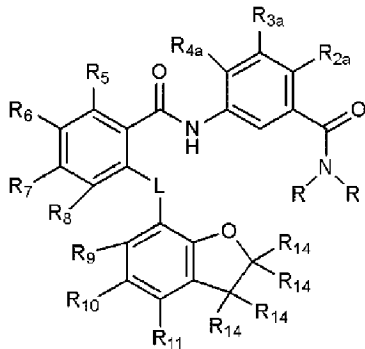
или OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00143] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00144] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00145] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-5), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00146] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6)



I-A-6

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $\text{C}(\text{R})_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси;

R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино или $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_w$;

R_8 представляет собой H или $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси или $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_w$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;
 каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 не является H;

где в тех случаях, когда R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H.

[00147] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00148] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00149] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой F.

[00150] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H.

[00151] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H.

представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой O, n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H.

[00155] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₈ представляет собой -O-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₈ представляет собой -O-(CH₂)_n-R_w, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₈ представляет собой H.

[00156] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-

C_6 алкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D.

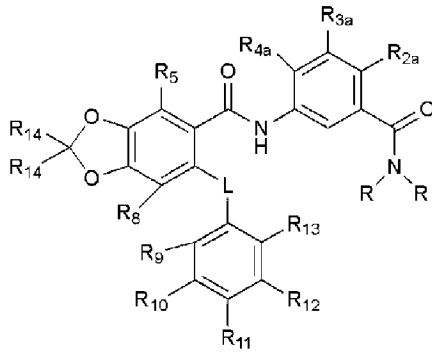
[00157] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, галоген или OH. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

[00158] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D.

[00159] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой H.

[00160] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-6), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00161] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7)



I-A-7

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый R₁₄ представляет собой независимо H, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H.

вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H.

[00168] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой $-O-(CH_2)_n-R_w$, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_8 представляет собой H.

[00169] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 .

[00170] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, OH или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, галоген или OH. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10}

представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой D.

[00171] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₁ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H, галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой OCF₃.

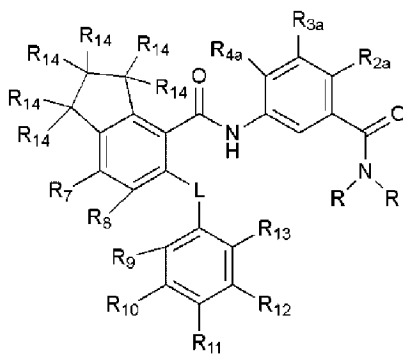
[00172] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₂ представляет собой H.

[00173] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₃ представляет собой H.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R₁₄ представляет собой F.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-7), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00176] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8)



I-A-8

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₇ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый R₁₄ представляет собой независимо H, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R₇ представляет собой C₁-C₆ алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00178] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH₃.

[00179] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, C₁-C₆

алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R_{2a} представляет собой F.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой O, n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей,

выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H.

[00183] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₈ представляет собой -O-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₈ представляет собой -O-(CH₂)_n-R_w, где n представляет собой 1, и R_w представляет собой фенил, где указанный фенил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₈ представляет собой H.

[00184] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 5-6 членный гетероарил, где указанный 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой D.

[00185] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₀ представляет собой H, галоген, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H, OH или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой H, галоген или OH. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет

собой Н. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

[00186] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой Н, галоген, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой Н, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой Н, галоген или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой Н, галоген или C_1 - C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

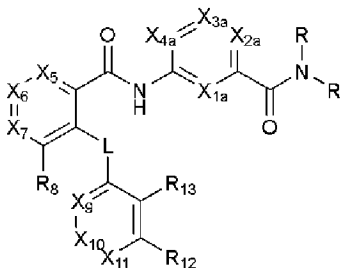
[00187] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой Н.

[00188] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой Н.

[00189] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой независимо Н или F.

[00190] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-A-8), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00191] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

X_{1a} представляет собой N или CH;

X_{2a} представляет собой N, N^+O^- или CR_{2a} ;

X_{3a} представляет собой N или CR_{3a} ;

X_{4a} представляет собой N или CR_{4a} ;

X_5 представляет собой N или CR_5 ;

X_6 представляет собой N или CR_6 ;

X_7 представляет собой N или CR_7 ;

X_9 представляет собой N или CR_9 ;

X_{10} представляет собой N или CR_{10} ;

X_{11} представляет собой N или CR_{11} ;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

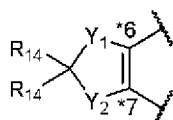
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 , R_6 и R_7 определяются следующим образом:

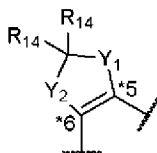
(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



; или

(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



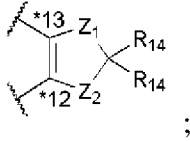
; и

R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где один или два из X_{1a} , X_{2a} , X_{3a} и X_{4a} представляет собой N или N^+-O^- ;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

[00192] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X_{1a} представляет собой N. В других вариантах осуществления, X_{1a} представляет собой CH.

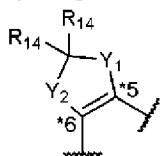
[00194] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X_{2a} представляет собой N или N^+-O^- . В других вариантах осуществления, X_{2a} представляет собой N. В других вариантах осуществления, X_{2a} представляет собой N^+-O^- . В других вариантах осуществления, X_{2a} представляет собой CR_{2a} .

[00195] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X_{3a} представляет собой N. В других вариантах осуществления, X_{3a} представляет собой CR_{3a} .

[00196] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X_{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления, X_{4a} представляет собой CR_{4a} .

собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, OCHF₂, OCF₃ или циклопропил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой CH₃. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C(¹H)₃. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой CD₃. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой CHF₂. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой CF₃. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой CF₂CF₃. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой OCHF₂. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой OCF₃. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой циклопропил.

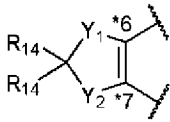
[00209] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



[00210] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₇ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆

алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, Cl, C(CH₃)₃, CF(CH₃)₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃, циклопропил, 1-метил-циклопропил, 2-метилциклопропил, 2,2-дифторциклопропил или 1-трифторметилциклопропил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C(CH₃)₃. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой CF(CH₃)₂. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой CF₃. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой OCHF₂. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой OCF₃. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой циклопропил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой 1-метилциклопропил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой 2-метил-циклопропил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой 2,2-дифторциклопропил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой 1-трифторметилциклопропил.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



[00212] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой H.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1 - C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, F, Cl, OH, CH_3 , OCH_3 , $OCHF_2$ или OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OH. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой CH_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $C(^1H)_3$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой CD_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $OC(^1H)_3$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCD_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $OCHF_2$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCF_3 .

[00214] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H, F или Cl. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10}

представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Cl.

[00215] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₁ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой F, OCH₃, OCHF₂ или OCF₃. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой OCH₃. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой OCHF₂. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой OCF₃.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₂ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₁₂ представляет собой H.

[00217] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₃ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₁₃ представляет собой H.

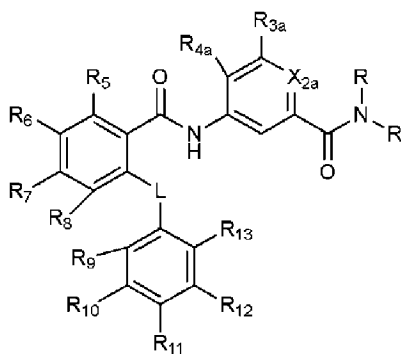
[00218] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y₁ представляет собой O, и Y₂ представляет собой C(R₁₄)₂. В других вариантах осуществления, Y₁ представляет собой C(R₁₄)₂, и Y₂ представляет собой O. В других вариантах осуществления, Y₁ представляет собой O, и Y₂ представляет собой O. В других вариантах осуществления, Y₁ представляет собой C(R₁₄)₂, и Y₂ представляет собой C(R₁₄)₂.

[00219] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z₁ представляет собой O, и Z₂ представляет собой C(R₁₄)₂. В других вариантах осуществления, Z₁ представляет собой C(R₁₄)₂, и Z₂ представляет собой O. В других вариантах осуществления, Z₁ представляет собой O, и Z₂ представляет собой O. В других вариантах осуществления, Z₁ представляет собой C(R₁₄)₂, и Z₂ представляет собой C(R₁₄)₂.

[00220] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой независимо Н или F. В других вариантах осуществления, каждый R_{14} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, каждый R_{14} представляет собой F.

[00221] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00222] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1)



I-B-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{2a} представляет собой N или N⁺-O⁻;

каждый R представляет собой независимо Н или C₁-C₆ алкил;

R_{3a} представляет собой Н, галоген, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой Н, галоген, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой Н, галоген, CN, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой Н или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой Н, галоген, CN, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой Н, галоген, CN, ОН, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 не является H.

[00223] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00224] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X_{2a} представляет собой N. В других вариантах осуществления, X_{2a} представляет собой N^+-O^- .

[00225] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00226] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой CH_3 .

[00227] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H, F, Cl или CH_3 . В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой CH_3 .

[00228] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5

представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой Н, F, Cl, NHCH₃, CF₃ или OCH₃. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой F. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой NHCH₃. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой CF₃. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой OCH₃.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₆ представляет собой Н, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой Н, F, Cl, CH₃, CHF₂, CF₃, CF₂CF₃, OCHF₂, OCF₃ или циклопропил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет

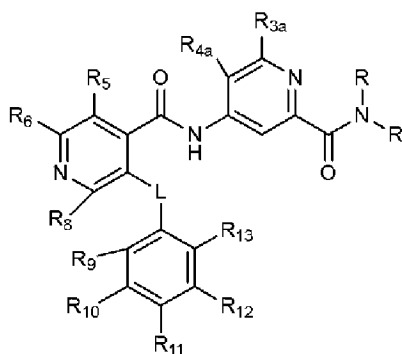
[00234] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой F, OCH_3 , $OCHF_2$ или OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой $OCHF_2$. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00235] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00236] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00237] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-1), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00238] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2)



I-B-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 и R_8 не является H.

[00239] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00240] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00241] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H.

[00242] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или CH_3 . В других вариантах

R_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H или CF_3 . В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CF_3 .

[00245] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой H.

[00246] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H или OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 .

[00247] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других

вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

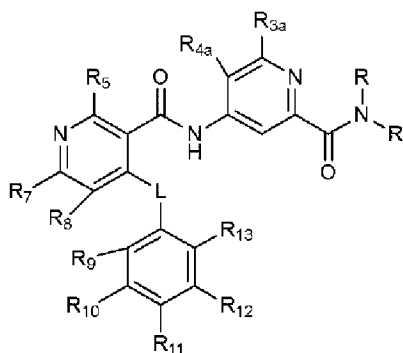
[00248] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00249] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00250] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00251] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-2), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00252] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3)



I-B-3

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_7 и R_8 не является H.

[00253] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00254] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00255] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой CH_3 .

[00256] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H.

[00257] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_5

представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой C₁-C₆ алкиламино. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H.

[00258] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила. В

других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $C(CH_3)_3$, $CF(CH_3)_2$, CF_3 , циклопропил, 1-метилциклопропил, 2-метилциклопропил, 2,2-дифторциклопропил или 1-трифторметилциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $C(CH_3)_3$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $CF(CH_3)_2$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой циклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 1-метилциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 2-метилциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 2,2-дифторциклопропил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой 1-трифтор-метилциклопропил.

[00259] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой H.

[00260] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 .

[00261] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

[00262] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11}

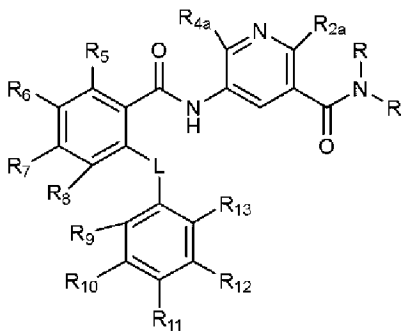
представляет собой галоген, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой OCF₃.

[00263] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₂ представляет собой H.

[00264] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₃ представляет собой H.

[00265] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-3), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00266] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4)



I-B-4

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 не является H.

[00267] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00268] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00269] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a} представляет собой H.

[00270] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H.

[00271] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6

C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H.

[00274] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой H.

[00275] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В

других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 .

[00276] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

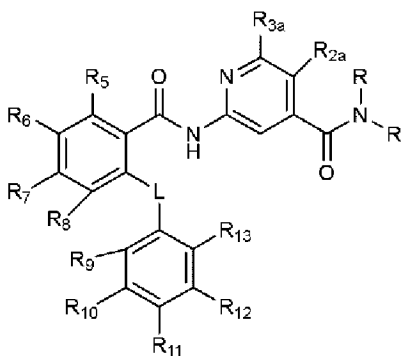
[00277] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D.

[00278] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00279] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00280] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-4), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00281] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5)



I-B-5

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH или C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH или C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₅, R₆, R₇ и R₈ не является H.

[00282] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00283] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH₃.

[00284] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2a} представляет собой H.

[00285] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H.

[00286] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆

алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 алкиламино. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой F .

[00287] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_6 представляет собой H , галоген, CN , OH , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H , C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой H , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CF_3 .

[00288] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H.

[00289] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой H.

[00290] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6

алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 .

[00291] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

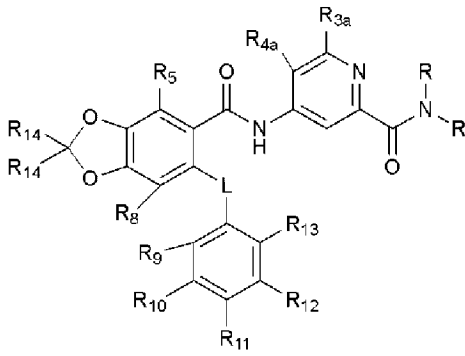
[00292] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00293] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00294] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00295] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-5), то есть, к соединению в несолевой форме.

[00296] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-6)



I-B-6

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый R₁₄ представляет собой независимо H, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

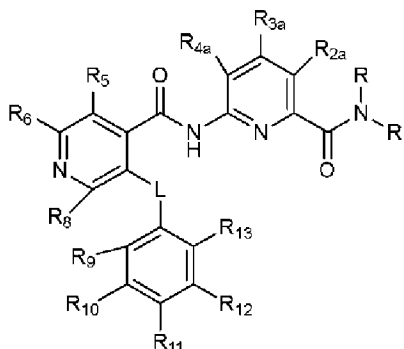
n представляет собой 0 или 1.

[00297] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00298] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-6) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃. В других вариантах осуществления, каждый R

[00309] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-6), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00310] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7)



I-B-7

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅ и R₆ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₅, R₆ и R₈ не является H.

[00311] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой -W-(CH₂)_n-R_w, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R₆ представляет собой H.

[00318] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₈ представляет собой H.

[00319] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах

осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 .

[00320] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

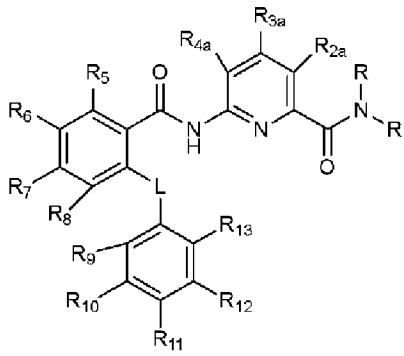
[00321] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00322] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00323] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00324] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-7), то есть, к соединению в несолевой форме.

[00325] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8)

**I-B-8**

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₅, R₆, R₇ и R₈ не является H.

[00326] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00327] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃. В других вариантах осуществления, каждый R

собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H.

[00334] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой H.

[00335] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $OC(^1H)_3$. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой OCD_3 .

[00336] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

[00337] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других

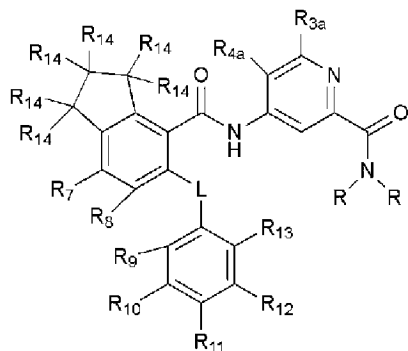
вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00338] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00339] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00340] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-8), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00341] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9)



I-B-9

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый R_{14} представляет собой независимо Н, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо О или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1.

[00342] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой О.

[00343] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо Н или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой Н. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00344] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой Н.

[00345] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой Н, галоген или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой Н.

[00346] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_7 представляет собой Н, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, галоген, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-$

$(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси или $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н.

[00347] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой Н.

[00348] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой Н, галоген, ОН, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, ОН, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, ОН, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, галоген, ОН, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н, галоген, ОН, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой D.

[00349] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой Н. В других

вариантах осуществления, R_{10} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

[00350] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

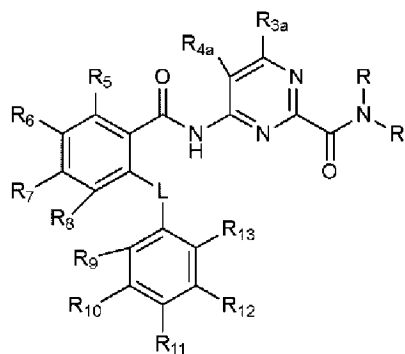
[00351] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00352] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00353] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой независимо H или F.

[00354] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-9), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00355] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10)



I-B-10

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 не является H.

[00356] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00357] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00358] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{3a} представляет собой H.

[00359] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4a} представляет собой H.

собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой незамещенный 3-6 членный циклоалкил. В других вариантах осуществления, R_6 представляет собой CF_3 .

[00362] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой $-W-(CH_2)_n-R_w$, где W представляет собой одинарную химическую связь, n представляет собой 0, и R_w представляет собой 3-6 членный циклоалкил, где указанный 3-6 членный циклоалкил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой H.

[00363] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_8 представляет собой H.

[00364] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_9 представляет собой H, галоген,

ОН, С₁-С₆ алкокси или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкил или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н, галоген, ОН, С₁-С₆ алкил или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой С₁-С₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ОСН₃.

[00365] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₀ представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₁₀ представляет собой D.

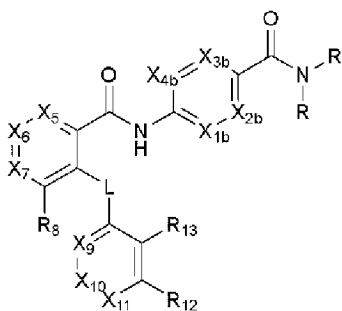
[00366] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₁ представляет собой галоген, С₁-С₆ алкокси или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой С₁-С₆ алкокси или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой С₁-С₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой С₁-С₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой ¹Н. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой ОСF₃.

[00367] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₂ представляет собой Н.

[00368] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₃ представляет собой Н.

[00369] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I-B-10), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00370] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II)



II

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1b} представляет собой N или CR_{1b};

X_{2b} представляет собой N или CR_{2b};

X_{3b} представляет собой N или CR_{3b};

X_{4b} представляет собой N или CR_{4b};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

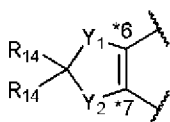
R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

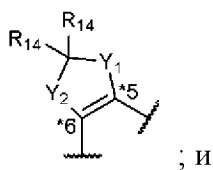
(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



; или

(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

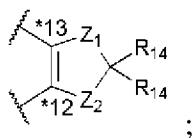


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где не более чем два из X_{1b} , X_{2b} , X_{3b} и X_{4b} представляет собой N;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

[00371] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00372] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где X_{1b} представляет собой N. В других вариантах осуществления, X_{1b} представляет собой CR_{1b} .

вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой CH_3 .

[00384] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2b} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой Н или F. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой F.

[00385] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3b} представляет собой Н.

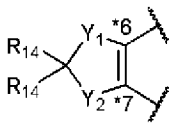
[00386] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4b} представляет собой Н или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой Н или CH_3 . В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой CH_3 .

[00387] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_5 представляет собой Н, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, F, Cl, CF_3 или OCH_3 . В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой OCH_3 .

[00388] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_6 представляет

собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H, Cl, CF₃, OCHF₂ или OCF₃. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой CF₃. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой OCHF₂. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой OCF₃.

[00391] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



[00392] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₈ представляет собой H.

[00393] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₉ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H, CH₃ или OCH₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой CH₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой OCH₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой OC(¹H)₃. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой OCD₃.

[00394] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₀

представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой Н или F. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой F.

[00395] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой F, Cl или OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00396] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой Н, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(\text{CH}_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_{12} представляет собой Н.

[00397] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой Н, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(\text{CH}_2)_n-R_w$. В других вариантах осуществления, R_{13} представляет собой Н.

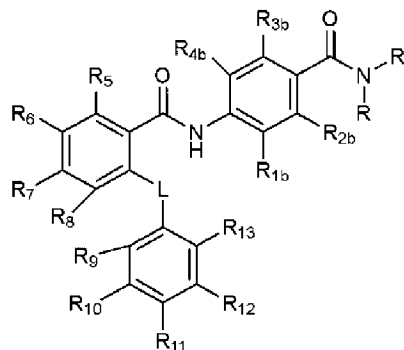
[00398] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y_1 представляет собой O, и Y_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$. В других вариантах осуществления, Y_1 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$, и Y_2 представляет собой O. В других вариантах осуществления, Y_1 представляет собой O, и Y_2 представляет собой O. В других вариантах осуществления, Y_1 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$, и Y_2 представляет собой $\text{C}(\text{R}_{14})_2$.

[00399] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой независимо Н или F. В других вариантах осуществления, каждый R_{14}

представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R₁₄ представляет собой F.

[00400] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00401] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1)



II-A-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 не является Н.

[00402] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00403] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо Н или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой Н. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00404] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{1b} представляет собой Н, галоген или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н или F. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой F.

[00405] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2b} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой Н или F. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой Н. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой F.

[00406] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3b} представляет собой Н.

[00407] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4b} представляет собой Н или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой Н.

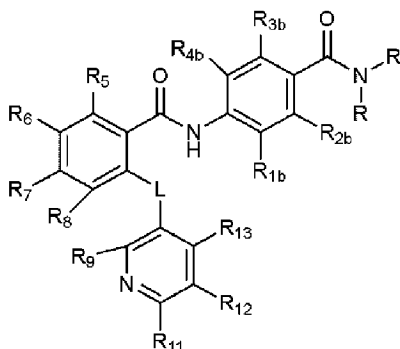
[00408] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_5 представляет собой Н, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой Н, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси.

[00415] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00416] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00417] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-1), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00418] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2)



II-A-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R_8 представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R_9 и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный

гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₅, R₆, R₇ и R₈ не является H.

[00419] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00420] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH₃.

[00421] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{1b} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H.

[00422] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2b} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой F.

[00423] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3b} представляет собой H.

[00424] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4b} представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой H.

[00425] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси.

осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₇ представляет собой H.

[00428] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₈ представляет собой H.

[00429] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₉ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₉ представляет собой ОСН₃.

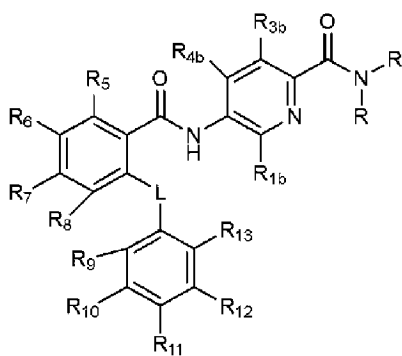
[00430] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₁ представляет собой галоген, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген или C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой ¹H. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой D. В других вариантах осуществления, R₁₁ представляет собой Cl.

[00431] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₂ представляет собой H.

[00432] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R₁₃ представляет собой H.

[00433] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-A-2), то есть, к соединению в несолевой форме.

[00434] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II-B-1)



II-B-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R₅, R₆, R₇ и R₈ не является H.

[00435] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00436] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃. В других вариантах осуществления, каждый R

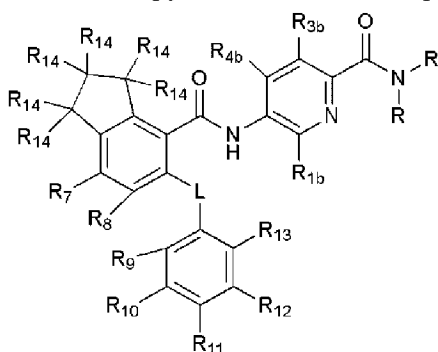
осуществления, R_{11} представляет собой F или OCF_3 . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой F. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00447] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00448] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00449] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-1), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00450] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2)



II-B-2

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый R_{14} представляет собой независимо Н, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо О или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1.

[00451] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой О.

[00452] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо Н или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой Н. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00453] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{1b} представляет собой Н, галоген или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой Н.

[00454] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3b} представляет собой Н.

[00455] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4b} представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой Н.

[00456] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_7 представляет собой Н, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_7 представляет собой Н,

представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

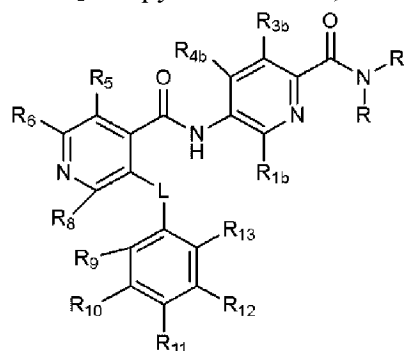
[00461] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00462] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00463] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой независимо H или F.

[00464] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-2), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00465] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3)



II-B-3

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $\text{C}(\text{R})_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси;

R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси;

R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино или $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$;

R_8 представляет собой H или $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси или $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси или $-\text{W}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;
 каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 и R_8 не является H.

[00466] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00467] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00468] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{1b} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H.

[00469] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3b} представляет собой H.

[00470] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4b} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой H.

[00471] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-

[00475] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{10} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

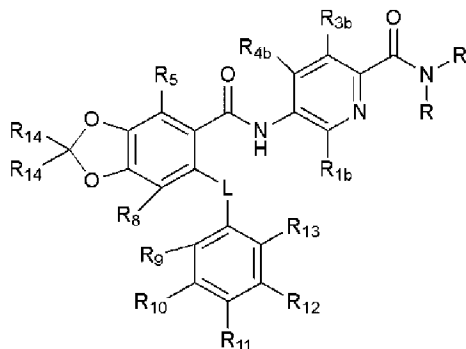
[00476] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

[00477] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00478] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00479] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-3), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00480] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4)



II-B-4

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $\text{C}(\text{R})_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1.

[00481] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00482] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00483] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{1b} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{1b} представляет собой H.

вариантах осуществления, R_{10} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{10} представляет собой D.

[00490] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген или C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой ^1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

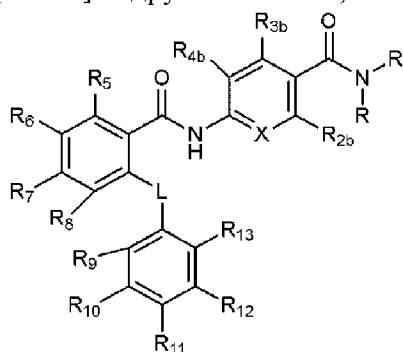
[00491] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

[00492] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

[00493] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R_{14} представляет собой F.

[00494] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-4), то есть, к соединению в несольевой форме.

[00495] В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5)



II-B-5

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где, по меньшей мере, один из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 не является H.

[00496] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где L представляет собой O.

[00497] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой независимо H или CH_3 . В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления, каждый R представляет собой CH_3 .

[00498] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{2b} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления, R_{2b} представляет собой H.

[00499] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{3b} представляет собой H.

[00500] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{4b} представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления, R_{4b} представляет собой H.

осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой H. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой 1H . В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой D. В других вариантах осуществления, R_{11} представляет собой OCF_3 .

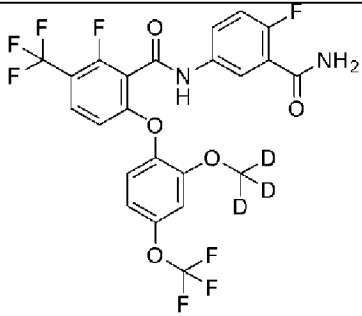
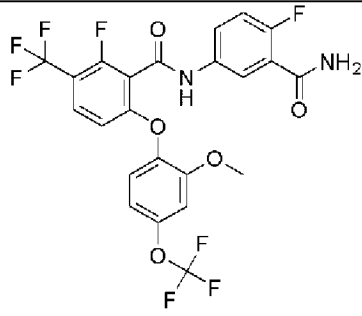
[00508] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{12} представляет собой H.

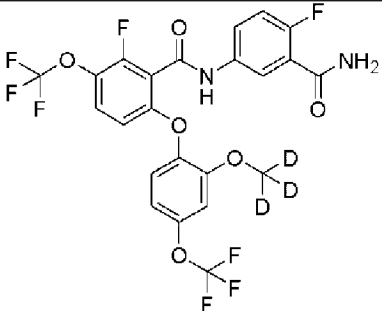
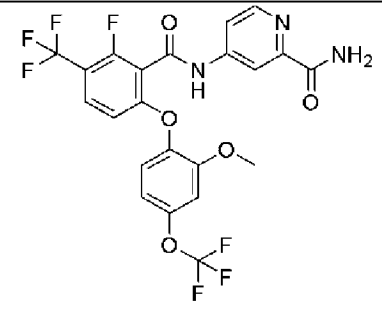
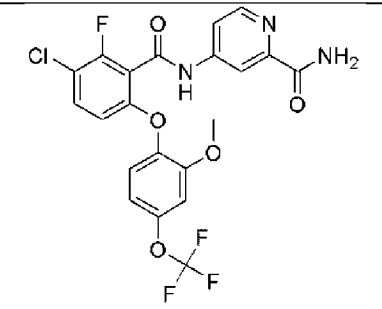
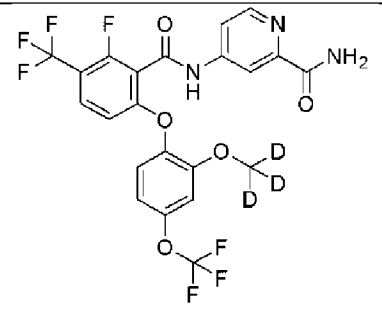
[00509] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5) или его фармацевтически приемлемой соли, где R_{13} представляет собой H.

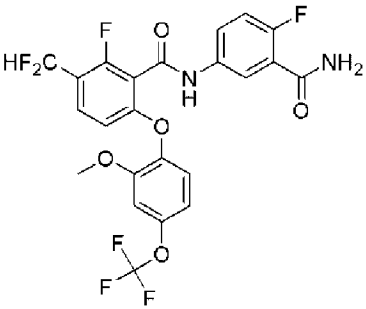
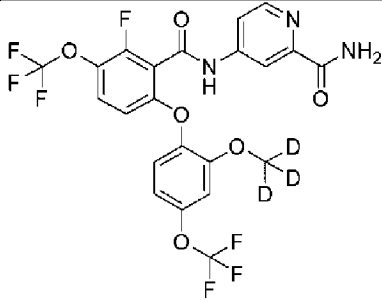
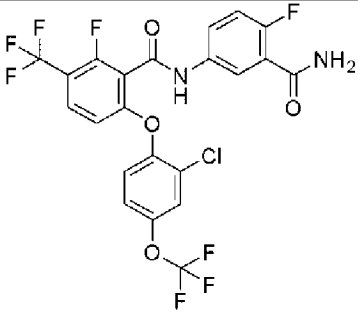
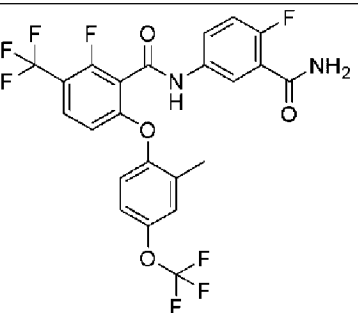
[00510] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (II-B-5), то есть, к соединению в несольевой форме.

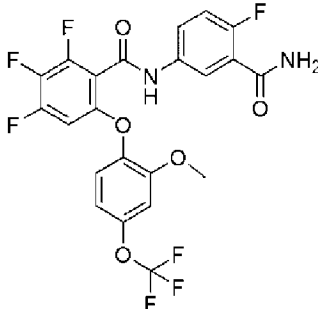
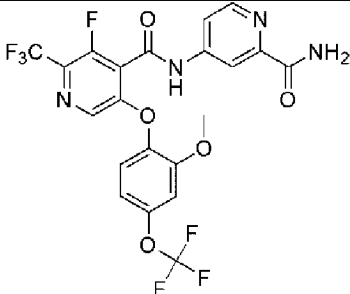
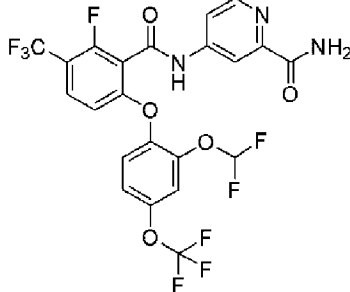
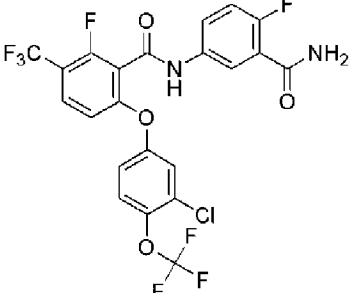
[00511] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы 1, 1A или 1B, или к его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления, изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы 1, 1A или 1B, то есть, к соединению в несольевой форме.

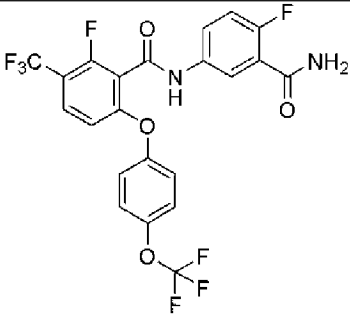
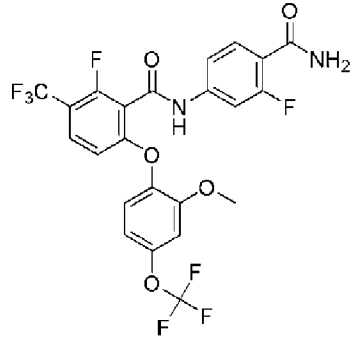
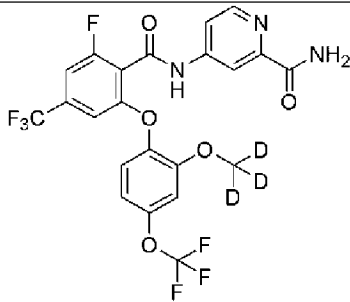
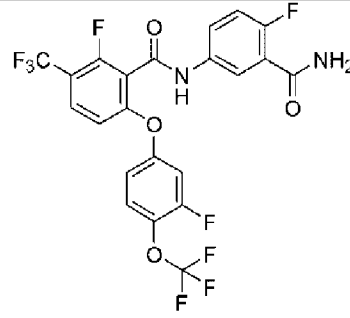
[00512] Таблица 1. Номера соединений, структуры и химические названия

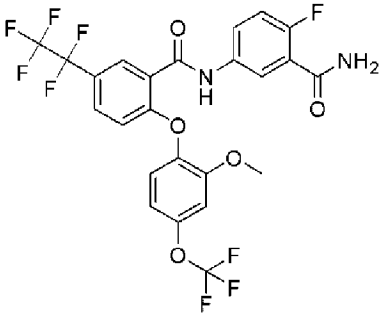
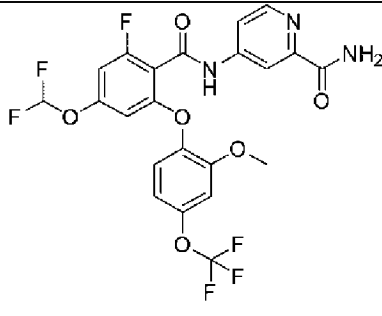
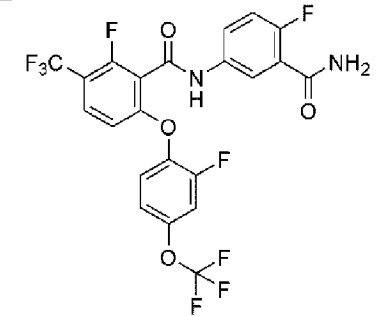
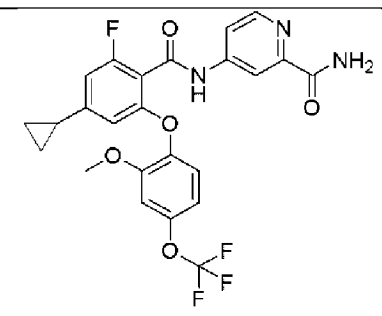
Номер соединения	Структура соединения и его химическое название
1	 <p data-bbox="496 1451 1425 1541">N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид</p>
2	 <p data-bbox="580 1899 1340 1989">N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид</p>

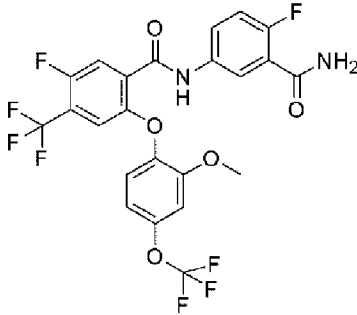
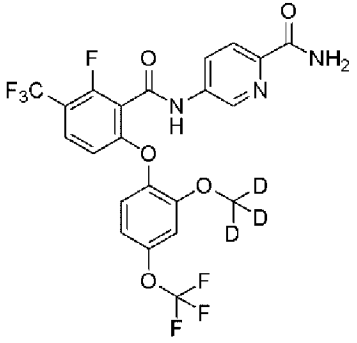
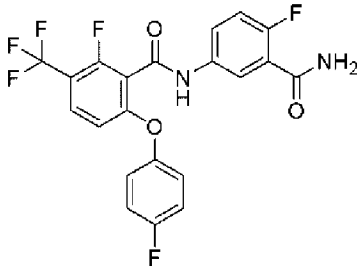
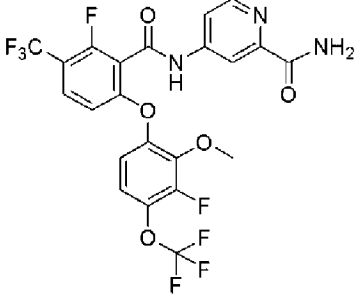
3	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензамид</p>
4	 <p>4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>
5	 <p>4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>
6	 <p>4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>

7	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензамид</p>
8	 <p>4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>
9	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид</p>
10	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид</p>

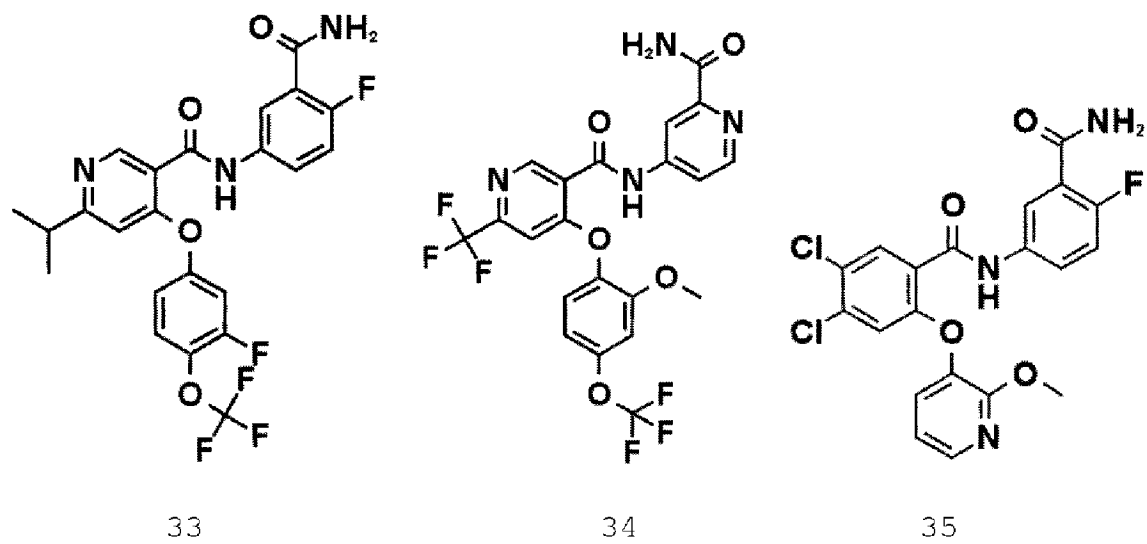
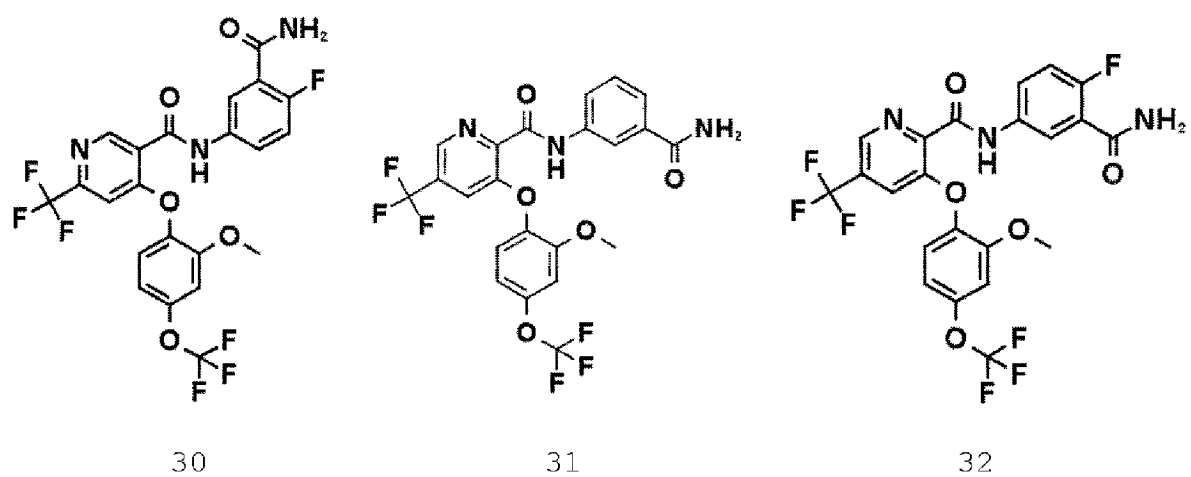
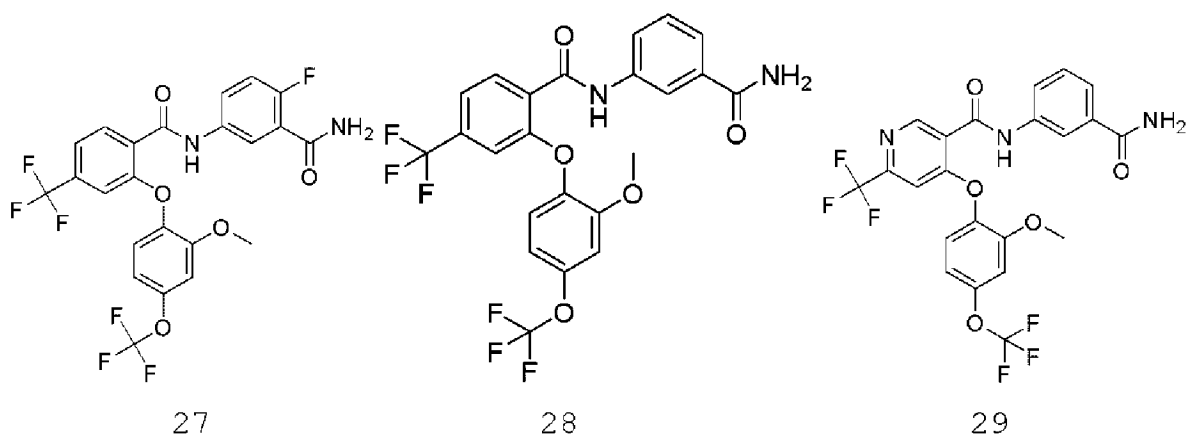
11	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид</p>
12	 <p>N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)-пиридин-4-карбоксамид</p>
13	 <p>4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид</p>
14	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид</p>

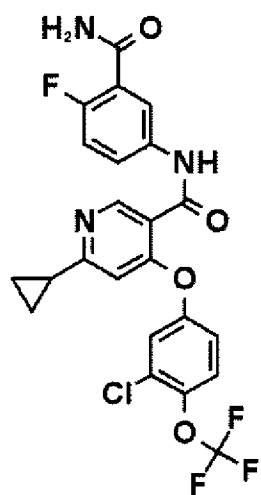
15	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид</p>
16	 <p>N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид</p>
17	 <p>4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>
18	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид</p>

19	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид</p>
20	 <p>4-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>
21	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид</p>
22	 <p>4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>

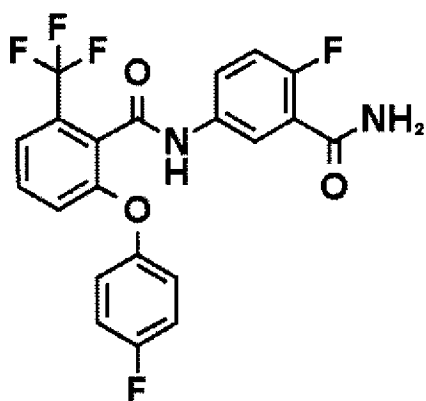
23	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензамид</p>
24	 <p>5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>
25	 <p>N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)бензамид</p>
26	 <p>4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p>

[00513] Таблица 1А. Номера соединений и структуры.

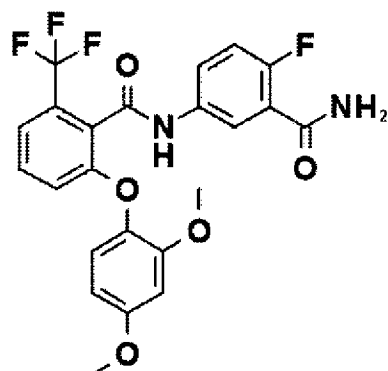




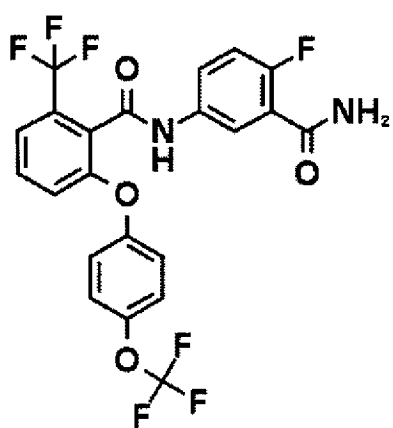
36



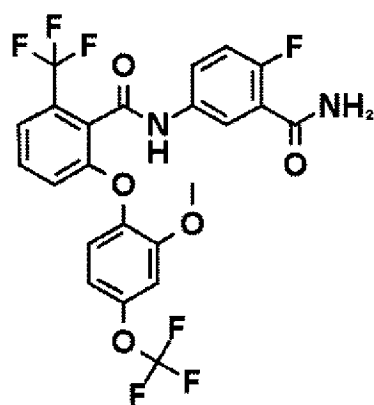
37



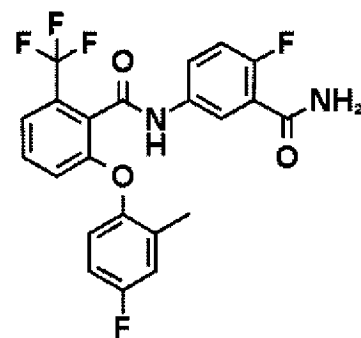
38



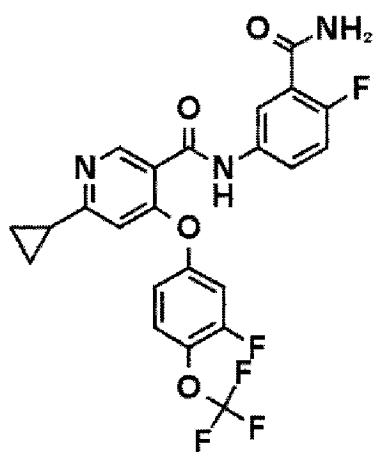
39



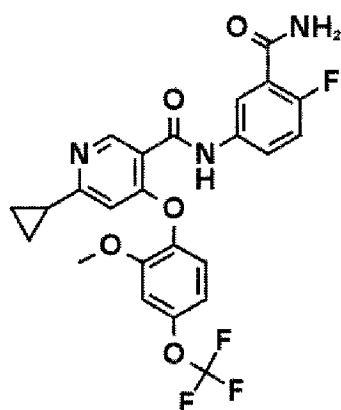
40



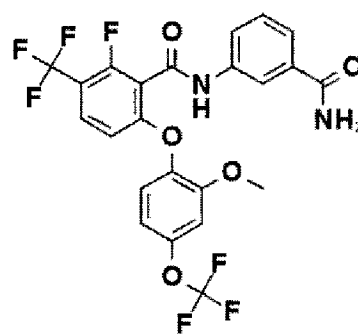
41



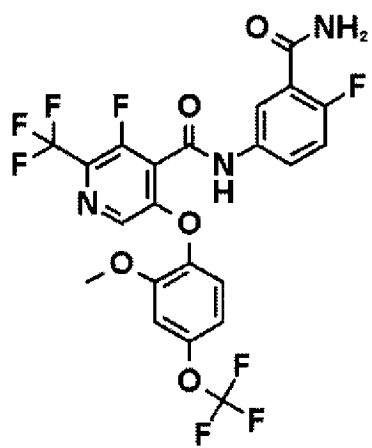
42



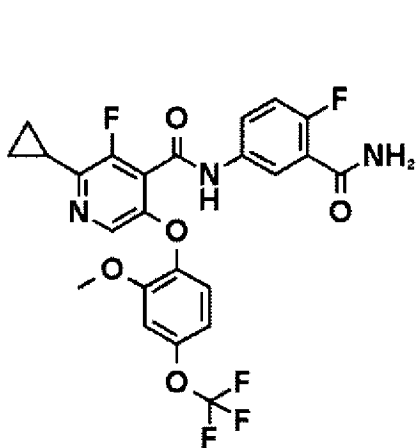
43



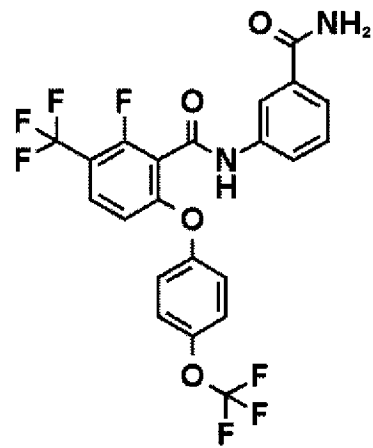
44



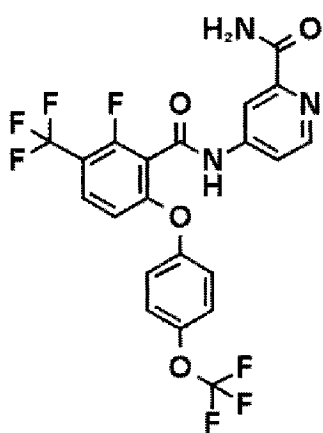
45



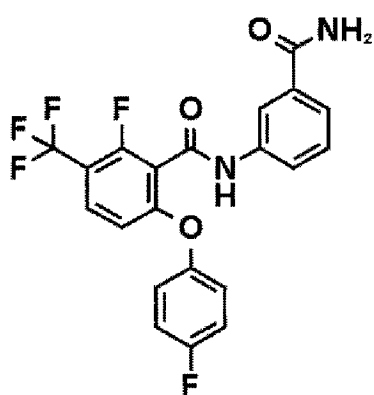
46



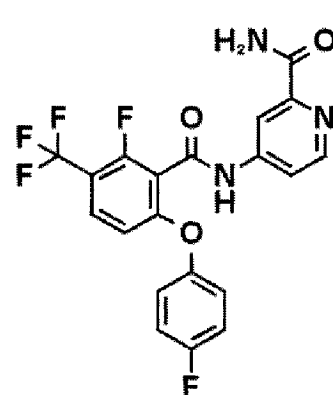
47



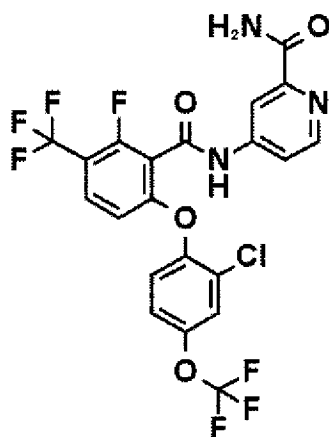
48



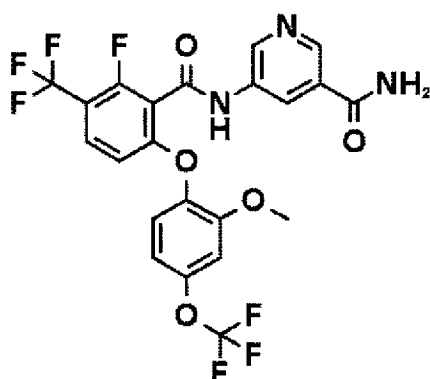
49



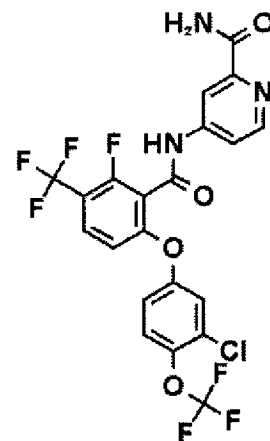
50



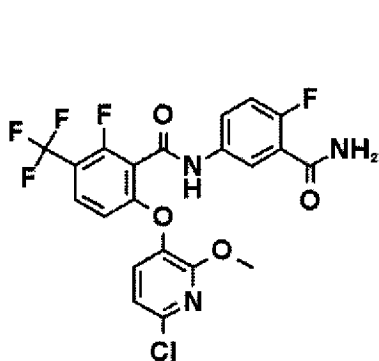
51



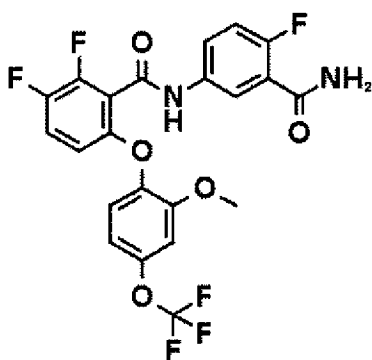
52



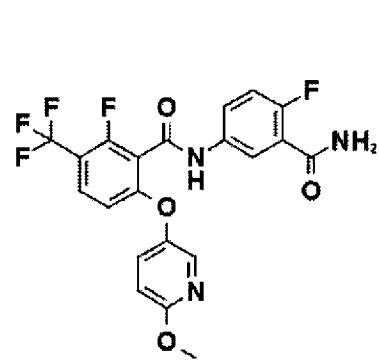
53



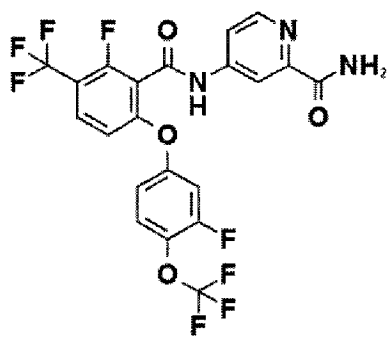
54



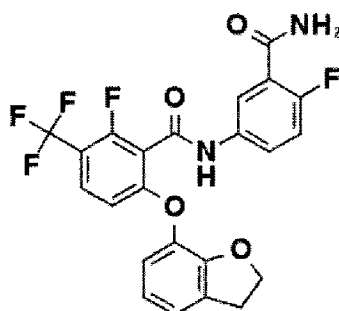
55



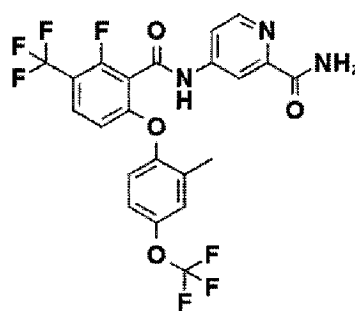
56



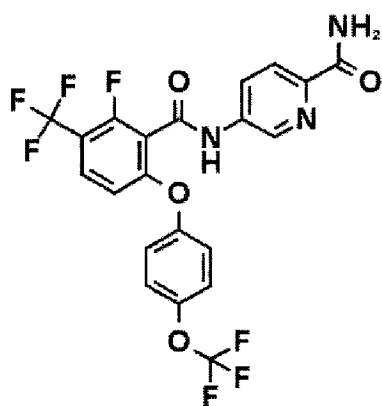
57



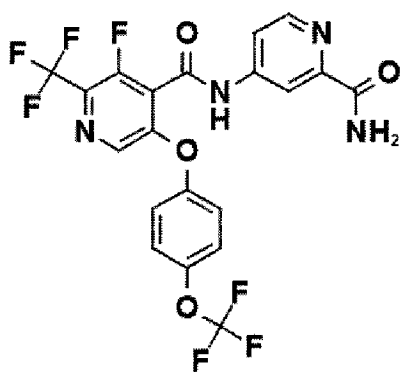
58



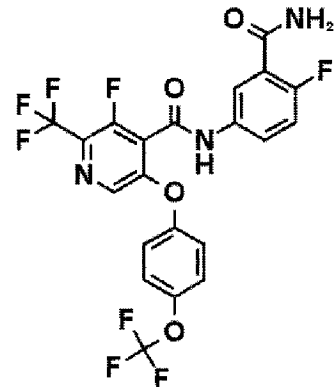
59



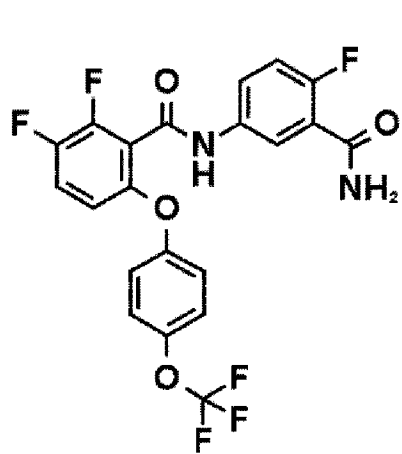
60



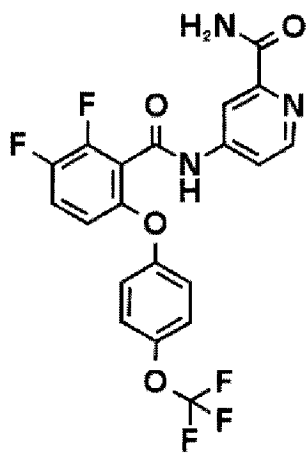
61



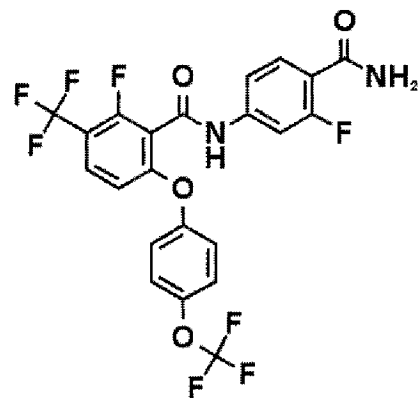
62



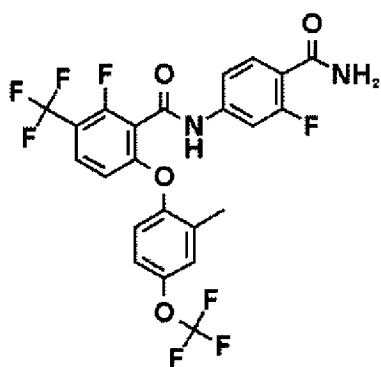
63



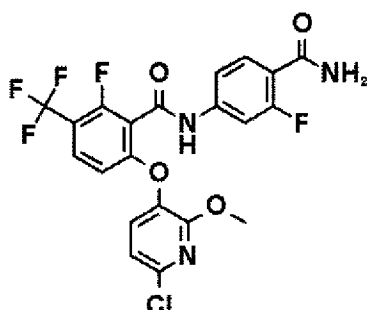
64



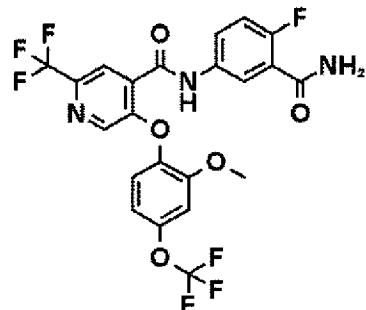
65



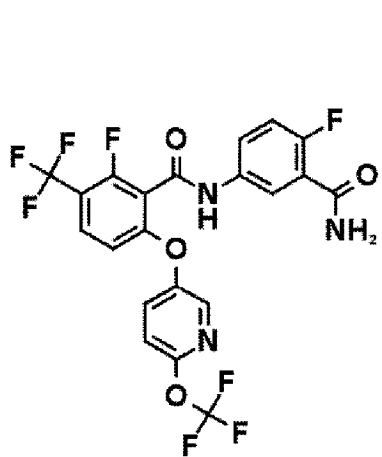
66



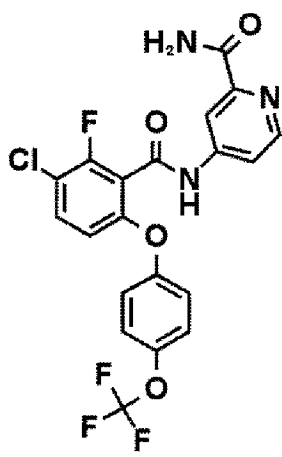
67



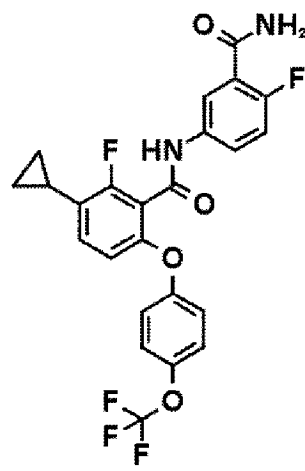
68



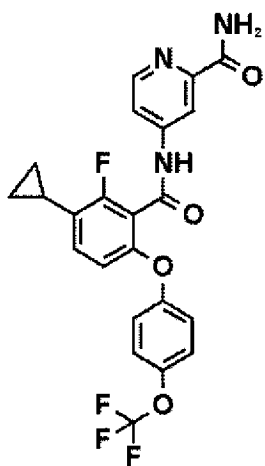
69



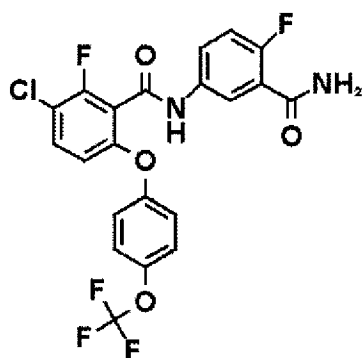
70



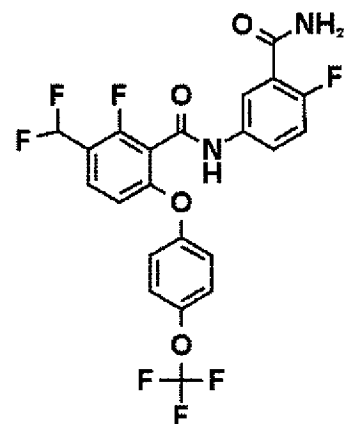
71



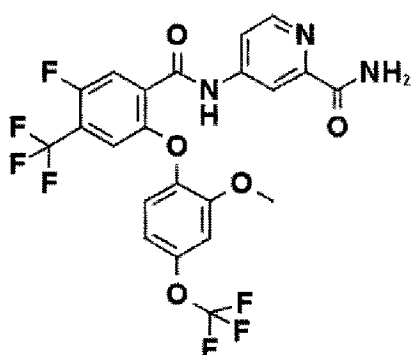
72



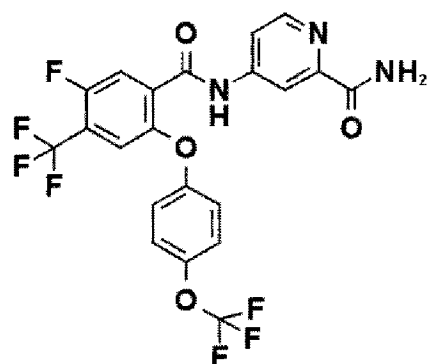
73



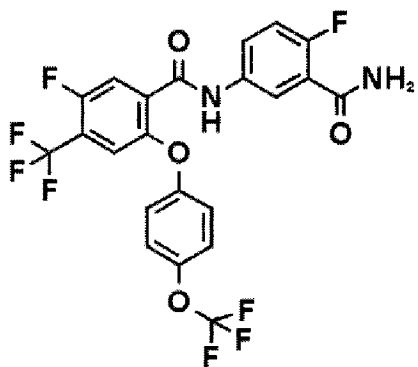
74



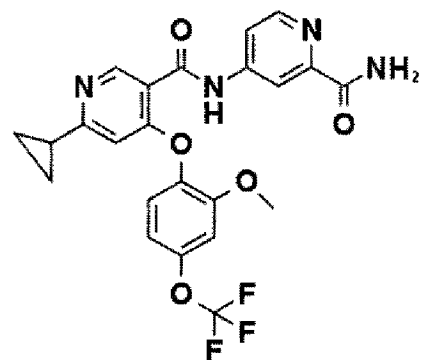
75



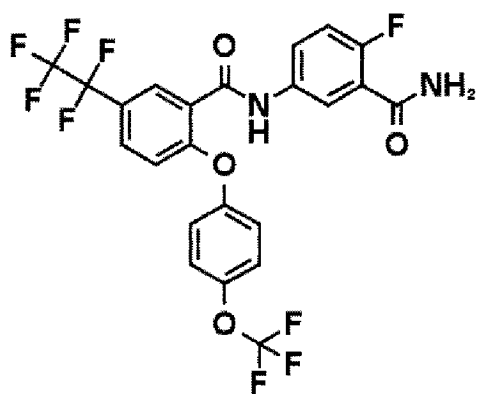
76



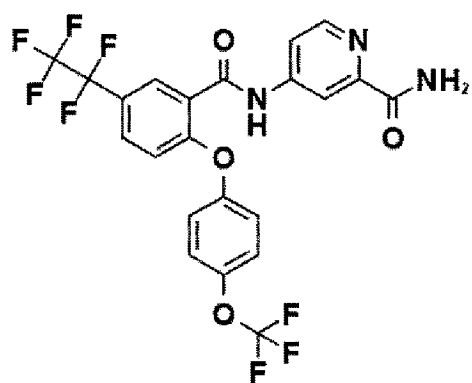
77



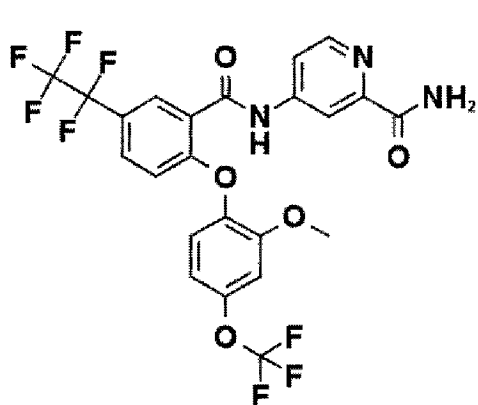
78



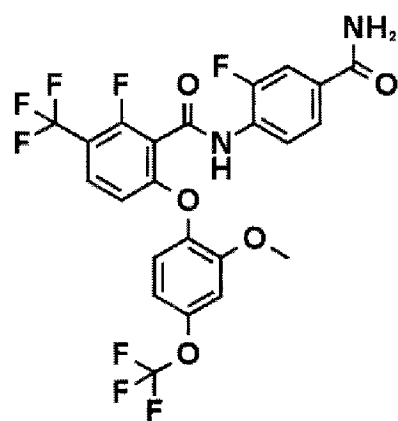
79



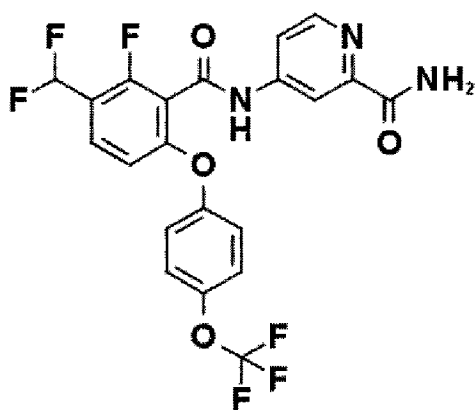
80



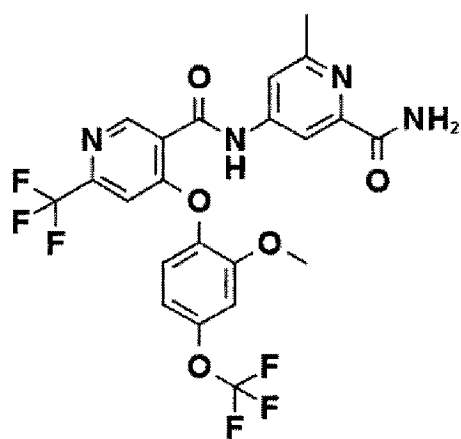
81



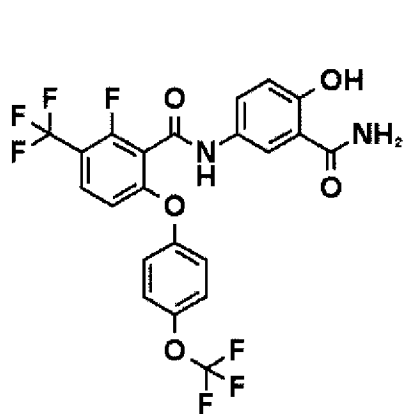
82



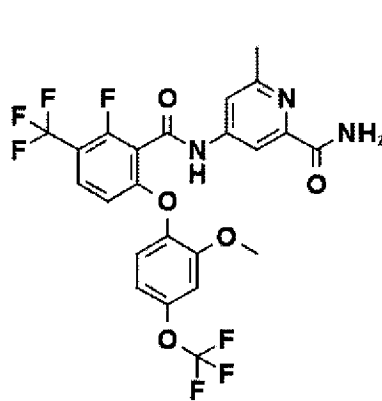
83



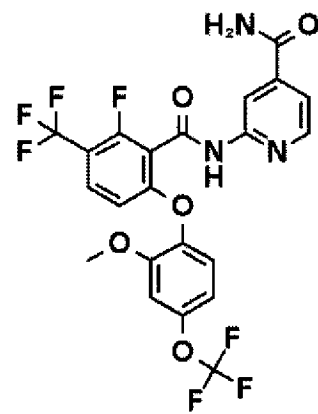
84



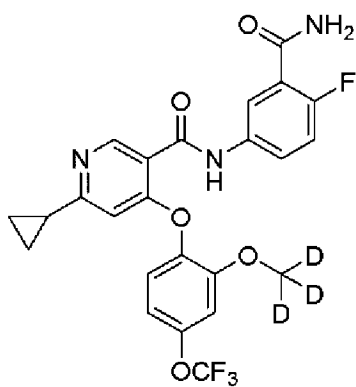
85



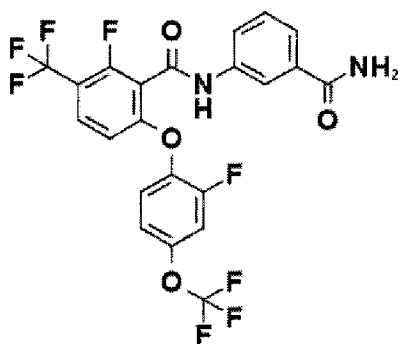
86



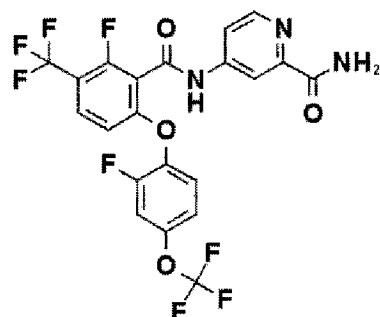
87



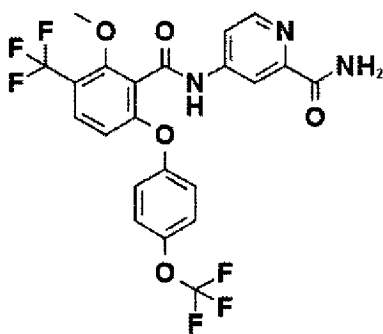
88



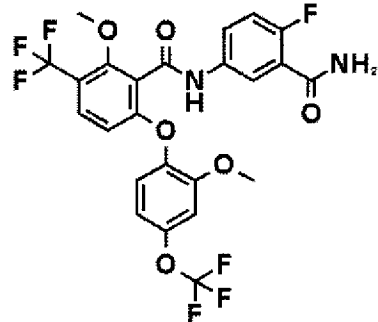
89



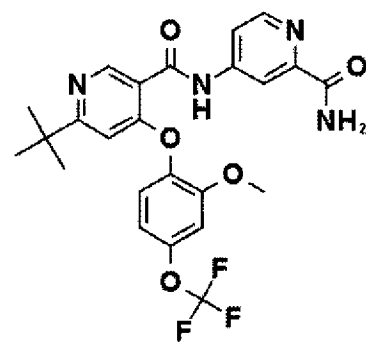
90



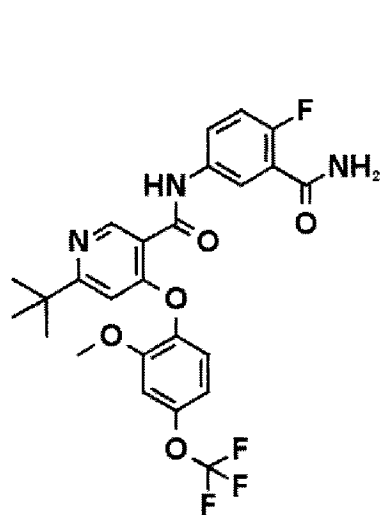
91



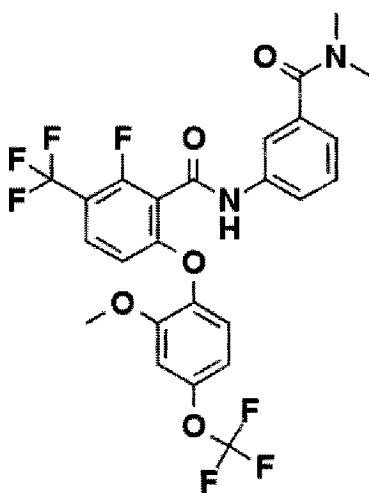
92



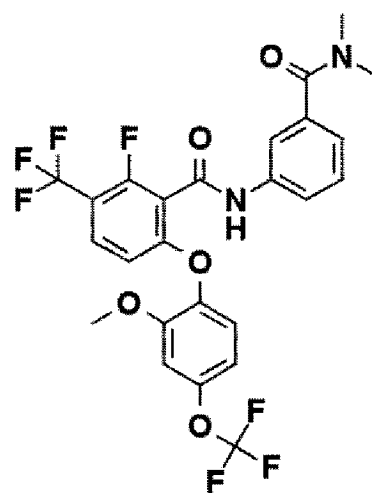
93



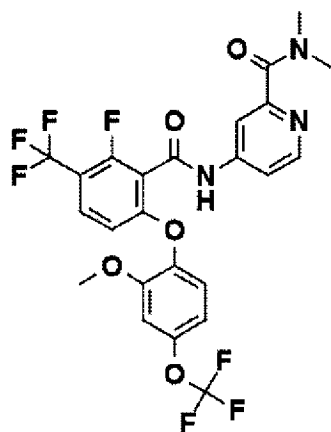
94



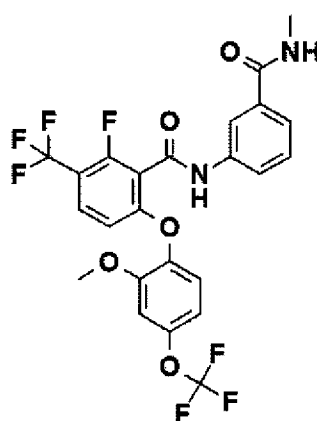
95



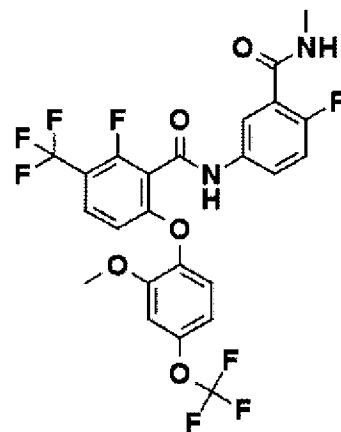
96



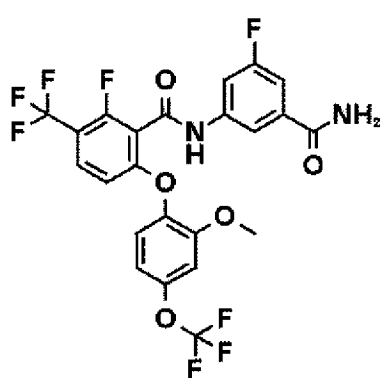
97



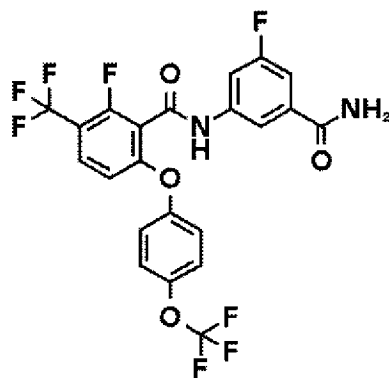
98



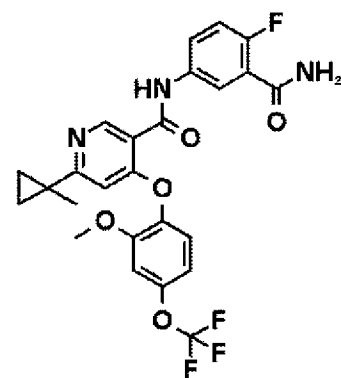
99



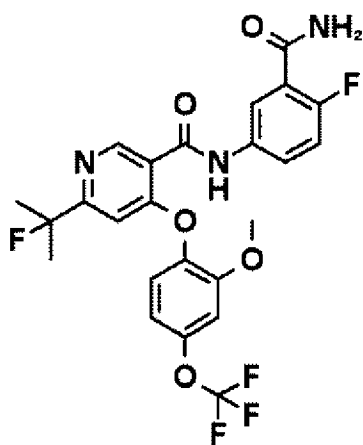
100



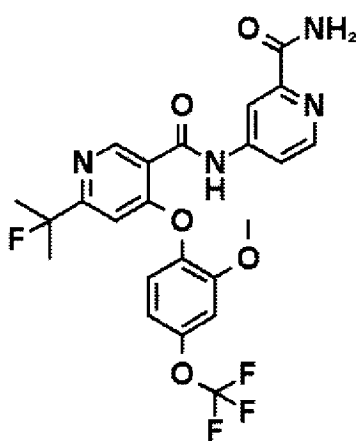
101



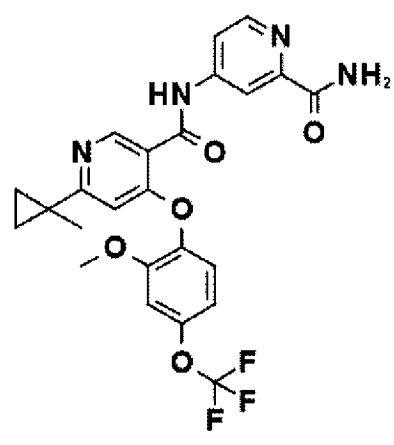
102



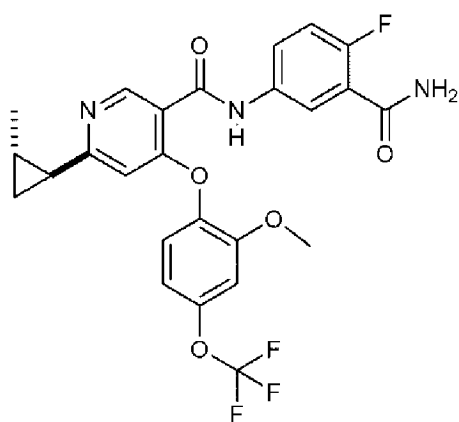
103



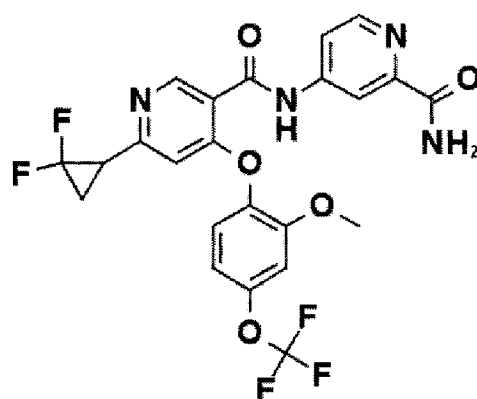
104



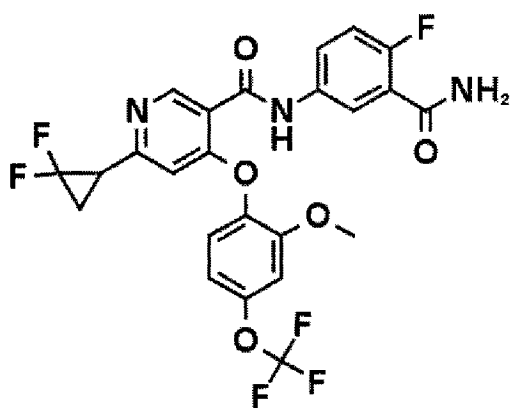
105



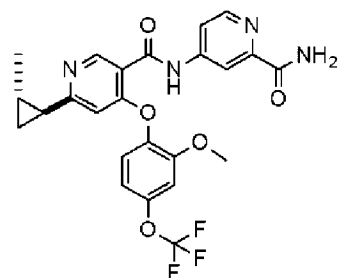
106



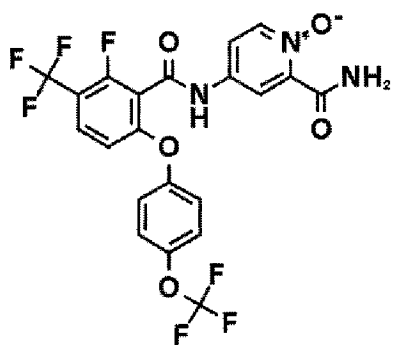
107



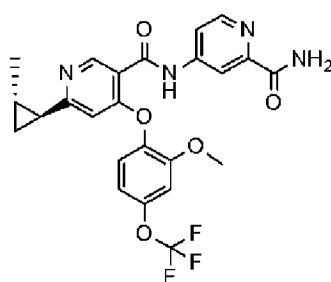
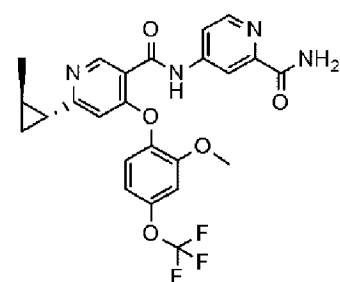
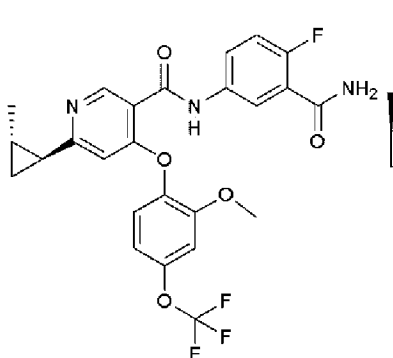
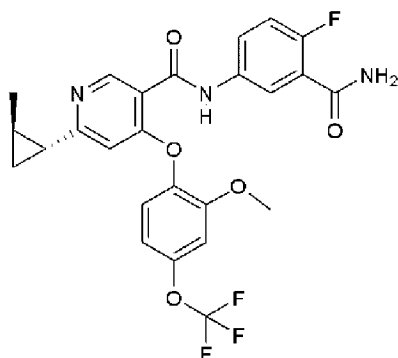
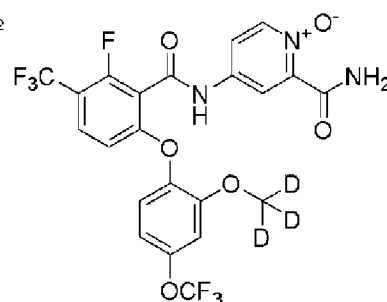
108



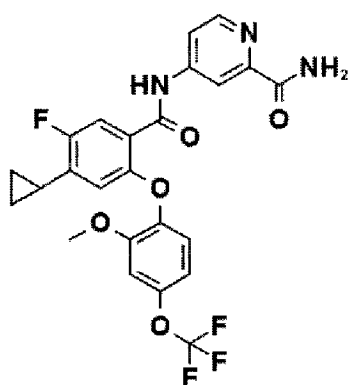
109



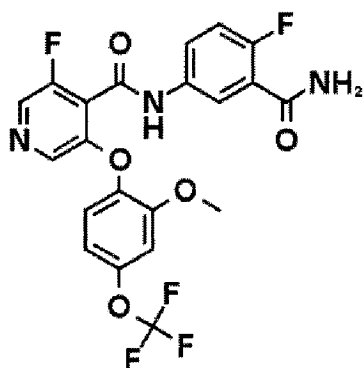
110

111 (*rel*-(*S,S*))112 (*rel*-(*R,R*))113 (*rel*-(*S,S*))114 (*rel*-(*R,R*))

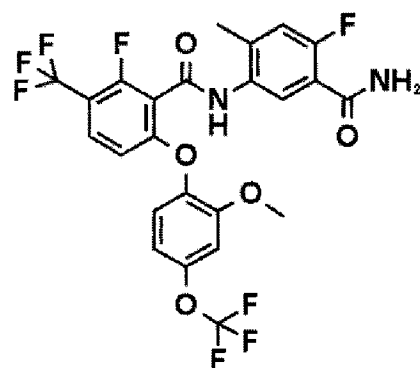
115



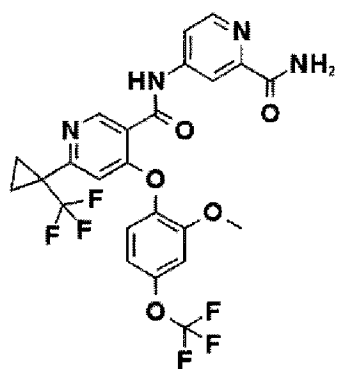
116



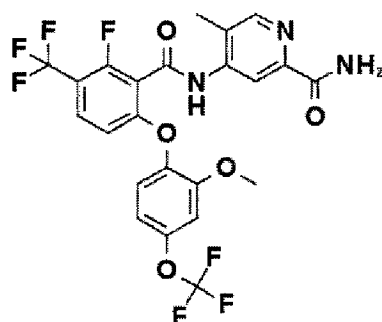
117



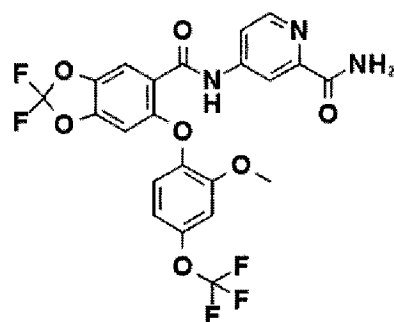
118



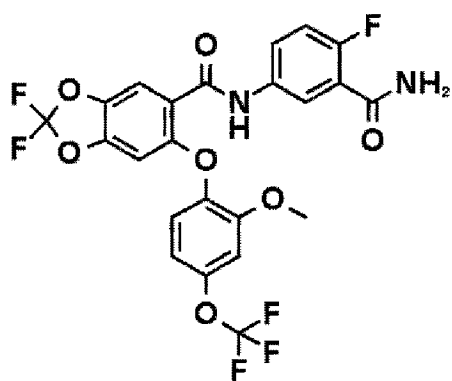
119



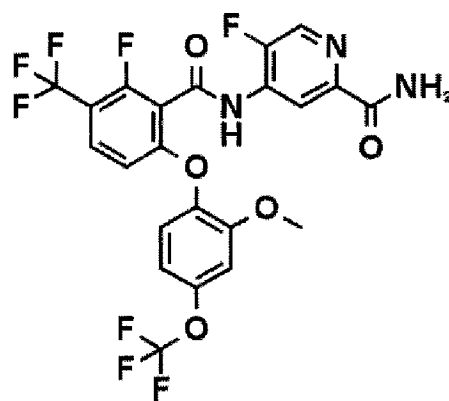
120



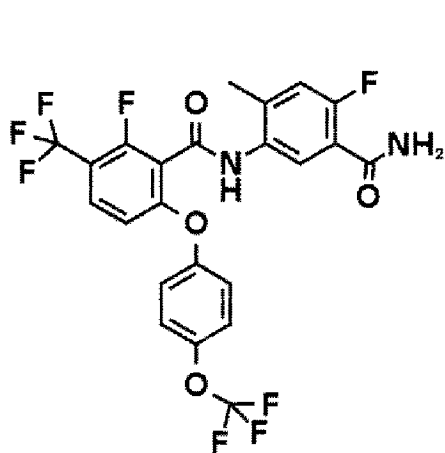
121



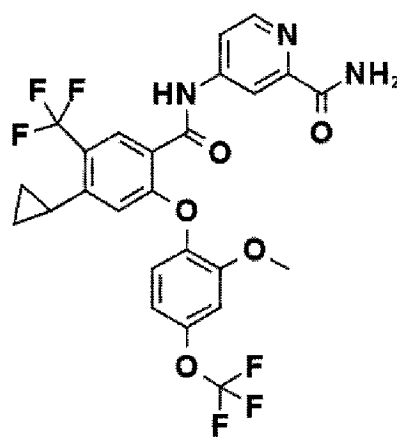
122



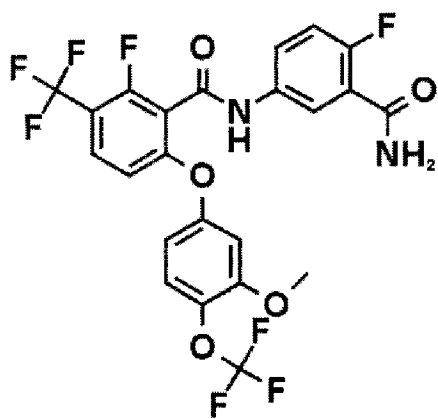
123



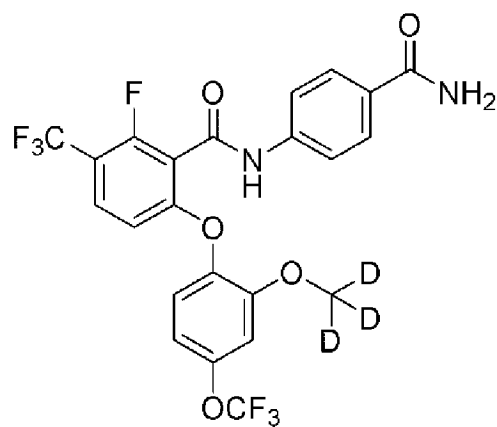
124



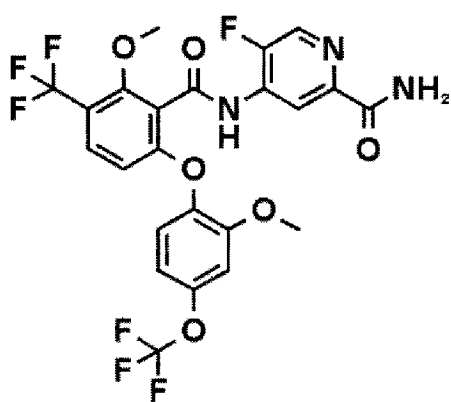
125



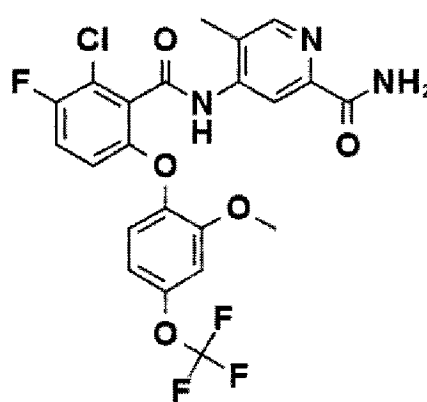
126



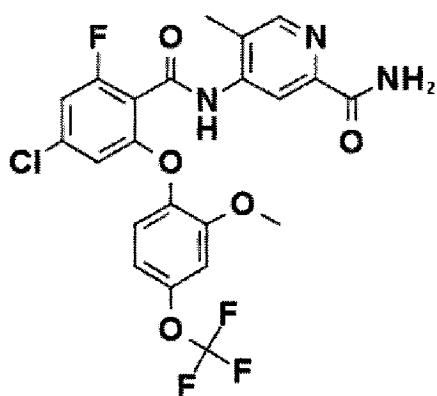
127



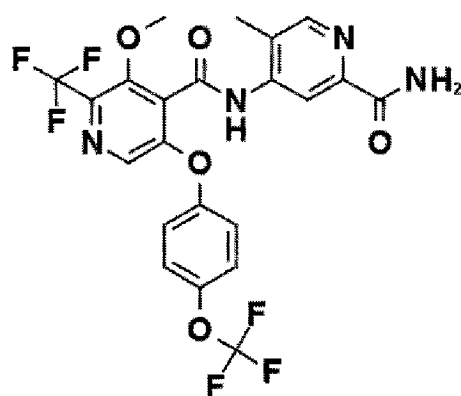
128



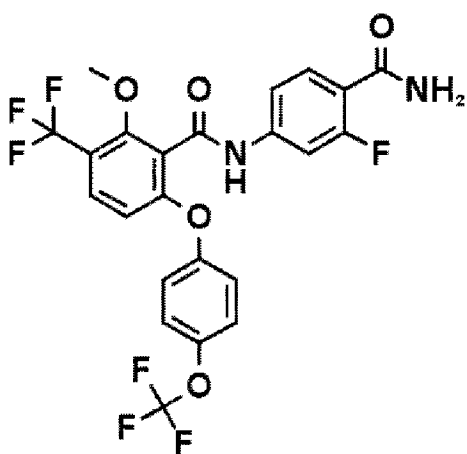
129



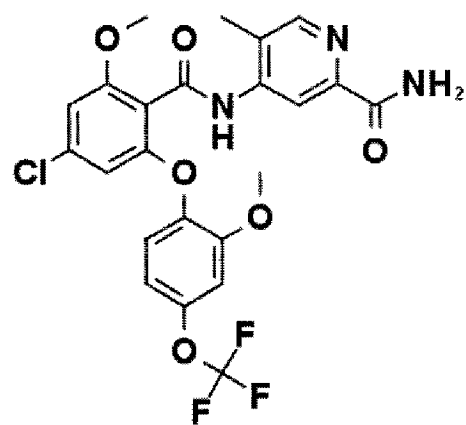
130



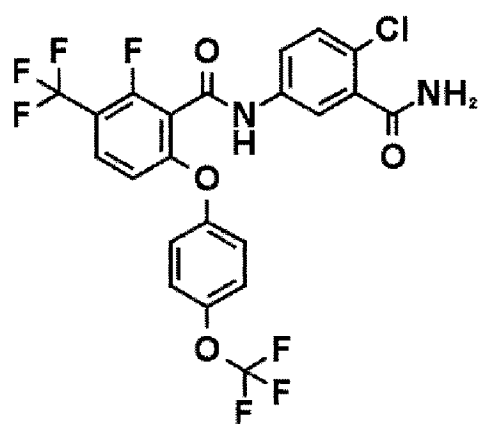
131



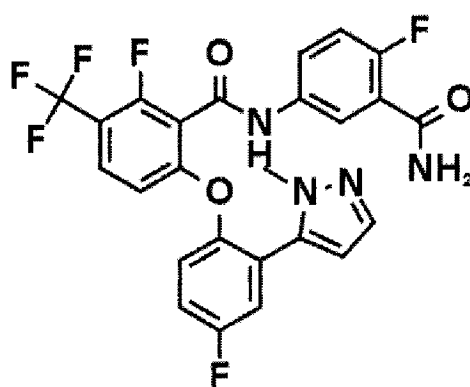
132



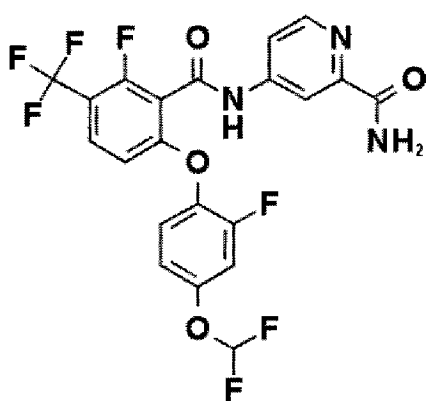
133



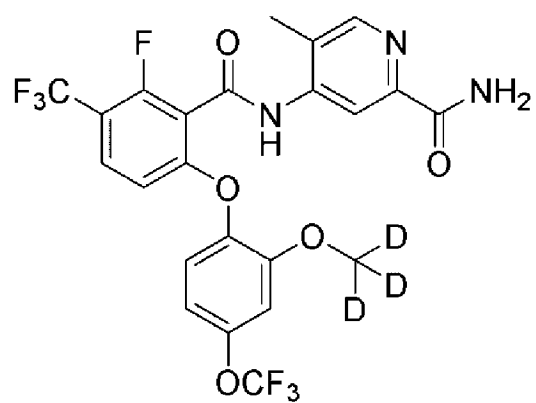
134



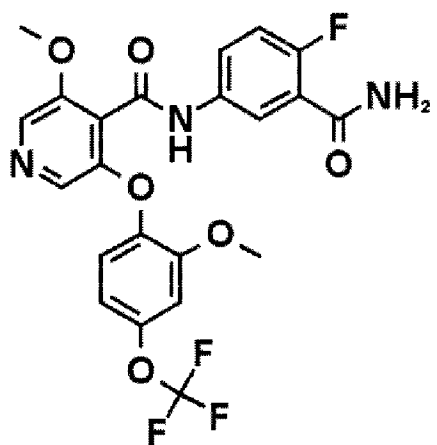
135



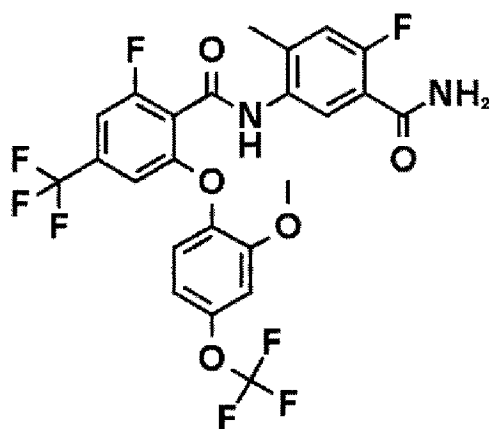
136



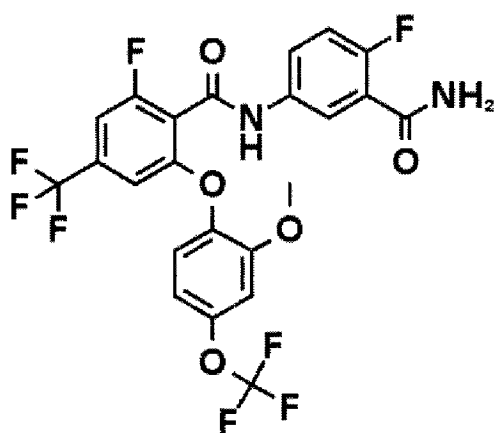
137



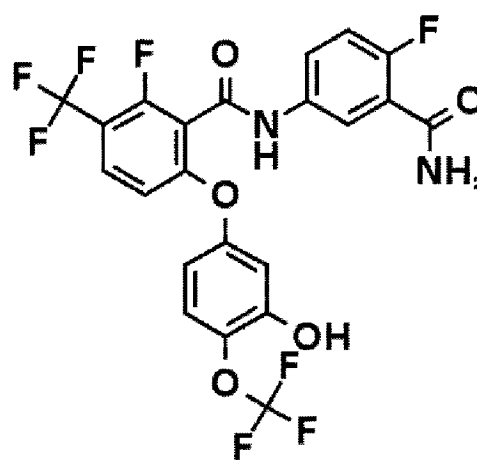
138



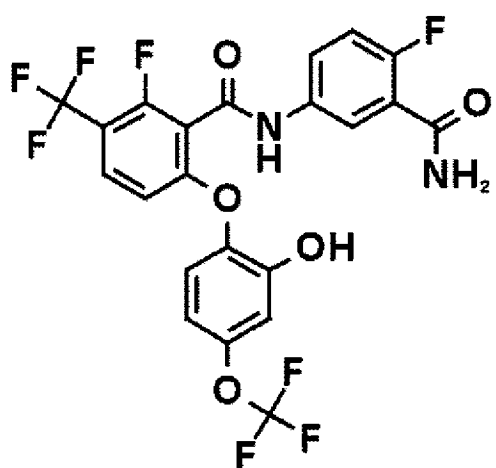
139



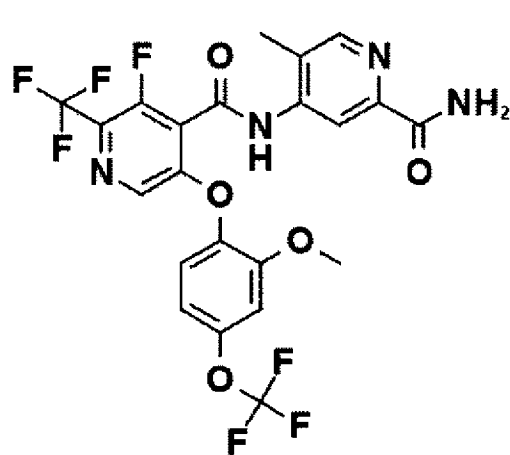
140



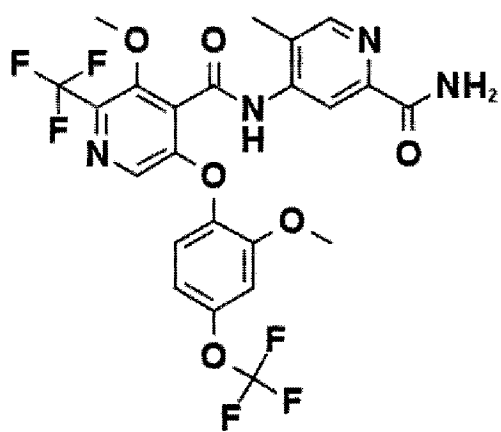
141



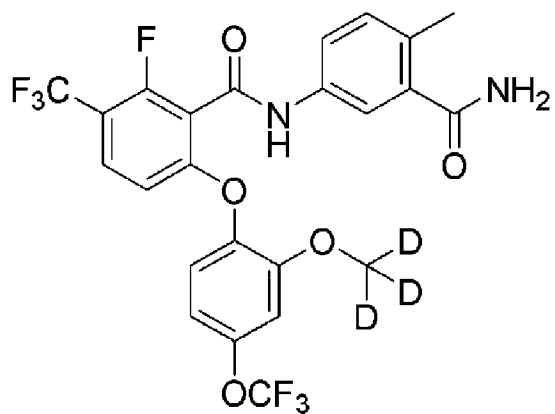
142



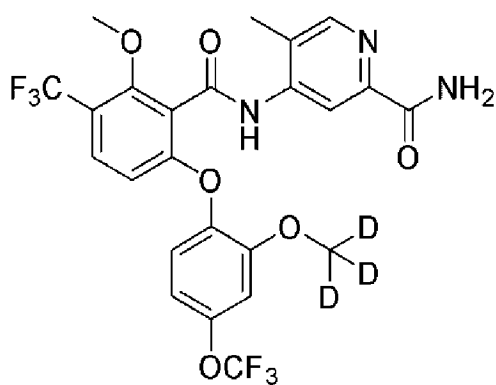
143



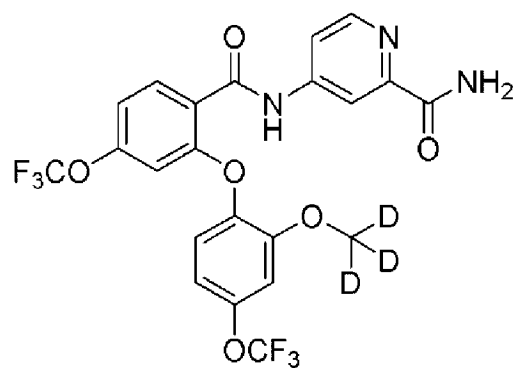
144



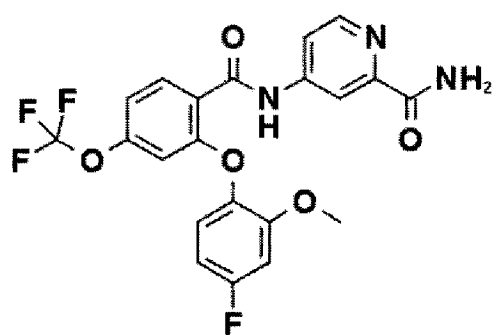
145



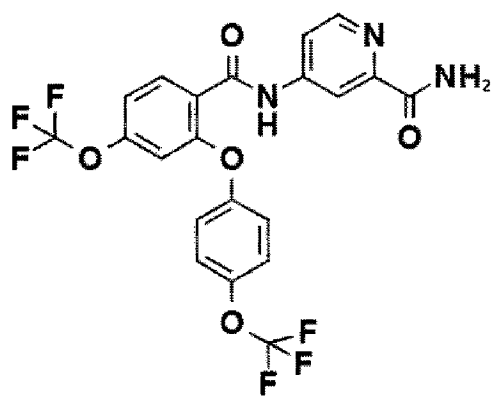
146



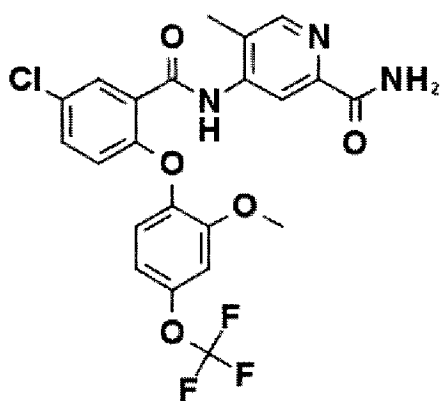
147



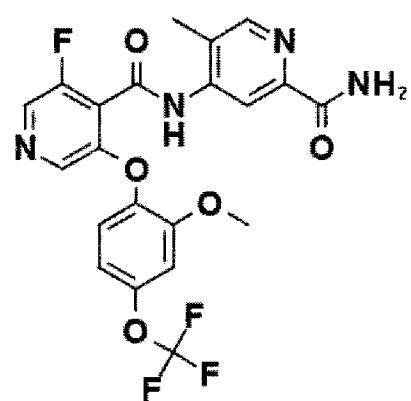
148



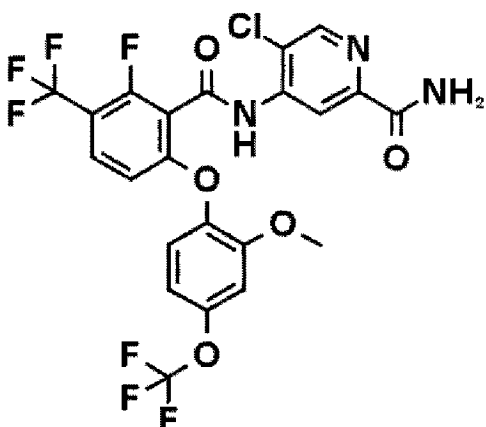
149



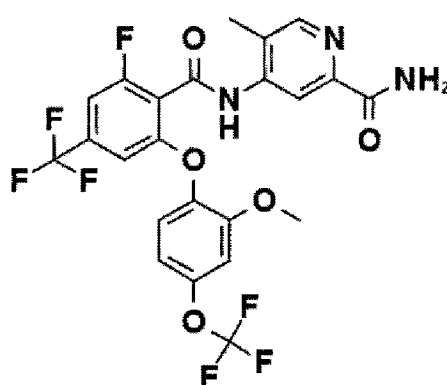
150



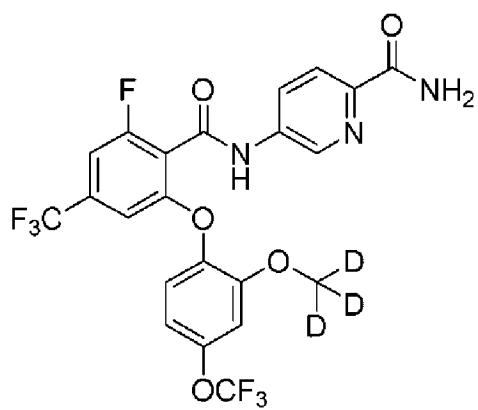
151



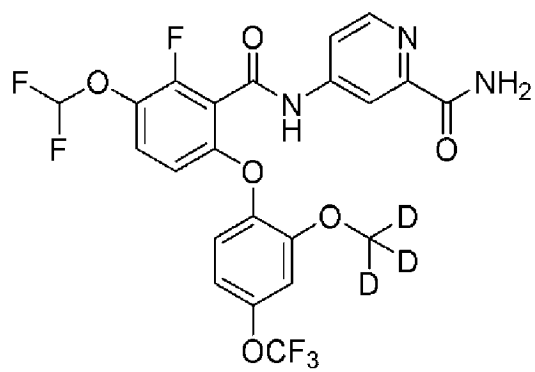
152



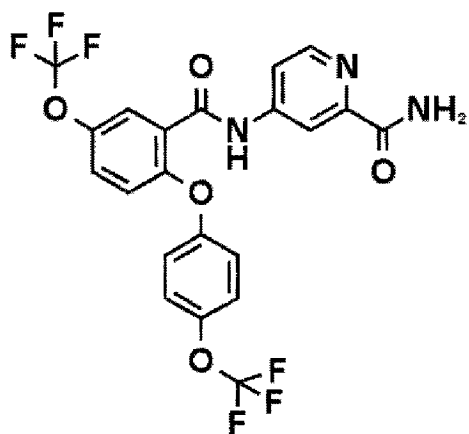
153



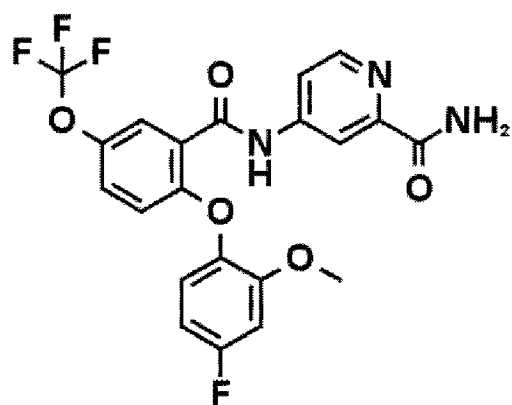
154



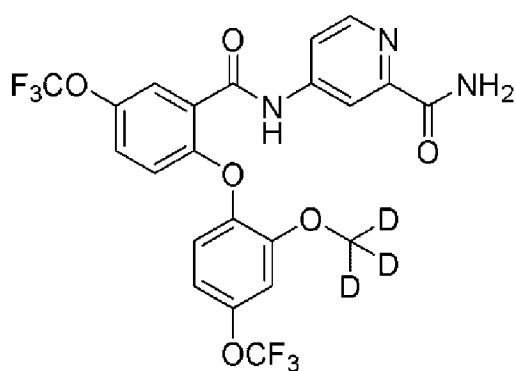
155



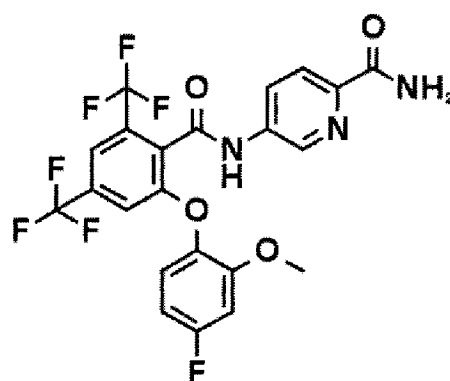
156



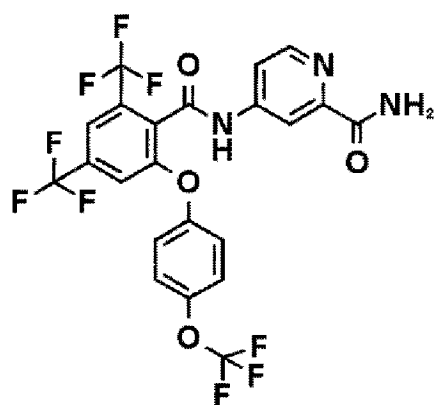
157



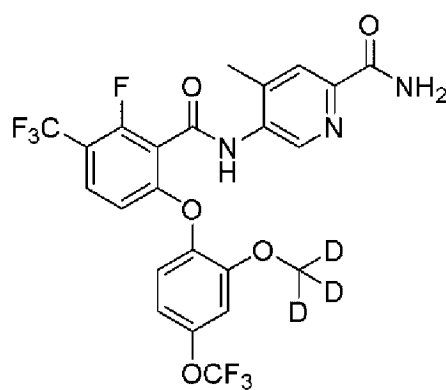
158



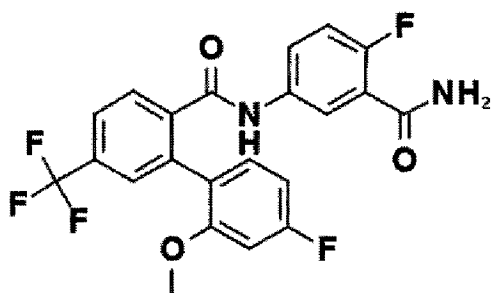
159



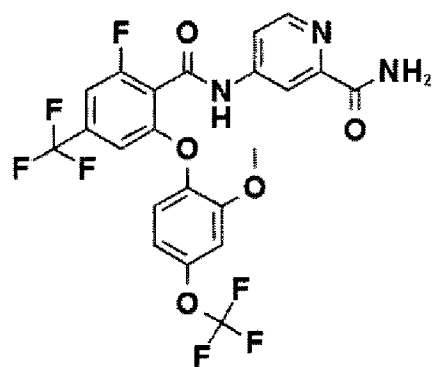
160



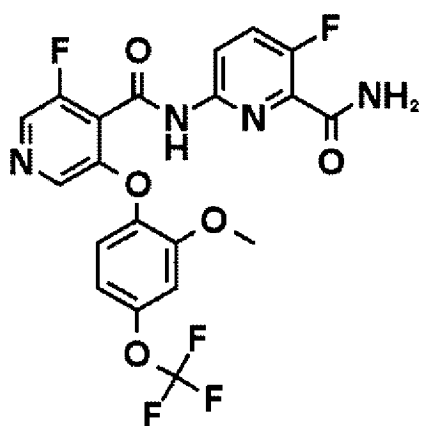
161



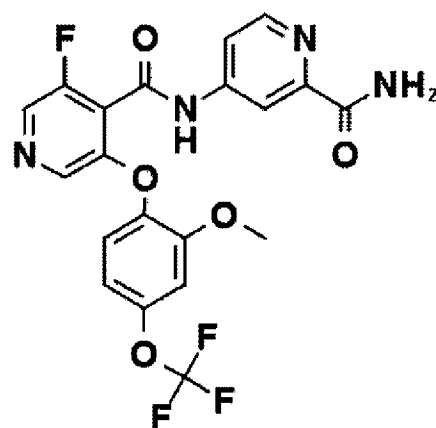
162



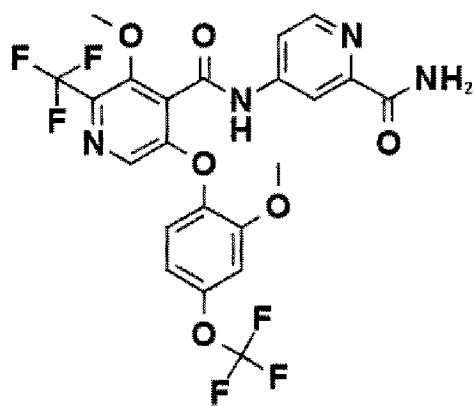
163



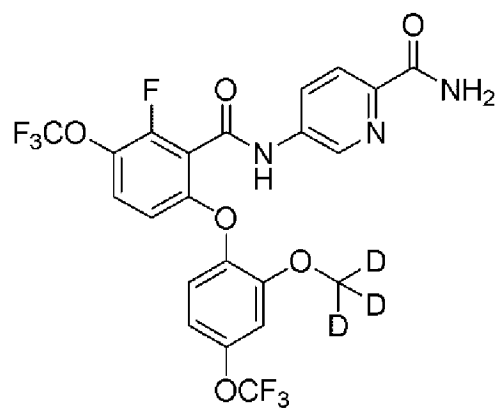
164



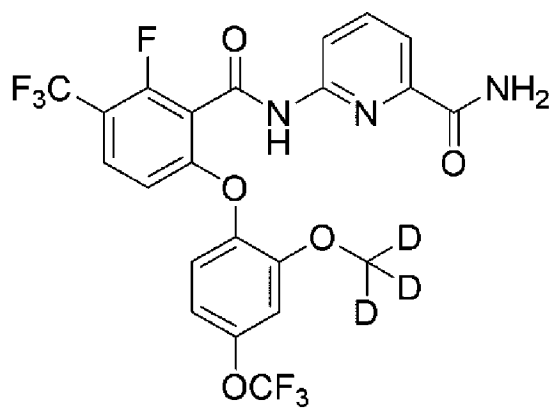
165



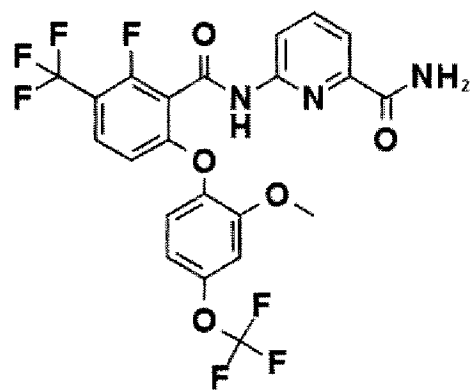
166



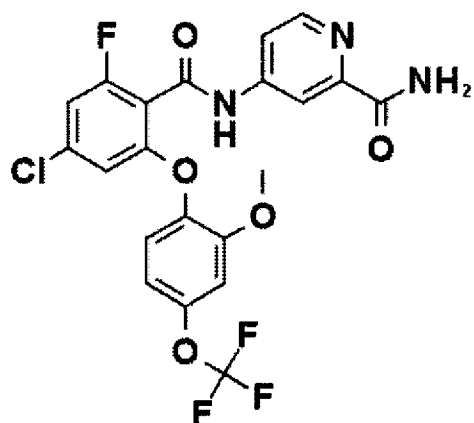
167



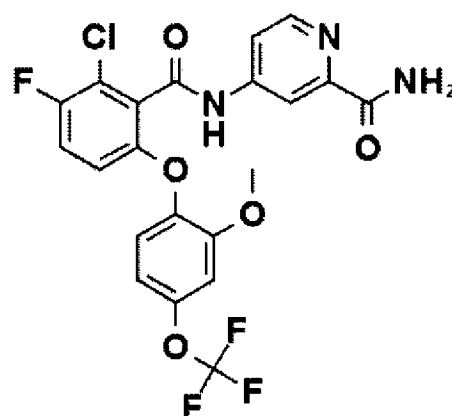
168



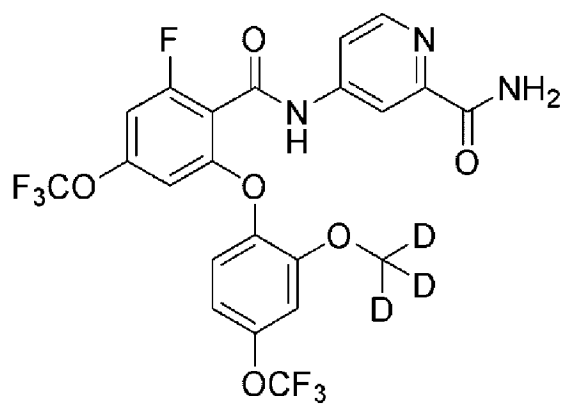
169



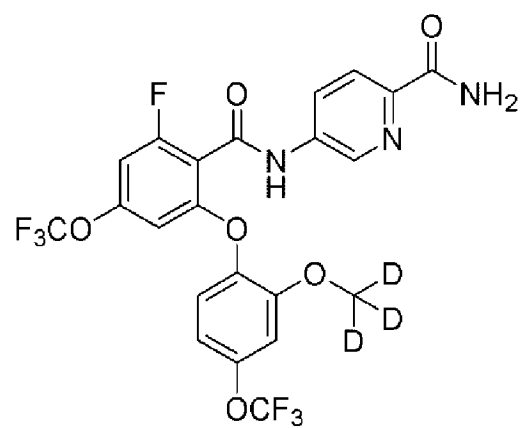
170



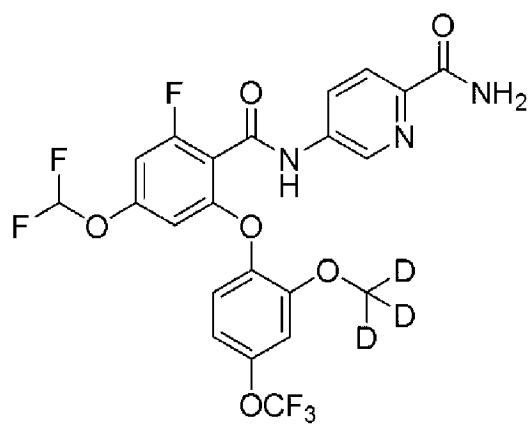
171



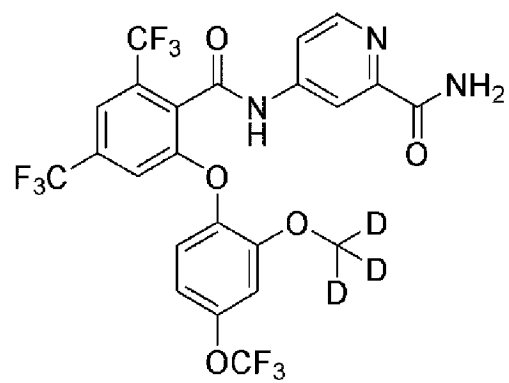
172



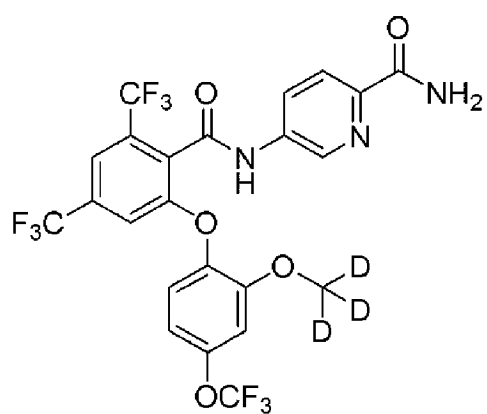
173



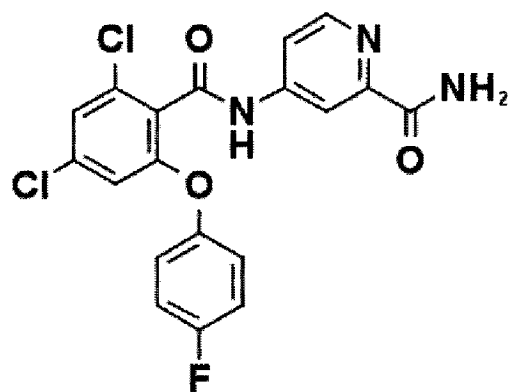
174



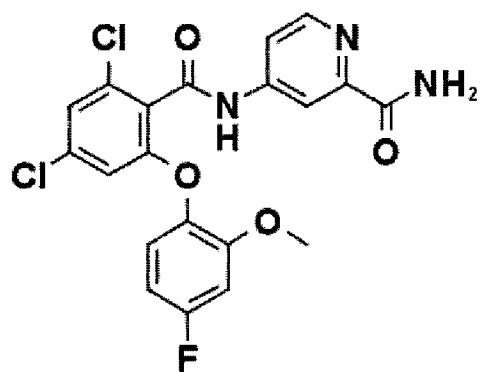
175



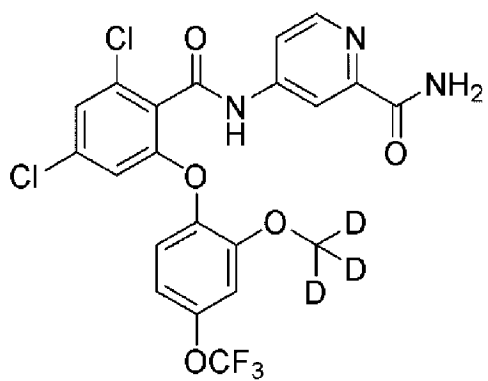
176



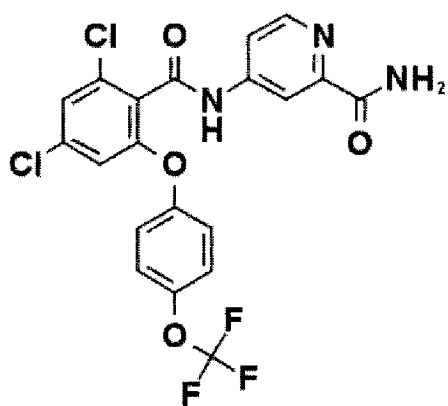
177



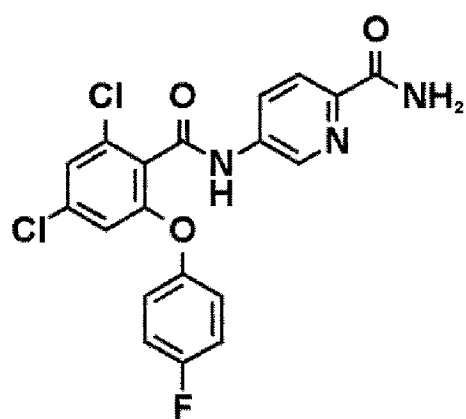
178



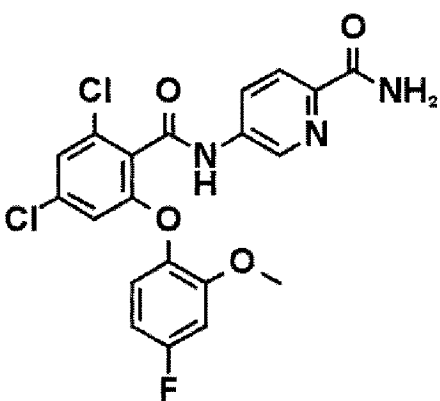
179



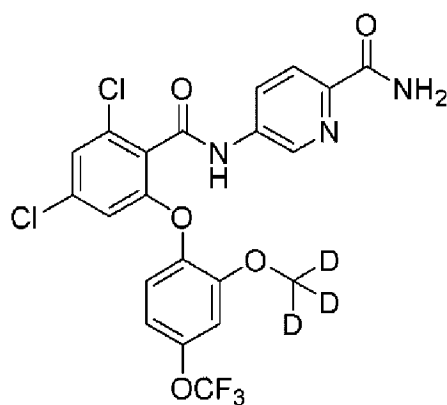
180



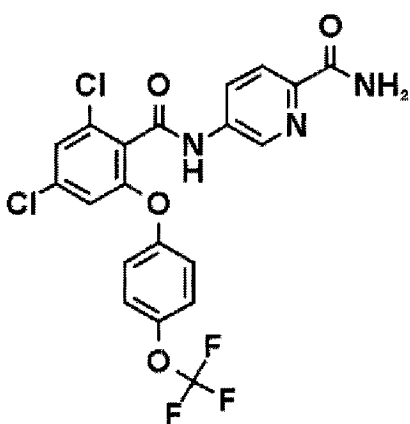
181



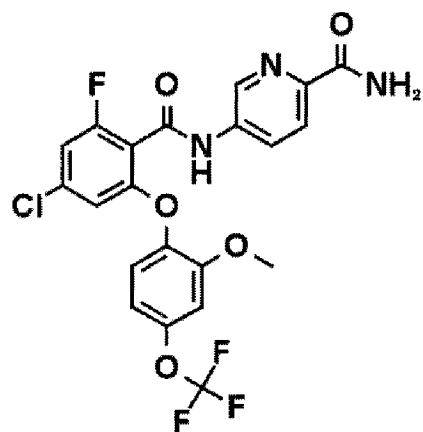
182



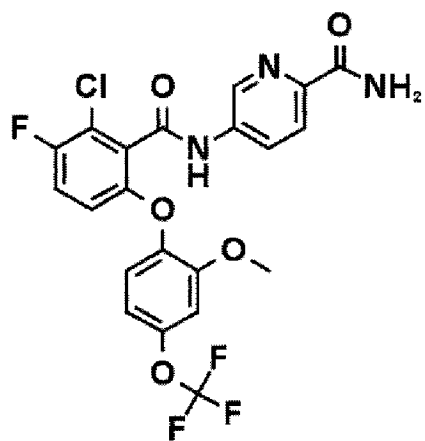
183



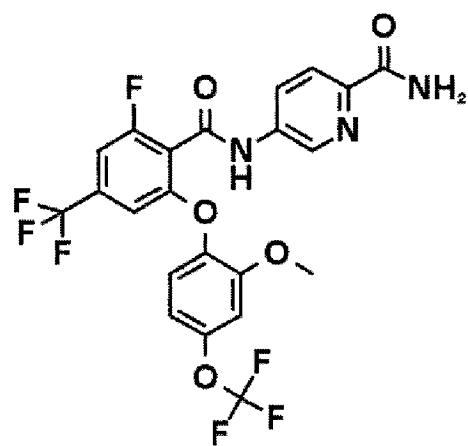
184



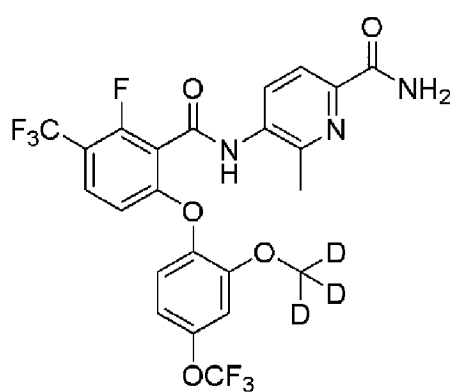
185



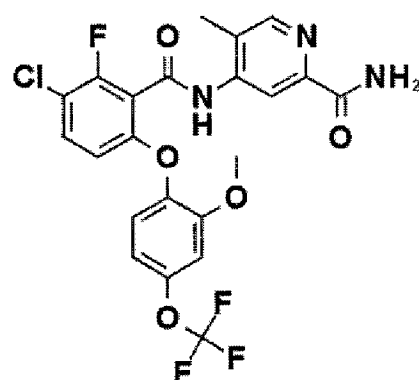
186



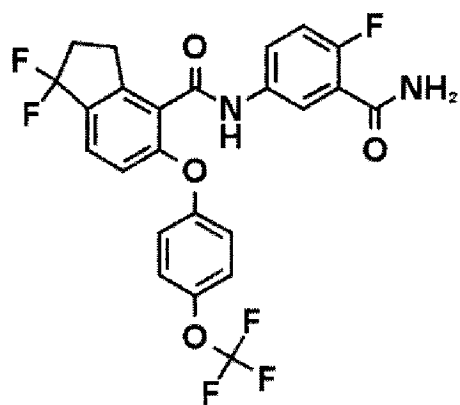
187



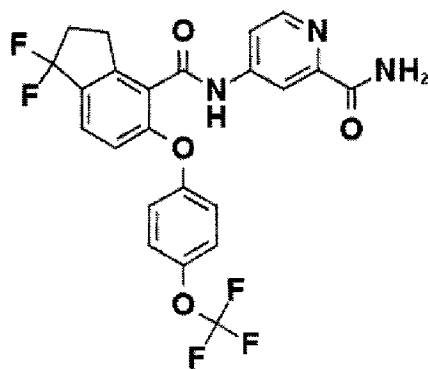
188



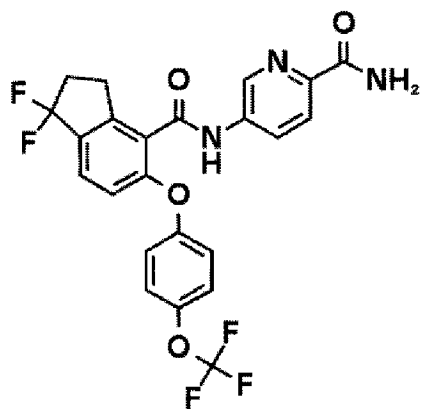
189



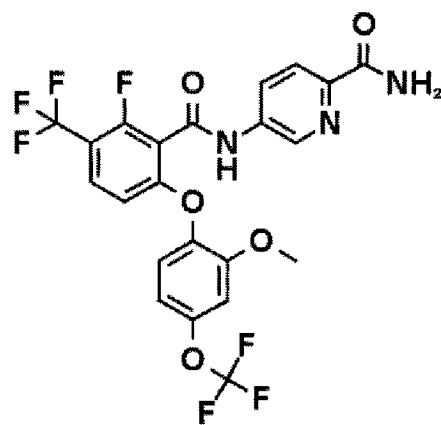
190



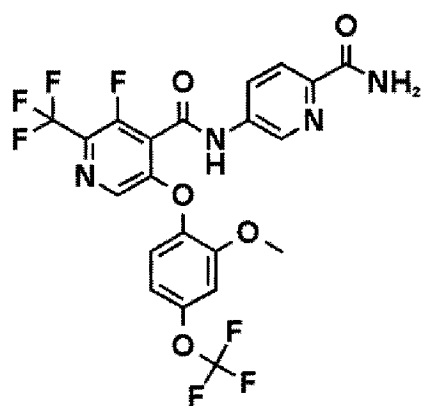
191



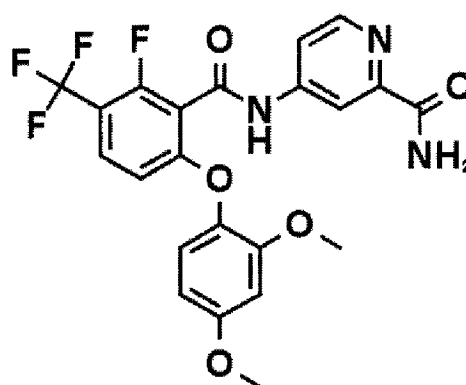
192



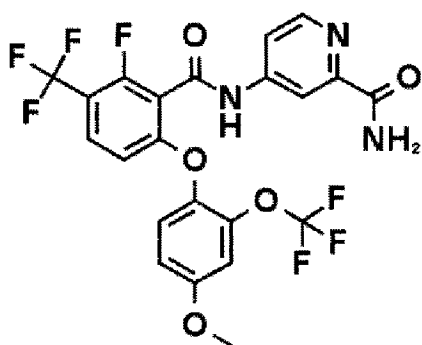
193



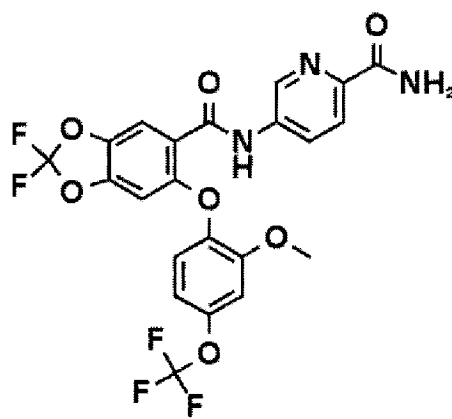
194



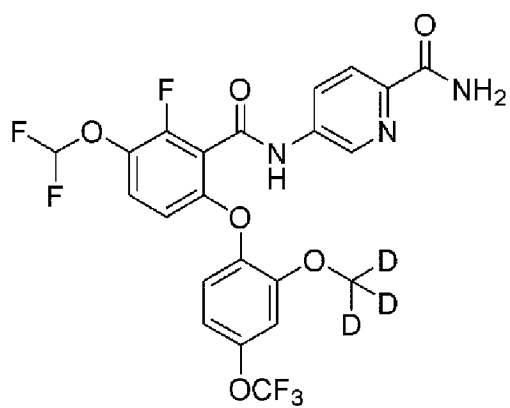
195



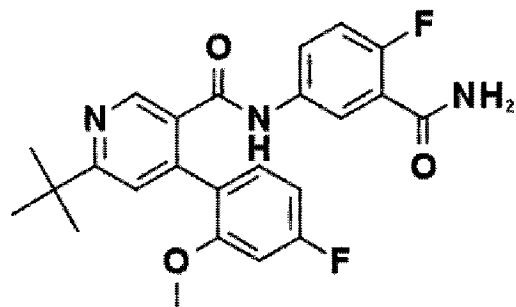
196



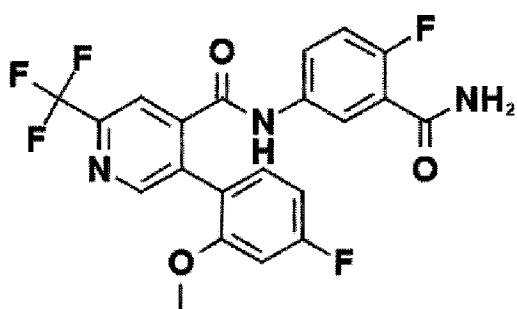
197



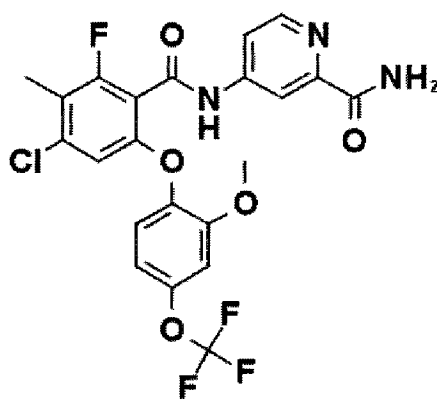
198



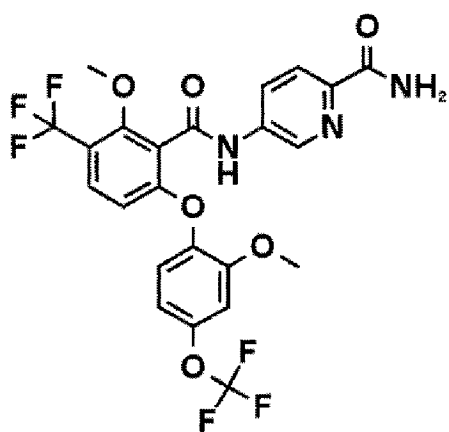
199



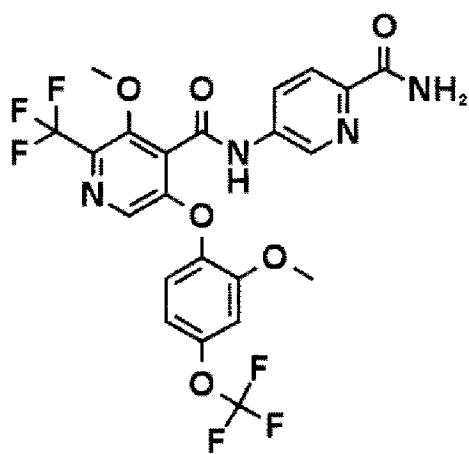
200



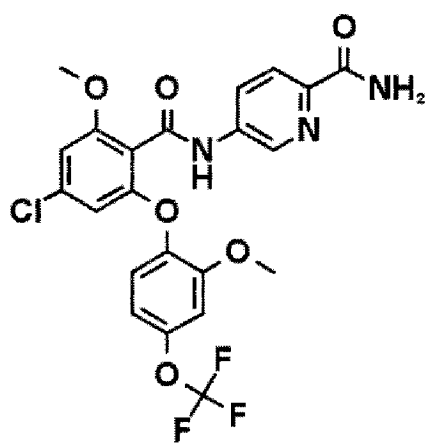
201



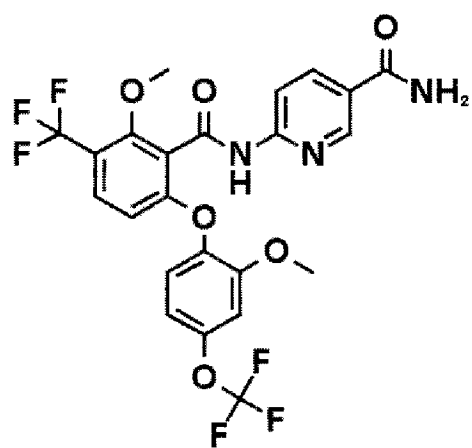
202



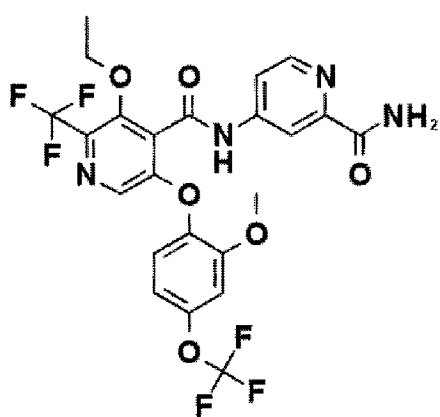
203



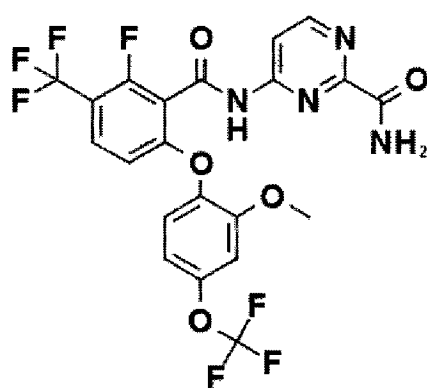
204



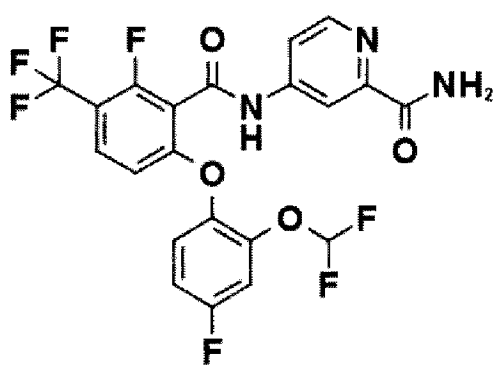
205



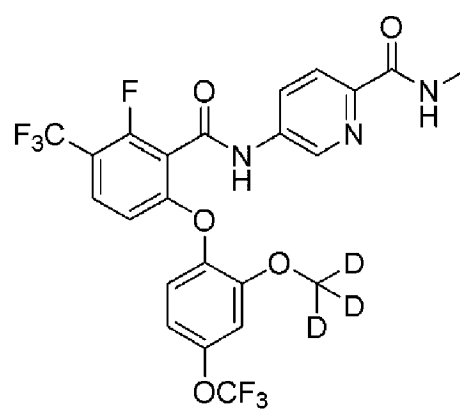
206



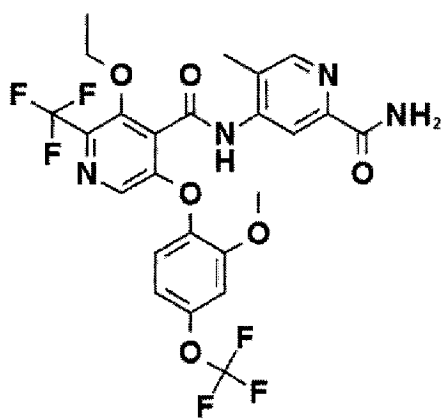
207



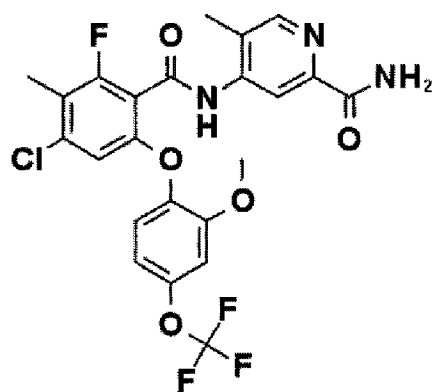
208



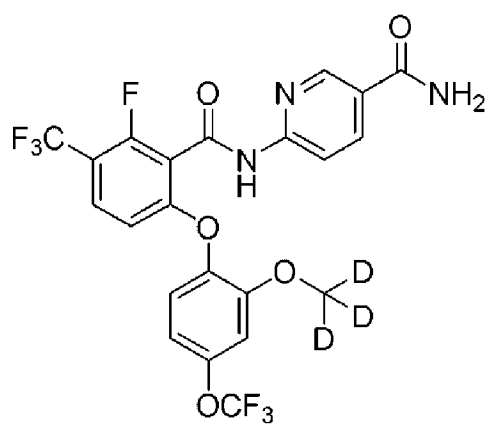
209



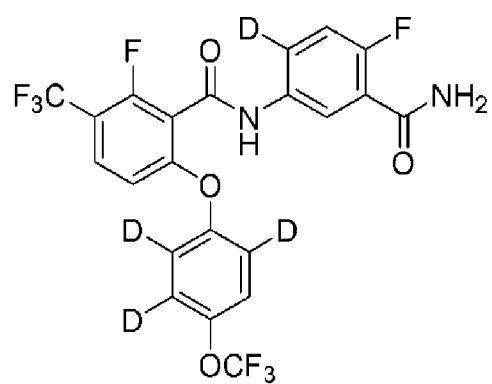
210



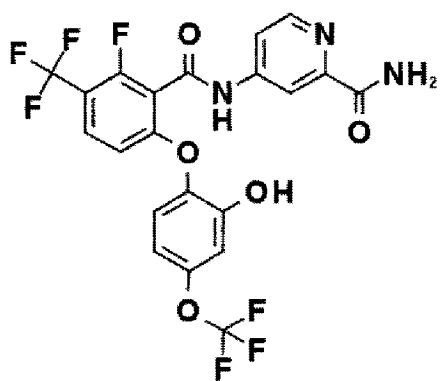
211



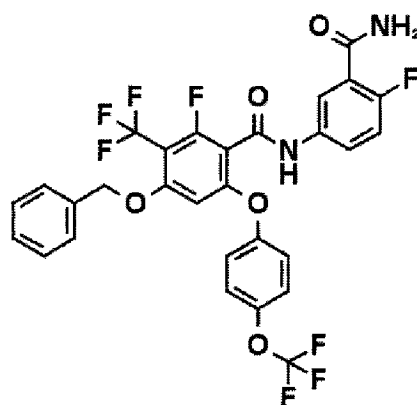
212



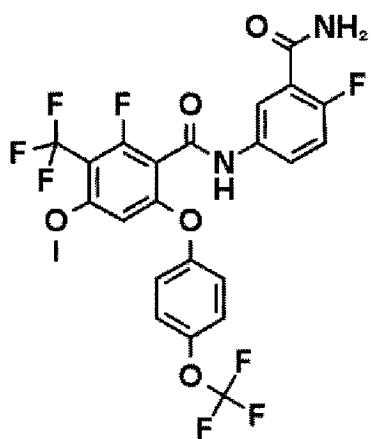
213



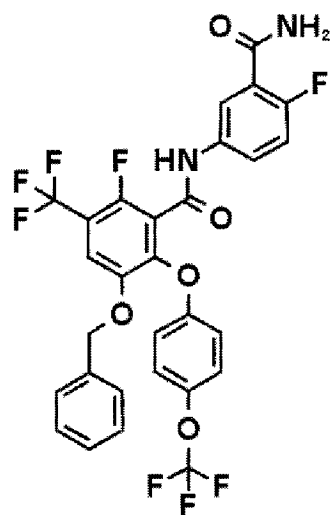
214



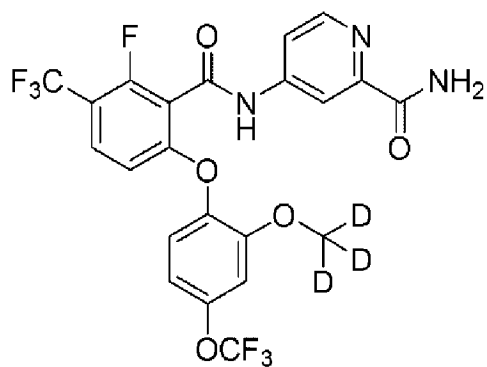
215



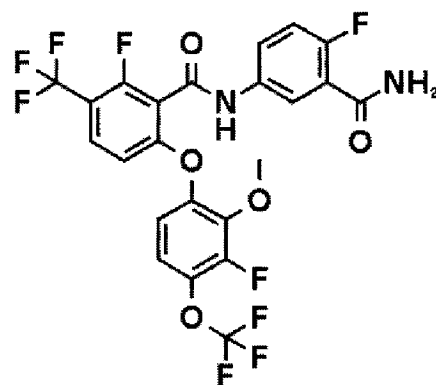
216



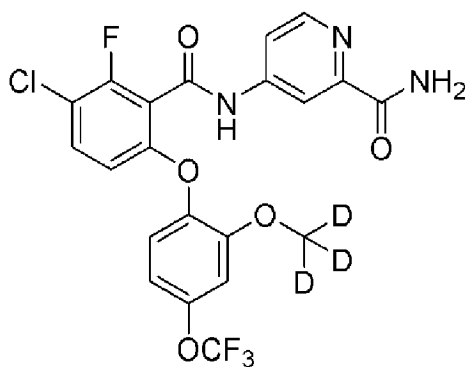
217



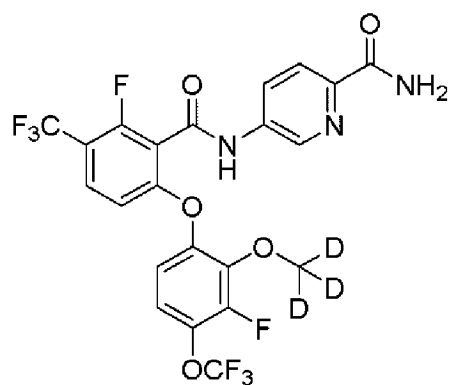
218



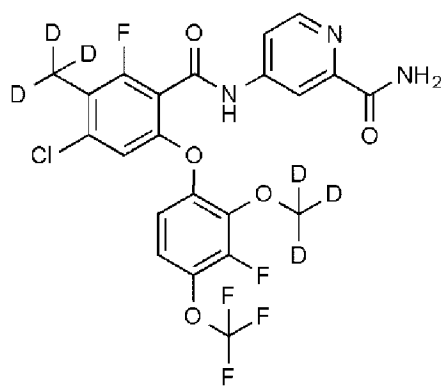
219



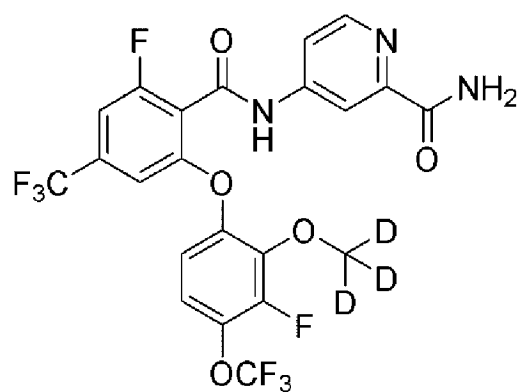
220



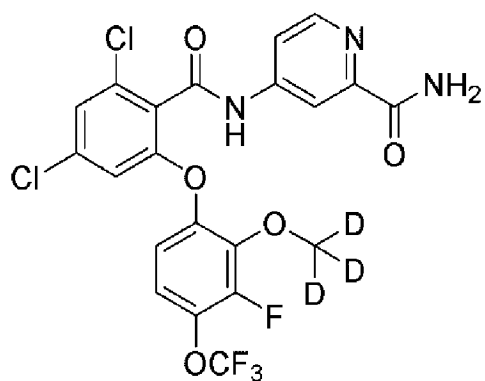
221



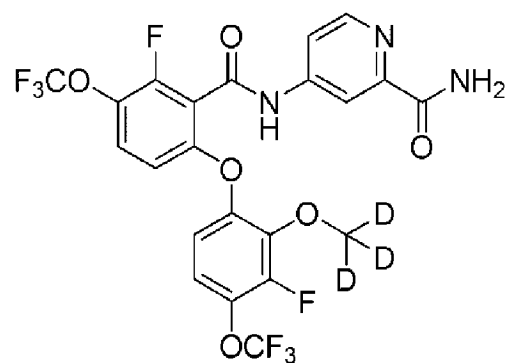
222



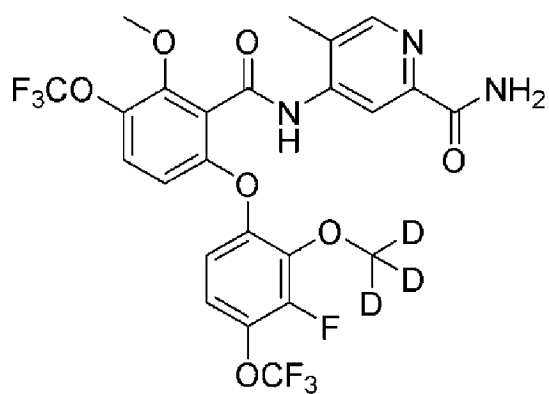
223



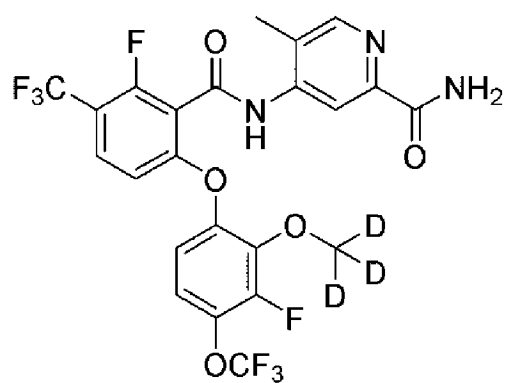
224



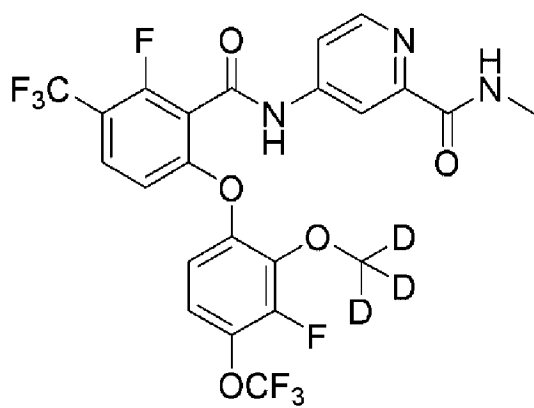
225



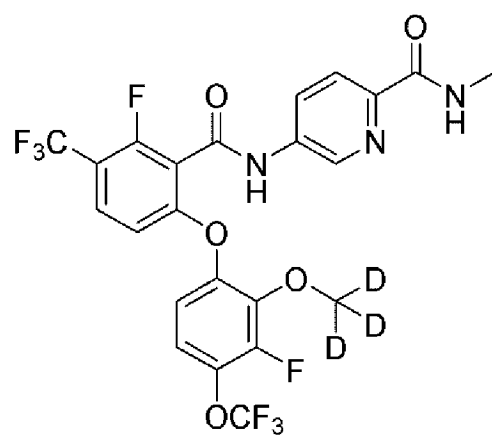
226



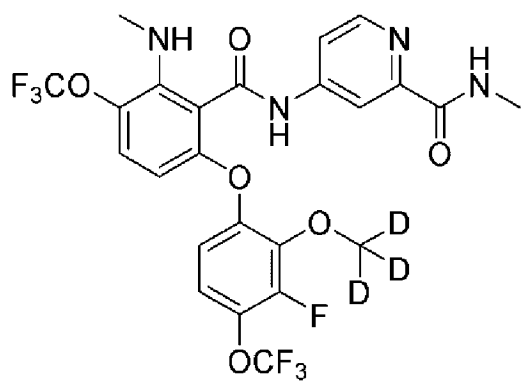
227



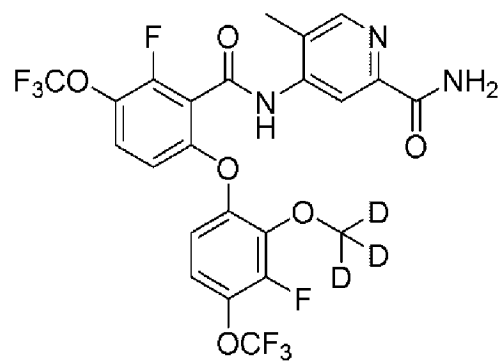
228



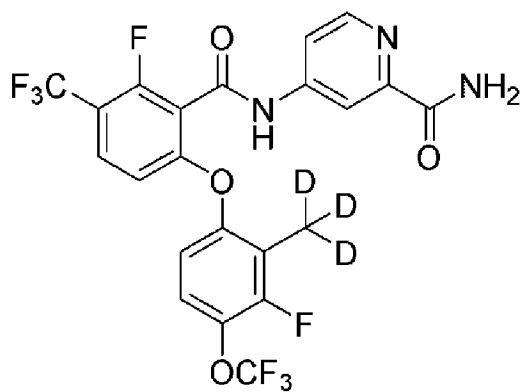
229



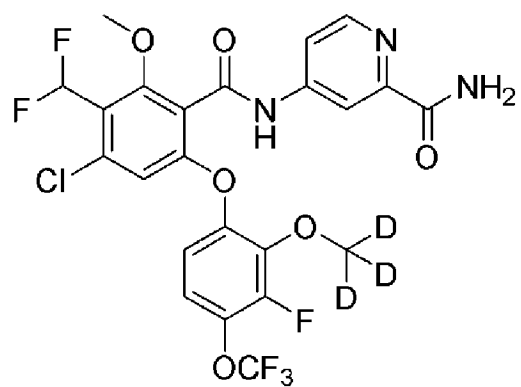
230



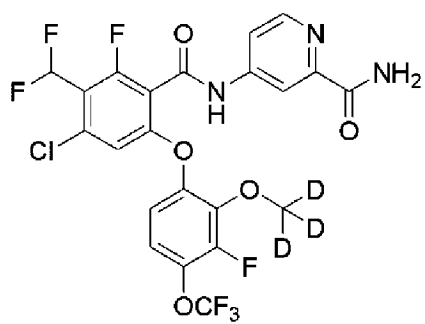
231



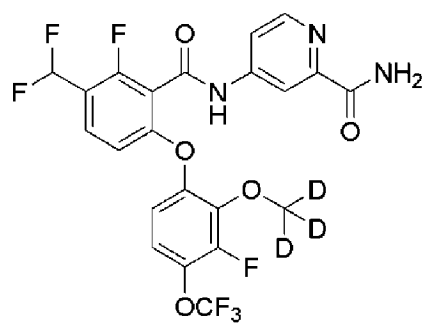
232



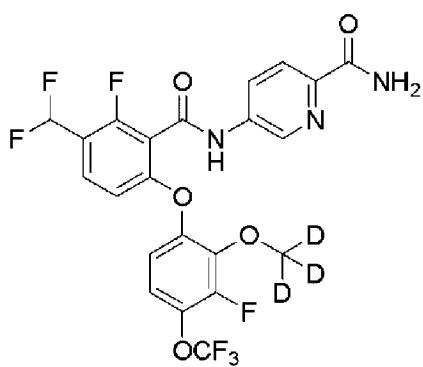
233



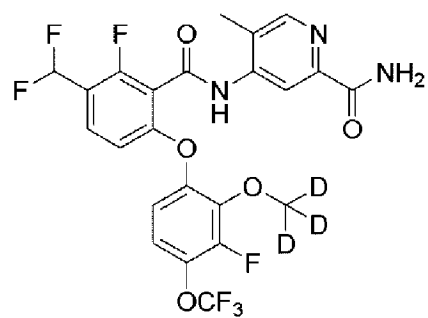
234



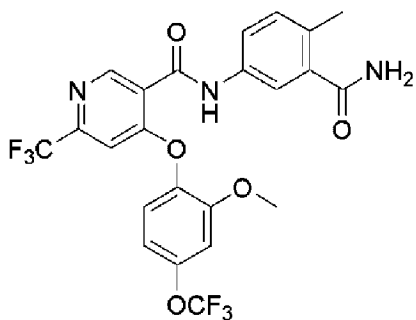
235



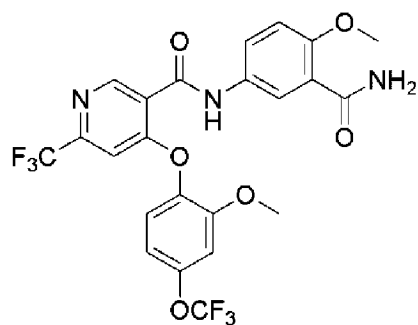
236



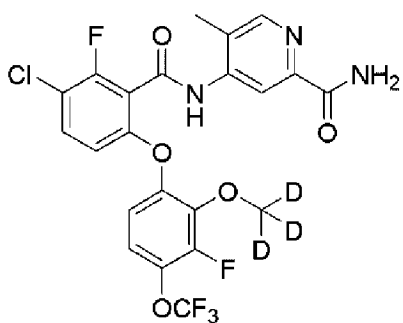
237



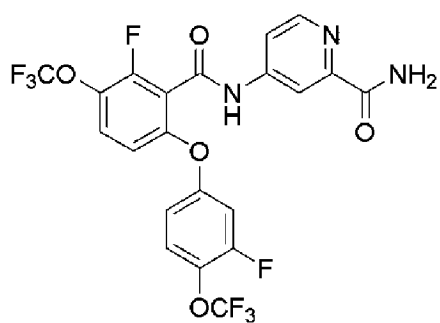
238



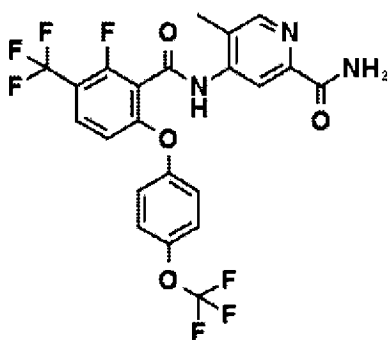
239



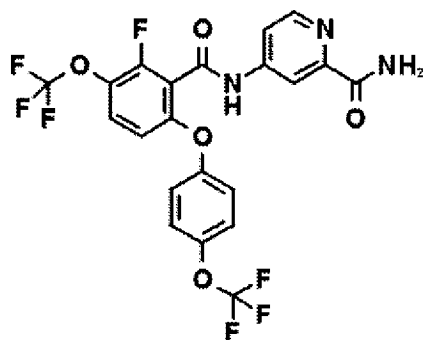
240



241

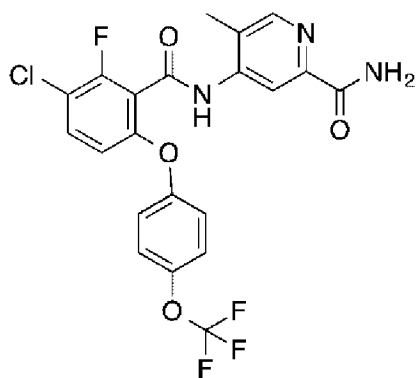


242

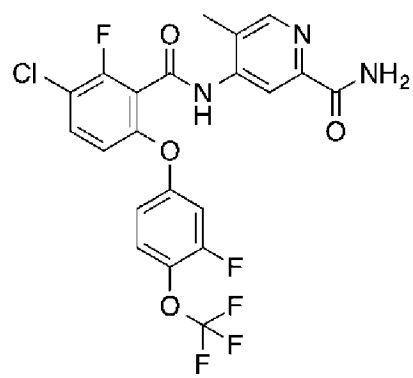


243.

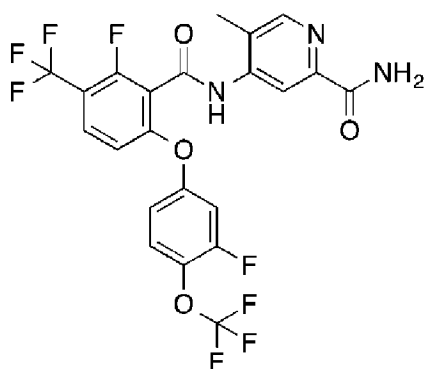
[00514] Таблица 1В. Номера соединений и структуры.



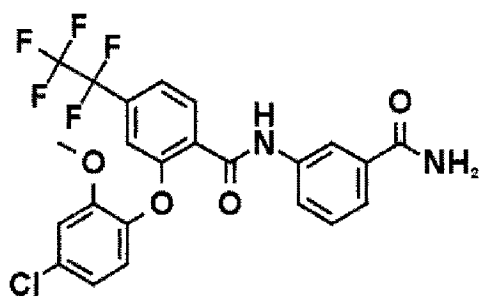
244



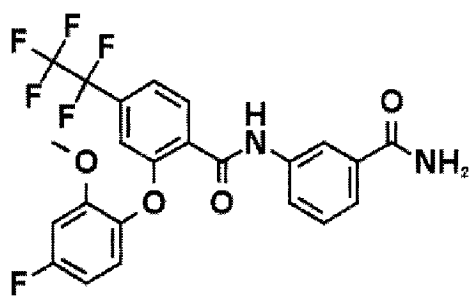
245



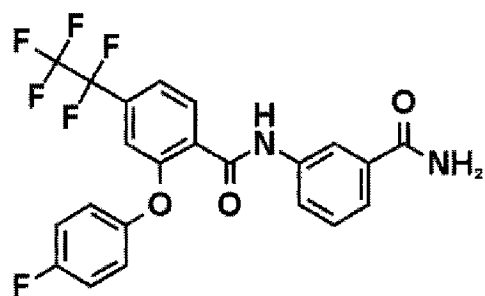
246



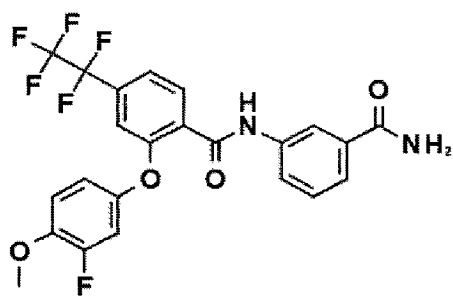
247



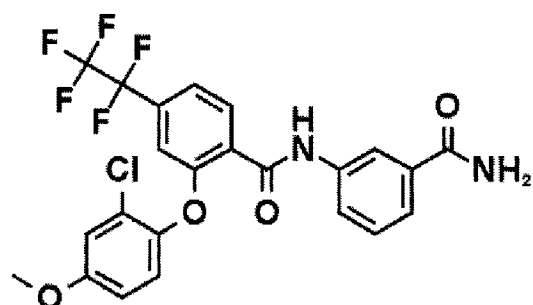
248



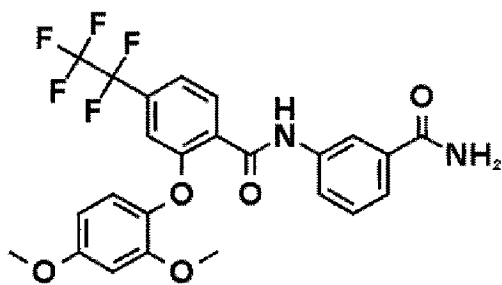
249



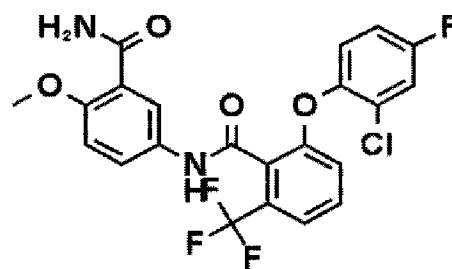
250



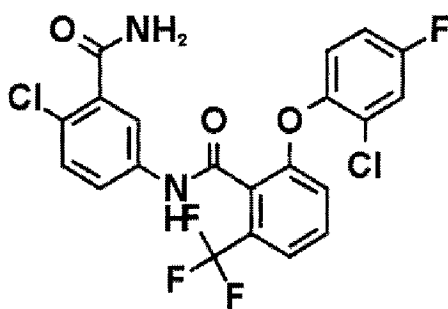
251



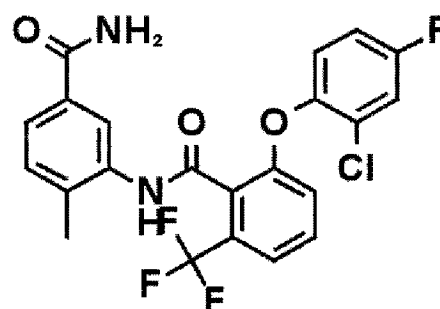
252



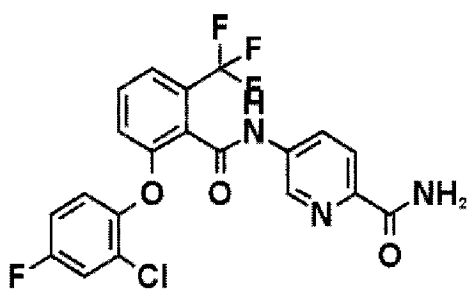
253



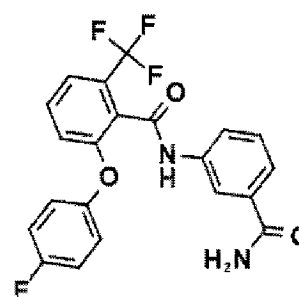
254



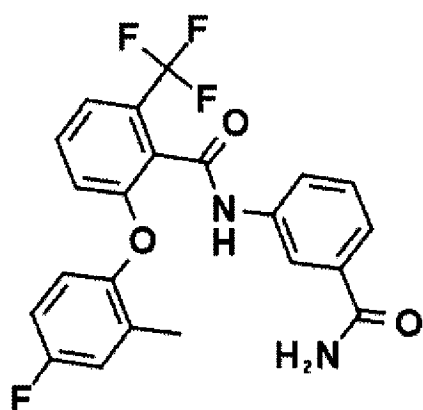
255



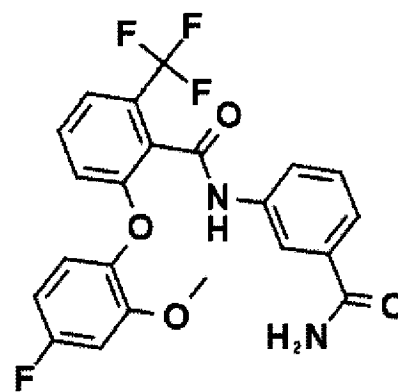
256



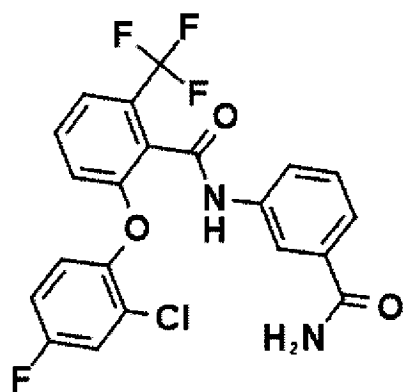
257



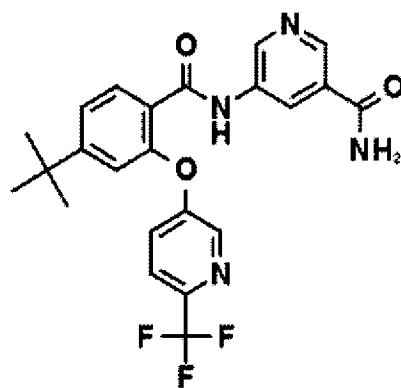
258



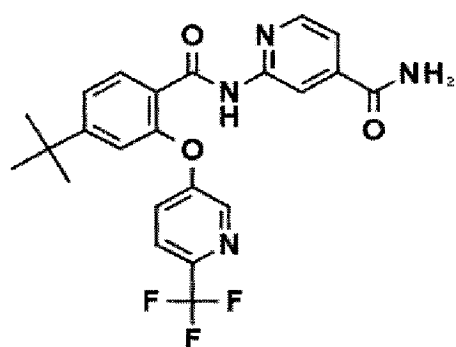
259



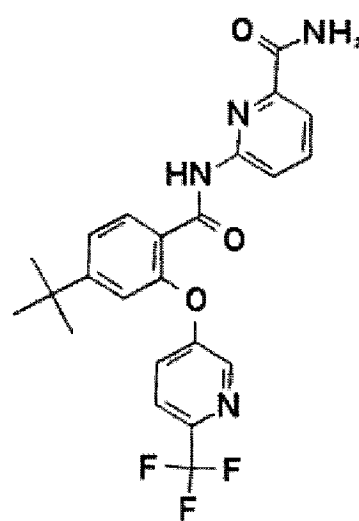
260



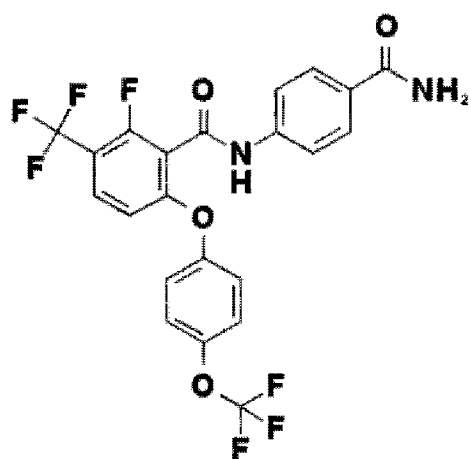
261



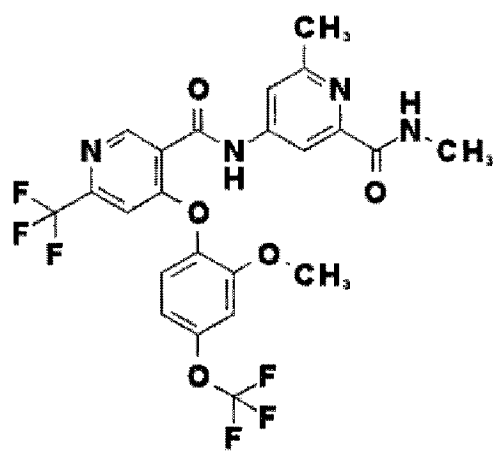
262



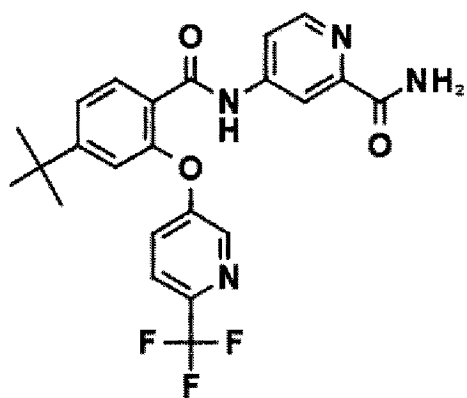
263



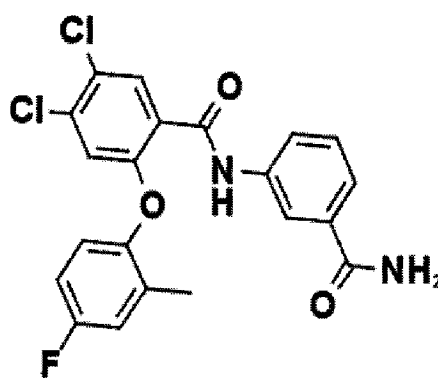
264



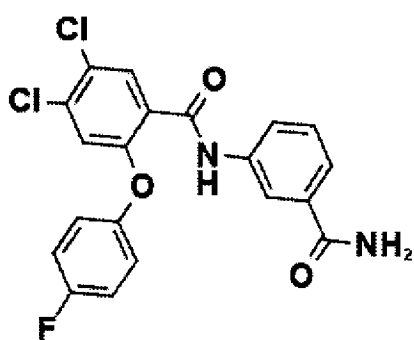
265



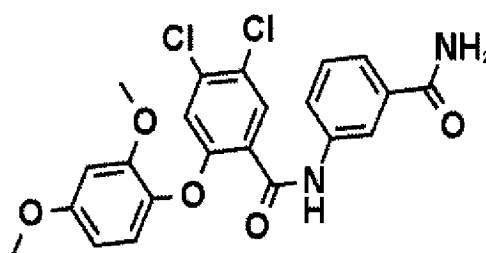
266



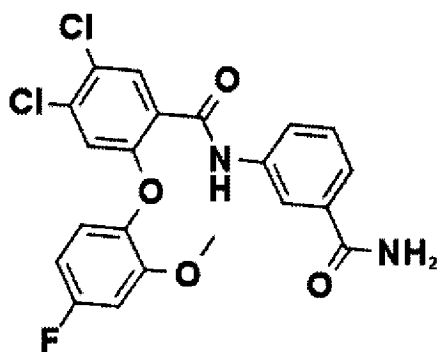
267



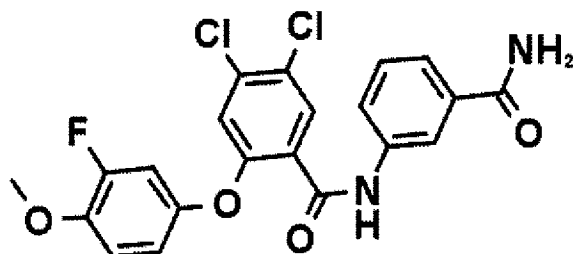
268



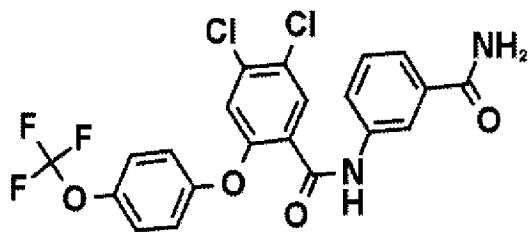
269



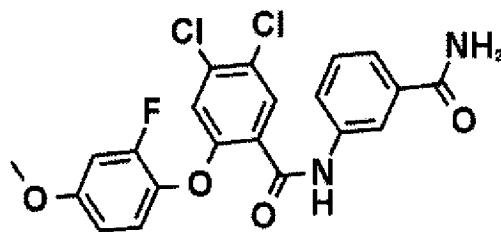
270



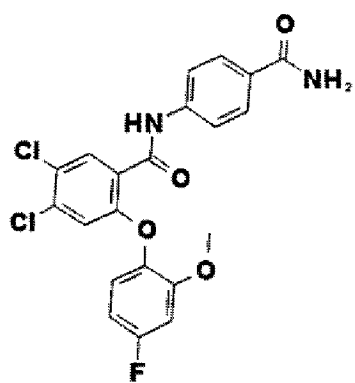
271



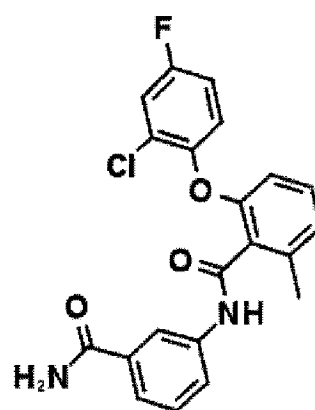
272



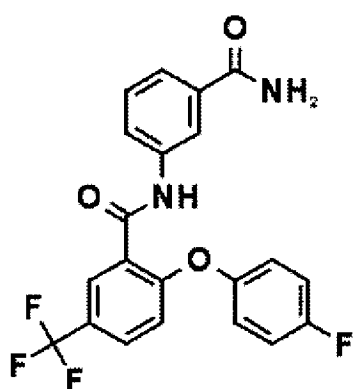
273



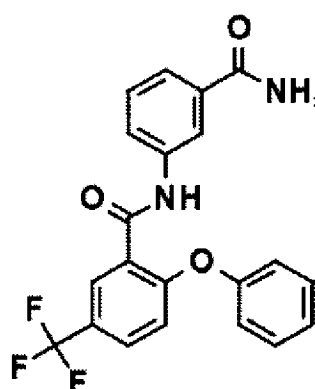
274



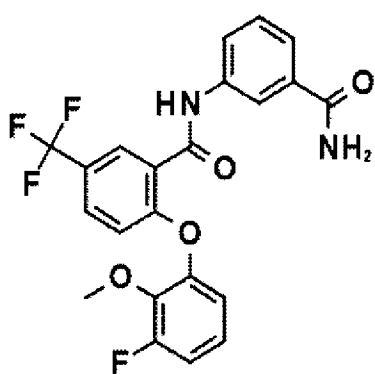
275



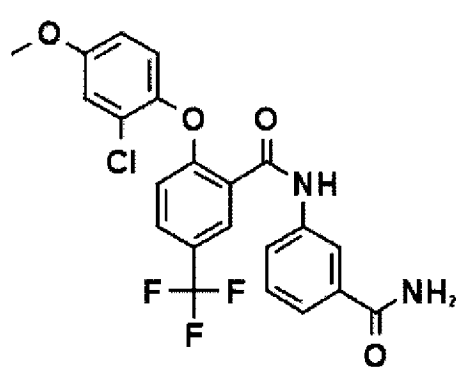
276



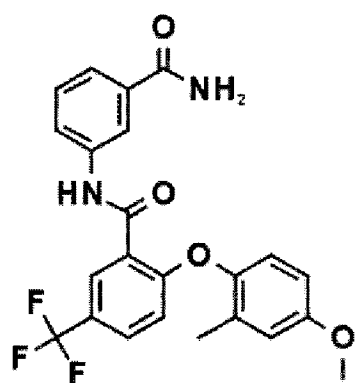
277



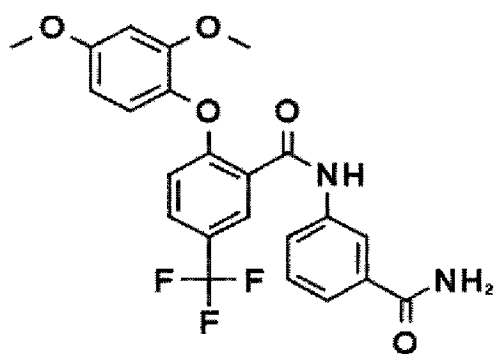
278



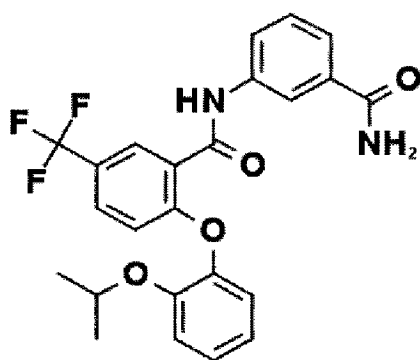
279



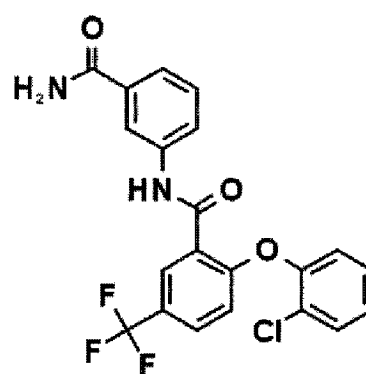
280



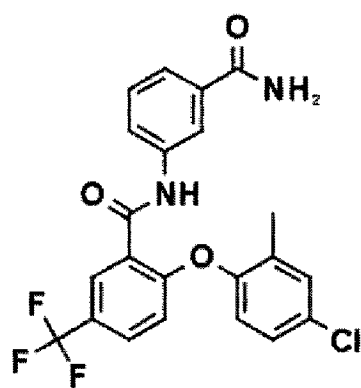
281



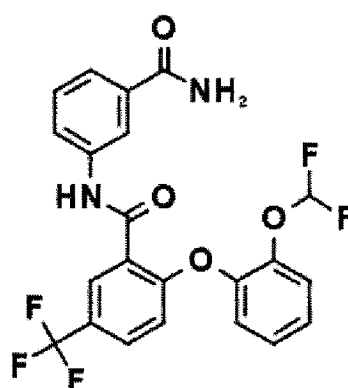
282



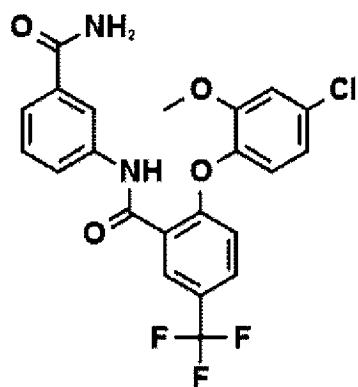
283



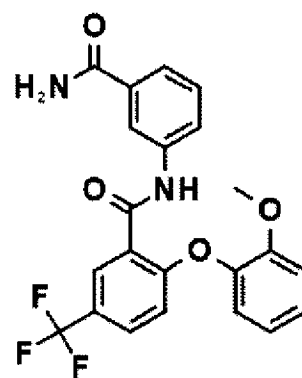
284



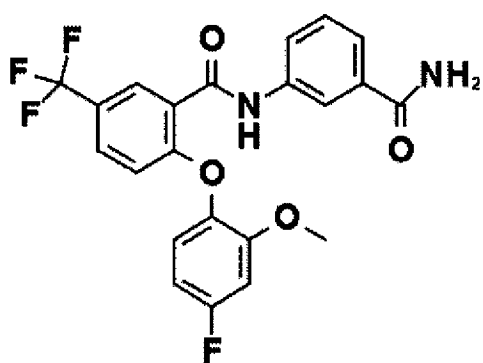
285



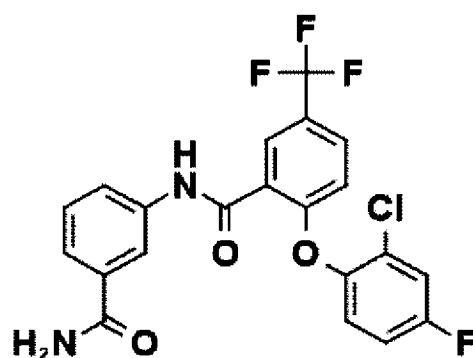
286



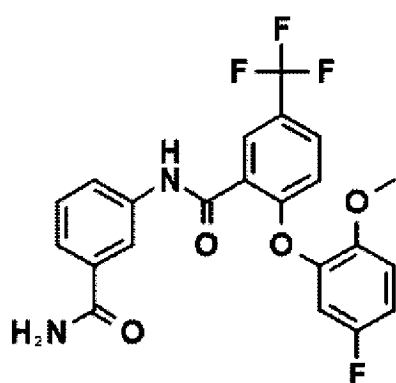
287



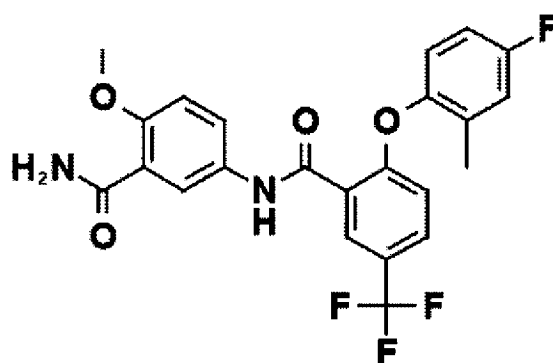
288



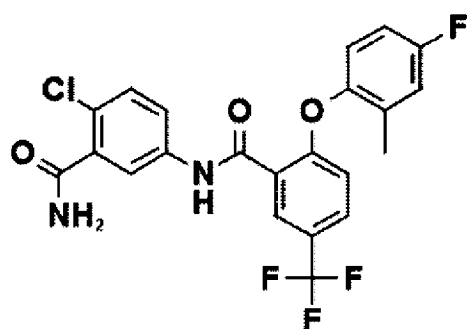
289



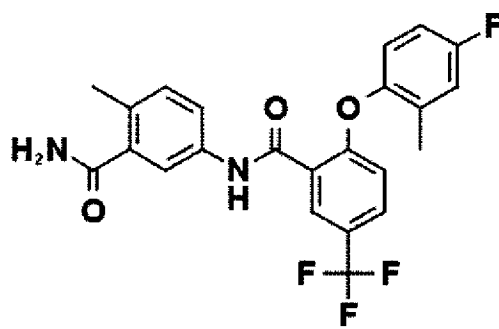
290



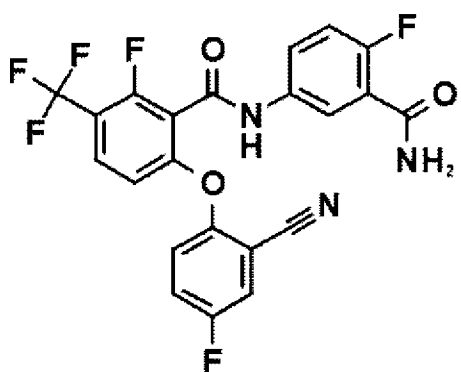
292



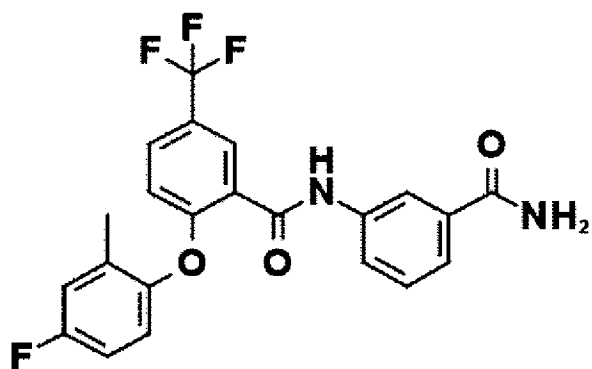
293



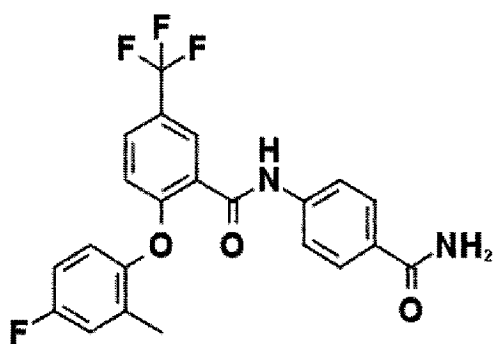
294



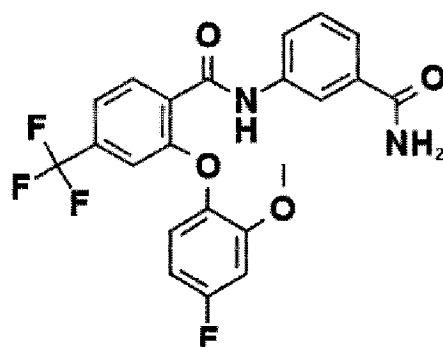
295



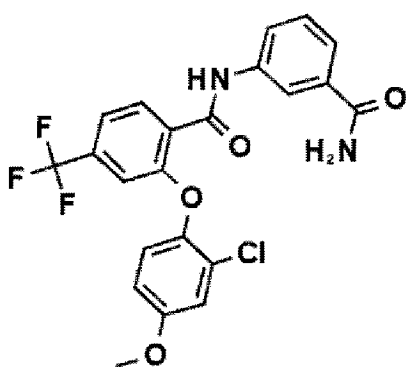
296



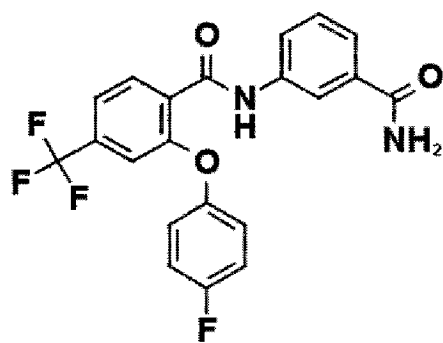
297



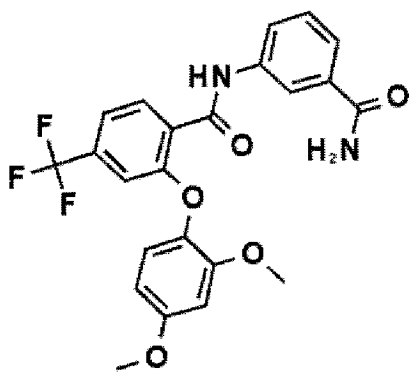
298



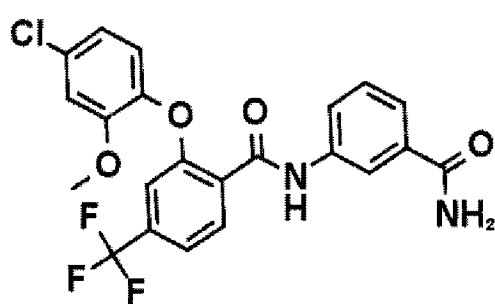
299



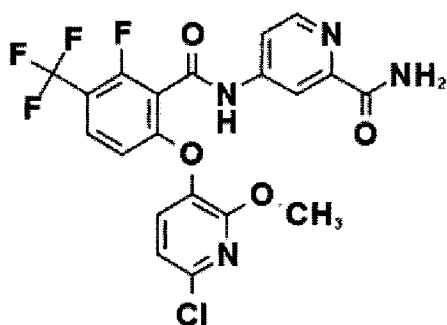
300



301



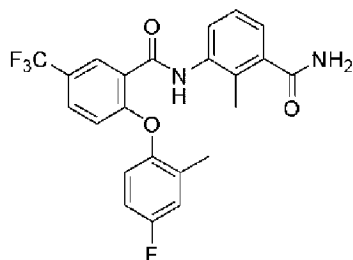
302



303

[00515] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению, идентифицированному в таблице 1С, или к его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления, изобретение относится к соединению, идентифицированному в таблице 1С, то есть, к соединению в несольевой форме.

[00516] Таблица 1С. Номер соединения и структура.



291

Соли, композиции, применение, лекарственные формы, введение и дополнительные лекарственные средства

Фармацевтически приемлемые соли и композиции

[00517] Как уже было указано выше, в изобретении предлагаются соединения и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами потенциалзависимых натриевых каналов, и, поэтому, настоящие соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться для лечения заболеваний, нарушений и состояний, включающих, но этим не ограничивая хроническую боль, кишечную боль, нейропатическую боль, мышечноскелетную боль, острую боль, воспалительную боль, связанную с раковым заболеванием боль, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль после бурсэктомии или боль после абдоминопластики), висцеральную боль, множественный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута, невожатанность, патологический кашель или нарушение сердечного ритма. Соответственно, в другом аспекте изобретения, предлагаются фармацевтические композиции, которые включают описанное в изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и необязательно включают фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду. В конкретных вариантах

осуществления, эти композиции необязательно дополнительно включают одно или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор натриевого канала.

[00518] Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые по результатам тщательного медицинского исследования признаны подходящими для использования при контакте с тканями людей и низших животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражающего действия, аллергической реакции и других подобных нежелательных ответных реакций, в соответствии с приемлемым соотношением пользы к риску. "Фармацевтически приемлемая соль" соединения по этому изобретению включает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту способна обеспечить, непосредственно или косвенно, присутствие в организме соединения по этому изобретению или проявляющего ингибирующую активность метаболита или остатка соединения. Соль может быть в чистом виде, в смеси (например, в растворе, суспензии или коллоиде) с одним или несколькими другими веществами, или в форме гидрата, сольвата или сокристалла. Используемый в изобретении термин "проявляющий ингибирующую активность метаболит или остаток соединения" означает, что метаболит или остаток соединения также является ингибитором потенциалзависимого натриевого канала.

[00519] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, фармацевтически приемлемые соли подробно описаны в публикации S. M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее. Фармацевтически приемлемые соли соединений по этому изобретению включают соли, образованные подходящими неорганическими и органическими кислотами и основаниями. Примерами фармацевтически приемлемых солей присоединения нетоксичных кислот являются соли, образованные аминокислотами с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других применяемых в данной области методов, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, йодистоводородные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-

фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканатные, валератные соли и другие подобные соли. Соли, образованные соответствующими основаниями, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и других подобных металлов. Кроме того, фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, соли нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[00520] Как было упомянуто выше, фармацевтически приемлемые композиции по изобретению дополнительно включают фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду, которые, при использовании в изобретении, включает любые растворители, разбавители или другую жидкую среду, диспергирующие или суспендирующие добавки, поверхностно-активные вещества, изотонические вещества, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и другие подобные вещества, подходящие для конкретной требуемой лекарственной формы. В руководстве Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, используемые при приготовлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методы их приготовления. За исключением тех случаев, когда какой-либо традиционный носитель является несовместимым с соединениями по изобретению, например, в результате продуцирования им какого-либо нежелательного биологического эффекта или же негативного взаимодействия с любым другим компонентом (компонентами) фармацевтически приемлемой композиции, предполагается, что его применение входит в объем этого изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но этим не ограничивая, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилен-полиоксипропилен, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза, крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы, порошкообразную трагакантовую камедь, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий, масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло, гликоли, такие

пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат, агар, буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, разделительные средства, вещества для нанесения покрытий, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты могут присутствовать в композиции, в соответствии с решением разработчика лекарственной формы.

[00521] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[00522] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых солей и композиций

[00523] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В другом аспекте, потенциалзависимый натриевый канал представляет собой Nav1,8.

[00524] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики), висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00525] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после бурсэктомии, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00526] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести кишечной боли у субъекта, где кишечная боль включает боль при воспалительном заболевании кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите, где указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00527] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести нейропатической боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах, нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию или идиопатическую нейропатию малых волокон. Следует иметь в виду, что используемый в изобретении термин "идиопатическая нейропатия малых волокон" включает любую нейропатию малых волокон.

[00528] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести у субъекта нейропатической боли, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болевую ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию, тригеминальную невралгию, синдром жжения рта, боль после ампутации конечности, фантомную боль, болезненную неврому, травматическую неврому, неврому Мортон, травматическое защемление нерва, спинальный стеноз, синдром запястного канала, радикулит, боль при пояснично-крестцовом радикулите; травматическую авульсию нерва, травматическую авульсию плечевого нервного сплетения; комплексный региональный болевой синдром, вызванную приемом лекарственных препаратов невралгию, вызванную проведением противораковой химиотерапии невралгию, вызванную проведением противоретровирусной терапии невралгию; боль после травмы спинного мозга, идиопатическую нейропатию малых волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию, где указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00529] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах, мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

[00530] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите, боль в спине, холодовую боль, ожоговую боль или дентальную боль, где указанный способ включает введение

эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00531] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите или вульводинию, где указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00532] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите, где указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00533] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести идиопатической боли у субъекта, где идиопатическая боль включает боль при фибромиалгии, где указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00534] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести патологического кашля у субъекта, где указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00535] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести острой боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах, острая боль включает острую послеоперационную боль.

[00536] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести послеоперационной боли у субъекта (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики), включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00537] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести боли после бурсэктомии у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00538] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00539] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах, висцеральная боль включает висцеральную боль от абдоминопластики.

[00540] В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является способ, где субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, применяемых одновременно, до или после лечения с помощью эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор натриевого канала.

[00541] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала в биологическом образце, включающий контактирование биологического образца с эффективным количеством соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В другом аспекте, потенциалзависимый натриевый канал представляет собой Nav1,8.

[00542] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, тригеминальной невралгии, герпетической невралгии, генерализованных невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психических расстройств, состояния тревоги, состояния депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройствах, атаксии, множественного склероза, синдрома раздраженного кишечника, неводержанности, патологического кашля, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, пояснично-крестцового радикулита, боли в спине, боли в голове, боли в шее, сильной боли, неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики), связанной с раковым заболеванием боли, инсульта, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, вызванной стрессом стенокардии, вызванной физической нагрузкой стенокардии, учащенного сердцебиения, гипертензии или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00543] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения или облегчения тяжести связанной с раком бедренной кости боли, незлокачественной хронической костной боли, ревматоидного артрита, остеоартрита, спинального стеноза, нейропатической боли в нижней части спины, миофасциального

болевого синдрома, фибромиалгии, боли в височно-нижнечелюстном суставе, хронической висцеральной боли, боли в области живота, панкреатической боли, боли при синдроме раздраженного кишечника, хронической и острой головной боли, мигрени, головной боли напряжения, кластерных головных болей, хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, ВИЧ-ассоциированной нейропатии, тригеминальной невралгии, нейропатии Шарко-Мари-Тута, наследственной сенсорной нейропатии, повреждения периферической нервной системы, болезненных невром, эктопических проксимальных и дистальных разрядов, радикулопатии, вызванной химиотерапией нейропатической боли, вызванной лучевой терапией нейропатической боли, боли после мастэктомии, центральной боли, боли при повреждении спинного мозга, боли после инсульта, таламической боли, комплексного регионального болевого синдрома, фантомной боли, неутихающей боли, острой боли, острой послеоперационной боли, острой мышечноскелетной боли, суставной боли, механической боли в нижней части спины, боли в шее, тендинита, травматической боли, боли после физической нагрузки, острой висцеральной боли, пиелонефрита, аппендицита, холецистита, непроходимости кишечника, грыж, боли в груди, сердечной боли, тазовой боли, боли при почечной колике, острой акушерской боли, боли при родах, боли при кесаревом сечении, острой воспалительной боли, ожоговой боли, боли в результате повреждения, острой периодической боли, эндометриоза, острой боли при невралгии узла коленца, серповидноклеточной анемии, острого панкреатита, прорывной боли, орофациальной боли, боли при синусите, дентальной боли, боли при множественном склерозе (MS), боли при состоянии депрессии, боли при проказе, боли при болезни Бехчета, боли при болезненном ожирении, боли при флебите, боли при болезни Гийена-Барре-Штроля, синдрома болезненных ног и движущихся пальцев, синдром Хаглунда, боли при эритромелалгии, боли при болезни Фабри, заболевания мочевого пузыря и урогенитального тракта, недержания мочи, патологического кашля, гиперактивного мочевого пузыря, синдрома болезненного мочевого пузыря, интерстициального цистита (IC), простатита, комплексного регионального болевого синдрома (CRPS), типа I, комплексного регионального болевого синдрома (CRPS) типа II, распространенной боли, приступообразной резкой боли, зуда, шума в ушах или вызванной стенокардией боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

Соединения, фармацевтически приемлемые соли и композиции для применения

[00544] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в качестве лекарственного препарата.

[00545] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе ингибирования

потенциалзависимого натриевого канала у субъекта. В другом аспекте, потенциалзависимый натриевый канал представляет собой Nav1,8.

[00546] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики), висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта.

[00547] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после бурсэктомии, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности или нарушения сердечного ритма у субъекта.

[00548] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести кишечной боли у субъекта, где кишечная боль включает боль при воспалительном заболевании кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите.

[00549] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести нейропатической боли у субъекта. В некоторых аспектах, нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию или идиопатическую нейропатию малых волокон. Следует иметь в виду, что используемый в изобретении термин "идиопатическая нейропатия малых волокон" включает любую нейропатию малых волокон.

[00550] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести нейропатической боли у субъекта, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болевую ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию, тригеминальную невралгию, синдром жжения рта, боль после ампутации конечности, фантомную боль, болезненную неврому, травматическую неврому, неврому Мортонна, травматическое защемление нерва,

спинальный стеноз, синдром запястного канала, радикулит, боль при пояснично-крестцовом радикулите, травматическую авульсию нерва, травматическую авульсию плечевого нервного сплетения, комплексный региональный болевой синдром, вызванную приемом лекарственных препаратов невралгию, вызванную проведением противораковой химиотерапии невралгию, вызванную проведением противоретровирусной терапии невралгию; боль после травмы спинного мозга, идиопатическую нейропатию малых волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию.

[00551] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта. В некоторых аспектах, мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

[00552] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите, боль в спине, холодovou боль, ожоговую боль или дентальную боль.

[00553] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите или вульводинию.

[00554] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите.

[00555] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести идиопатической боли у субъекта, где идиопатическая боль включает боль при фибромиалгии.

[00556] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести патологического кашля у субъекта.

[00557] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения

тяжести острой боли у субъекта. В некоторых аспектах, острая боль включает острую послеоперационную боль.

[00558] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести послеоперационной боли у субъекта (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики).

[00559] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести боли после бурсэктомии у субъекта.

[00560] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта.

[00561] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести висцеральной боли у субъекта. В некоторых аспектах, висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00562] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе, где субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, применяемых одновременно, до или после лечения с помощью эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор натриевого канала.

[00563] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе ингибирования потенциалзависимого натриевого канала биологическом образце, включающем контактирование биологического образца с эффективным количеством соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В другом аспекте, потенциалзависимый натриевый канал представляет собой Nav1,8.

[00564] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, тригеминальной невралгии, герпетической

невралгии, генерализованных невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психических расстройств, состояния тревоги, состояния депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, множественного склероза, синдрома раздраженного кишечника, неводержанности, патологического кашля, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, пояснично-крестцового радикулита, боли в спине, боли в голове, боли в шее, сильной боли, неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики), связанной с раковым заболеванием боли, инсульта, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, вызванной стрессом стенокардии, вызванной физической нагрузкой стенокардии, учащенного сердцебиения, гипертензии или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта.

[00565] В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или облегчения тяжести связанной с раком бедренной кости боли, незлокачественной хронической костной боли, ревматоидного артрита, остеоартрита, спинального стеноза, нейропатической боли в нижней части спины, миофасциального болевого синдрома, фибромиалгии, боли в височно-нижнечелюстном суставе, хронической висцеральной боли, боли в области живота, панкреатической боли, боли при синдроме раздраженного кишечника, хронической и острой головной боли, мигрени, головной боли напряжения, кластерных головных болей, хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, ВИЧ-ассоциированной нейропатии, тригеминальной невралгии, нейропатии Шарко-Мари-Тута, наследственной сенсорной нейропатии, повреждения периферической нервной системы, болезненных невром, эктопических проксимальных и дистальных разрядов, радикулопатии, вызванной химиотерапией нейропатической боли, вызванной лучевой терапией нейропатической боли, боли после мастэктомии, центральной боли, боли при повреждении спинного мозга, боли после инсульта, таламической боли, комплексного регионального болевого синдрома, фантомной боли, неутрачиваемой боли, острой боли, острой послеоперационной боли, острой мышечно-скелетной боли, суставной боли, механической боли в нижней части спины, боли в шее, тендинита, травматической боли, боли после физической нагрузки, острой висцеральной боли, пиелонефрита, аппендицита, холецистита, непроходимости кишечника, грыж, боли в груди, сердечной боли, тазовой боли, боли при почечной колике, острой акушерской боли, боли при родах, боли при кесаревом сечении, острой воспалительной боли, ожоговой боли, боли в результате повреждения, острой периодической боли, эндометриоза, острой боли при невралгии узла колена, серповидноклеточной анемии, острого панкреатита, прорывной боли, орофациальной

боли, боли при синусите, дентальной боли, боли при множественном склерозе (MS), боли при состоянии депрессии, боли при проказе, боли при болезни Бехчета, боли при болезненном ожирении, боли при флебите, боли при болезни Гийена-Барре-Штроля, синдрома болезненных ног и движущихся пальцев, синдрома Хаглунда, боли при эритромелалгии, боли при болезни Фабри, заболевания мочевого пузыря и урогенитального тракта, недержания мочи, патологического кашля, гиперактивного мочевого пузыря, синдрома болезненного мочевого пузыря, интерстициального цистита (IC), простатита, комплексного регионального болевого синдрома (CRPS) типа I, комплексного регионального болевого синдрома (CRPS) типа II, распространенной боли, приступообразной резкой боли, зуда, шума в ушах или вызванной стенокардией боли у субъекта.

Приготовление лекарственных препаратов

[00566] В другом аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата.

[00567] В другом аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при ингибировании потенциалзависимого натриевого канала. В другом аспекте, потенциалзависимый натриевый канал представляет собой Nav1,8.

[00568] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики), висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта.

[00569] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после бурсэктомии, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности или нарушения сердечного ритма у субъекта.

[00570] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение описанного в изобретении соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении

или облегчении тяжести кишечной боли у субъекта, где кишечная боль включает боль при воспалительном заболевании кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите.

[00571] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести нейропатической боли у субъекта. В некоторых аспектах, нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию или идиопатическую нейропатию малых волокон.

[00572] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести нейропатической боли у субъекта, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болевую ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию, тригеминальную невралгию, синдром жжения рта, боль после ампутации конечности, фантомную боль, болезненную неврому, травматическую неврому, неврому Мортона, травматическое защемление нерва, спинальный стеноз, синдром запястного канала, радикулит, боль при пояснично-крестцовом радикулите, травматическую авульсию нерва, травматическую авульсию плечевого нервного сплетения, комплексный региональный болевой синдром, вызванную приемом лекарственных препаратов невралгию, вызванную проведением противораковой химиотерапии невралгию, вызванную проведением противоретровирусной терапии невралгию; боль после травмы спинного мозга, идиопатическую нейропатию малых волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию.

[00573] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести мышечноскелетной боли у субъекта. В некоторых аспектах, мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

[00574] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести мышечноскелетной боли у субъекта, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите, боль в спине, холодовую боль, ожоговую боль или дентальную боль.

[00575] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении

или облегчении тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите или вульводинию.

[00576] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести воспалительной боли у субъекта, где воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите.

[00577] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести идиопатической боли у субъекта, где идиопатическая боль включает боль при фибромиалгии.

[00578] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести патологического кашля у субъекта.

[00579] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести острой боли у субъекта. В некоторых аспектах, острая боль включает острую послеоперационную боль.

[00580] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести послеоперационной боли у субъекта (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики).

[00581] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести боли после бурсэктомии у субъекта.

[00582] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести боли после абдоминопластики у субъекта.

[00583] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести висцеральной боли у субъекта. В некоторых аспектах, висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00584] В еще одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами, применяемыми одновременно, до или после лечения с помощью эффективного количества соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор натриевого канала.

[00585] В другом аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, тригеминальной невралгии, герпетической невралгии, генерализованных невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психических расстройств, состояния тревоги, состояния депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, множественного склероза, синдрома раздраженного кишечника, невоздержанности, патологического кашля, висцеральной боли, боли при остеоартрите, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулита, пояснично-крестцового радикулита, боли в спине, боли в голове, боли в шее, сильной боли, неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли после бурсэктомии или боли после абдоминопластики), связанной с раковым заболеванием боли, инсульта, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, вызванной стрессом стенокардии, вызванной физической нагрузкой стенокардии, учащенного сердцебиения, гипертензии или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта у субъекта.

[00586] В другом аспекте, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для приготовления лекарственного препарата для применения при лечении или облегчении тяжести связанной с раком бедренной кости боли, незлокачественной хронической костной боли, ревматоидного артрита, остеоартрита, спинального стеноза, нейропатической боли в нижней части спины, миофасциального болевого синдрома, фибромиалгии, боли в височно-нижнечелюстном суставе, хронической висцеральной боли, боли в области живота, панкреатической боли, боли при синдроме раздраженного кишечника, хронической и острой головной боли, мигрени, головной боли напряжения, кластерных головных болей, хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, ВИЧ-ассоциированной нейропатии, тригеминальной невралгии, нейропатии Шарко-Мари-Тута, наследственной сенсорной нейропатии, повреждения периферической нервной системы, болезненных

невром, эктопических проксимальных и дистальных разрядов, радикулопатии, вызванной химиотерапией нейропатической боли, вызванной лучевой терапией нейропатической боли, боли после мастэктомии, центральной боли, боли при повреждении спинного мозга, боли после инсульта, таламической боли, комплексного регионального болевого синдрома, фантомной боли, неутрачиваемой боли, острой боли, острой послеоперационной боли, острой мышечноскелетной боли, суставной боли, механической боли в нижней части спины, боли в шее, тендинита, травматической боли, боли после физической нагрузки, острой висцеральной боли, пиелонефрита, аппендицита, холецистита, непроходимости кишечника, грыж, боли в груди, сердечной боли, тазовой боли, боли при почечной колике, острой акушерской боли, боли при родах, боли при кесаревом сечении, острой воспалительной боли, ожоговой боли, боли в результате повреждения, острой периодической боли, эндометриоза, острой боли при невралгии узла коленца, серповидноклеточной анемии, острого панкреатита, прорывной боли, орофациальной боли, боли при синусите, дентальной боли, боли при множественном склерозе (MS), боли при состоянии депрессии, боли при проказе, боли при болезни Бехчета, боли при болезненном ожирении, боли при флебите, боли при болезни Гийена-Барре-Штроля, синдрома болезненных ног и движущихся пальцев, синдрома Хаглунда, боли при эритромелалгии, боли при болезни Фабри, заболевания мочевого пузыря и урогенитального тракта, недержания мочи, патологического кашля, гиперактивного мочевого пузыря, синдрома болезненного мочевого пузыря, интерстициального цистита (IC), простатита, комплексного регионального болевого синдрома (CRPS) типа I, комплексного регионального болевого синдрома (CRPS) типа II, распространенной боли, приступообразной резкой боли, зуда, шума в ушах или вызванной стенокардией боли у субъекта.

Введение фармацевтически приемлемых солей и композиций.

[00587] В конкретных вариантах осуществления изобретения, "эффективное количество" соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции представляет собой такое количество, которое является эффективным для лечения или облегчения тяжести одного или более упомянутых выше состояний.

[00588] Соединения, соли и композиции могут быть введены в соответствии со способом по изобретению, используя любое количество и любой способ введения, которые являются эффективными для лечения или снижения тяжести одного или более из перечисленных в изобретении заболеваний с проявлением или без проявления боли. Точное требуемое количество может изменяться от субъекта к субъекту в зависимости от биологического вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести заболевания, конкретного лекарственного средства, способа его введения и других подобных факторов. С точки зрения удобства введения и постоянства дозирования, соединения, их соли и композиции по изобретению предпочтительно приготавливать в виде лекарственной формы с разовой дозой. Используемый в изобретении термин

"лекарственная форма с разовой дозой" относится к физически дискретной единице лекарственного средства, подходящей для субъекта, подвергаемого лечению. Однако, следует иметь в виду, что суммарное суточное количество вводимых соединений, солей и композиций по изобретению должно определяться лечащим врачом на основе тщательной медицинской оценки. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от множества факторов, включающих подвергаемое лечению заболевание и его тяжесть, активность конкретно используемого соединения или его соли; конкретно используемую композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта, время введения, способ введения и скорость выведения конкретно используемого соединения или его соли, продолжительность лечения, лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным соединением или его солью, и другие подобные факторы, хорошо известные в медицине. Используемый в изобретении термин "субъект" или "пациент" обозначает животное, предпочтительно, млекопитающее, и, наиболее предпочтительно, человека.

[00589] Фармацевтически приемлемые композиции по этому изобретению могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в форме порошков, мазей или капель), буккально, в форме орального или назального спрея, или другим подобным способом, в зависимости от тяжести состояния, подвергаемого лечению. В конкретных вариантах осуществления, соединения, соли и композиции по изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозах от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, или от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг массы тела субъект в сутки, один или несколько раз в сутки, которые являются эффективными для достижения желаемого терапевтического эффекта.

[00590] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но этим не ограничивая, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного соединения или его соли, жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирные кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгирующие и суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00591] Инъецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены известными методами с

использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный инъеклируемый препарат может также представлять собой стерильный инъеклируемый раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном приемлемом с точки зрения парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым средам и растворителям, которые могут быть использованы, относится вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нераздражающее нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъеклируемых препаратов используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00592] Инъеклируемые препараты могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерилизованной воде или другой стерилизованной инъеклируемой среде перед использованием.

[00593] Для того чтобы пролонгировать действие соединений по изобретению, часто требуется замедлить всасывание соединений из места их подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения в этом случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве варианта, замедленное всасывание парентерально вводимой формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляной среде. Инъеклируемые депо-формы готовят путем микрокапсулирования соединения в матрицу из биоразлагаемых полимеров, таких как полилактид-полигликолид. Скорость высвобождения соединения может контролироваться в зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретно используемого полимера. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфир и полиангидриды. Инъеклируемые депо-препараты также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00594] Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой преимущественно суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения или его соли по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, поэтому, расплавляются в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

[00595] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах, активное соединение или его соль смешивают, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или твердыми разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или кукурузный крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедляющими растворение веществами, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими веществами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственная форма может также включать буферные вещества.

[00596] Твердые композиции подобного типа могут быть также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с нанесенными слоями покрытия и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Они могут, необязательно, содержать опалесцирующие вещества, а также могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленно. Примеры герметизирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества.

[00597] Активное соединение или соль может также находиться в микрокапсулированной форме с одним или несколькими указанными выше вспомогательными веществами. Твердые лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть приготовлены с нанесенными покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другими покрытиями, хорошо известными в области фармацевтики. В таких твердых лекарственных формах, активное соединение или его соль могут быть смешаны,

по меньшей мере, с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, и как это обычно используется на практике, дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями, например, смазки для процесса таблетирования и другие облегчающие процесс таблетирования вещества, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферные вещества. Они могут, необязательно, содержать опалесцирующие вещества, а также могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленно. Примеры герметизирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

[00598] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения или его соли по этому изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, лекарственные формы для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Предполагается, что офтальмологическая лекарственная форма, ушные капли и глазные капли также входят в объем этого изобретения. Кроме того, в изобретении предусмотрено использование трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом с точки зрения обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы готовят путем растворения или распределения соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу, могут быть также использованы усилители всасывания. Скорость может контролироваться или с помощью регулирующей скорость мембраны, или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00599] Как описано в целом выше, соединения по изобретению могут применяться в качестве ингибиторов потенциалзависимых натриевых каналов. В одном варианте осуществления, соединения являются ингибиторами $Na_v1.8$ и, поэтому, не приводя в качестве обоснования какую-либо конкретную теорию, тем не менее, можно предполагать, что соединения, их соли и композиции могут применяться для лечения или облегчения тяжести заболевания, состояния или расстройства в тех случаях, когда это заболевание, состояние или расстройство непосредственно связано с активацией или гиперактивностью $Na_v1.8$. Когда конкретное заболевание, состояние или расстройство связано с активацией или гиперактивностью $Na_v1.8$, то такое заболевание, состояние или расстройство может также называться " $Na_v1.8$ -опосредованным заболеванием, состоянием или расстройством". Соответственно, в другом аспекте, в изобретения предлагается способ лечения или облегчения тяжести заболевания, состояния или расстройства в случаях, когда болезненное состояние связано с активацией или гиперактивностью $Na_v1.8$.

[00600] Активность соединения, применяемого в этом изобретении в качестве ингибитора $\text{Na}_v1.8$, может быть оценена методами, описанными в целом в патентных документах International Publication No. WO 2014/120808 A9 и U.S. Publication No. 2014/0213616 A1, полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них, описанными в изобретении методами и другими методами, известными и доступными для обычного специалиста в данной области.

Дополнительные терапевтические средства

[00601] Следует также иметь в виду, что соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции по изобретению могут быть использованы при комбинированной терапии, то есть соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции могут быть введены одновременно, до или после применения одного или более других требуемых терапевтических препаратов или медицинских процедур. При конкретной комбинации методов лечения (терапевтических средств или процедур), применяемых при комбинированной терапии, следует учитывать совместимость требуемых терапевтических средств и/или процедур и возможность достижения требуемого терапевтического эффекта. Кроме того, следует иметь в виду, что применяемые методы лечения позволяют достигать требуемого эффекта в случае одного и того же заболевания (например, соединение по изобретению может быть введено одновременно с другим лекарственным средством, применяемым для лечения того же заболевания), или они позволяют достигать различных эффектов (например, позволяют контролировать возникновение каких-либо побочных эффектов). Используемые в изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения или предотвращения конкретного заболевания или состояния, называют "соответствующими для заболевания или состояния, подвергаемого лечению". Например, примеры дополнительных терапевтических средств включают, но этим не ограничивая, неопиоидные анальгетики (индолы, такие как этодолак, индометацин, сулиндак, толметин; нафтилалканоны, такие как набуметон; оксикамы, такие как пироксикам; производные парааминофенолов, такие как ацетаминофен; пропионовые кислоты, такие как фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрий, оксапрозин; салицилаты, такие как аспирин, трисалицилат холина и магния, дифлунисал; фенаматы, такие как меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота; и пиразолы, такие как фенилбутазон); или опиоидные (наркотические) агонисты (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин). Кроме того, могут быть использованы немедикаментозные болеутоляющие методы лечения в сочетании с введением одного или более соединений по изобретению. Например, могут быть использованы анестезиологические методы (интраспинальная инфузия, нейронная блокада), нейрохирургические методы (невролиз путей центральной нервной системы), нейростимулирующие методы (чрескожная электрическая стимуляция нерва, стимуляция заднего столба спинного мозга), физиотерапевтические методы

(физиотерапия, ортопедические устройства, диатермия) или психологические методы (когнитивные методы-гипноз, обратная биологическая связь или поведенческие методики). Дополнительные соответствующие терапевтические средства или методы описаны, в целом, в руководстве The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp &Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011, и на веб-сайте Управления по контролю продуктов питания и лекарственных средств США, www.fda.gov, полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

[00602] В другом варианте осуществления, соответствующие дополнительные терапевтические средства выбирают из следующих средств:

[00603] (1) опиоидный анальгетик, например, морфин, героин, гидроморфон, оксиморфон, леворфанол, леваллорфан, метадон, меперидин, фентанил, кокаин, кодеин, дигидрокодеин, оксикодон, гидрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин или дифеликефалин;

[00604] (2) нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID), например аспирин, диклофенак, дифлунизал, этодолак, фенбуфен, фенопрофен, флуфенизал, флурбипрофен, ибупрофен (включая без ограничения внутривенный ибупрофен (например, калдорол[®])), индометацин, кетопрофен, кеторолак (включая без ограничения кеторолака трометамин (например, торадол[®])), меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин, оксапрозин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, толметин или зомепирак.

[00605] (3) барбитуратное седативное средство, например амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, бутальбитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, тальбутал, тиамилал или тиопентал;

[00606] (4) бензодиазепин, обладающий седативным действием, например, хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или триазолам;

[00607] (5) антагонист гистамина (H₁), обладающий седативным действием, например дифенгидрамин, пириламид, прометазин, хлорфенирамин или хлорциклизин;

[00608] (6) седативное средство, такое как глутетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоралфеназон;

[00609] (7) релаксант скелетных мышц, например баклофен, каризопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол или орфенадрин;

[00610] (8) антагонист рецептора NMDA, например декстрометорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан) или его метаболит декстрорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан), кетамин, мемантин, пирролохинолинхинин, цис-4-(фосфонометил)-2-пиперидинкарбоновая кислота, будипин, EN-3231 (MorphiDex[®]), комбинированный препарат морфина и декстрометорфана), топирамат, нерамексан или перзинфотел, в том

числе антагонист NR2B, например ифенпродил или траксопродил или (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-гидроксиэтил-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон};

[00611] (9) альфа-адренергическое средство, например, доксазозин, тамсулозин, клонидин, гуанфацин, дексмететомидин, модафинил или 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин;

[00612] (10) трициклический антидепрессант, например, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин или нортриптилин;

[00613] (11) противосудорожное средство, например, карбамазепин (тегретол[®]), ламотриджин, топирамат, лакозамид (вимпат[®]) или вальпроат;

[00614] (12) антагонист тахикинина (NK), в частности антагонист NK-3, NK-2 или NK-1, например, (альфа-R,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазоцино[2,1-г][1,7]-нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант или 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]метиламино]-2-фенилпиперидин-(2S, 3S);

[00615] (13) антагонист мускарина, например оксибутинин, толтеродин, пропиверин, хлорид тропсия, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропий;

[00616] (14) селективный ингибитор СОХ-2, например целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, вальдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб или люмиракоксиб;

[00617] (15) анальгетик на основе фенольных производных из каменноугольной смолы, в частности парацетамол;

[00618] (16) нейрелептик, такой как дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, zipразидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклоприд, зотепин, бифепрунокс, азенапин, луразидон, амисульприд, балаперидон, палиндор, эпливансерин, осанетант, римонабант, меклинертант, мираксион[®] или саризотан;

[00619] (17) агонист ваниллоидного рецептора (например, ресинифератоксин или цивамид) или антагонист (например, капсазепин, GRC-15300);

[00620] (18) бета-адренергический препарат, такой как пропранолол;

[00621] (19) местный анестетик, такой как мексилетин;

[00622] (20) кортикостероид, такой как дексаметазон;

[00623] (21) агонист или антагонист 5-НТ-рецептора, в частности, агонист 5-НТ_{1B/1D}, такой как элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан;

[00624] (22) антагонист рецептора 5-НТ_{2A}, такой как R(+)-альфа-(2,3-диметоксифенил)-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидин-метанол (MDL-100907);

[00625] (23) холинергический (никотиновый) анальгетик, такой как испрониклин (ТС-1734), (E)-N-метил-4-(3-пиридинил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлор-пиридин (АВТ-594) или никотин;

[00626] (24) трамадол[®], трамадол EP (ultram ER[®]), тапентадол EP (нуцинта[®]);

[00627] (25) ингибитор PDE5, такой как 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилен-диоксифенил)-пиразино[2',1':6,1]-пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или тадалафил), 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-ил-1-сульфонил)-фенил]-5-метил-7-пропил-3Н-имидазо[5,1-f][1,2,4]-триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]-пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-d]-пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)-пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7Н-пиразоло-[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-(пиримидин-2-илметил)-пиримидин-5-карбоксамид, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)-этил]-4-пропоксибензолсульфонамид;

[00628] (26) альфа-2-дельта лиганд, такой как габапентин (нейронтин[®]), габапентин GR (гразиз[®]), габапентин, энакарбил (horizant[®]), прегабалин (lyrica[®]), 3-метилгабапентин, (1[альфа],3[альфа],5[альфа])(3-аминометилбицикло[3,2,0]гепт-3-ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролин, [(1R,5R,6S)-6-(амино-метил)бицикло[3,2,0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-(1-аминометил-циклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он, С-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)-циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)-уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилгептановая кислота и (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилоктановая кислота;

[00629] (27) каннабиноид, такой как КНК-6188;

[00630] (28) антагонист метаболитных глутаматных рецепторов подтипа 1 (mGluR1);

[00631] (29) ингибитор обратного захвата серотонина, такой как сертралин, метаболит сертралина деметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (метаболит десметил флуоксетина), флувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама десметилциталопрам, эсциталопрама, d, l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон;

[00632] (30) ингибитор обратного захвата норадреналина (норэпинефрина), такой как мапротилин, лофепрамин, миртазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупропион, метаболит бупропиона гидроксипропион, номифензин и виллоксазин (вивалан[®]), в частности, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, такой как ребоксетин, в частности (S, S)-ребоксетин;

[00633] (31) двойной ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина, такой как венлафаксин, метаболит венлафаксина О-десметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина дезметилкломипрамин, дулоксетин (цимбалта[®]), милнаципран и имипрамин;

[00634] (32) ингибитор индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), такой как S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-L-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)-амино]этил]-4,4-диоксо-L-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-L-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептеновая кислота, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-S-хлор-S-пиридин-карбонитрил; 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)-бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-тиазолебутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3-пиридин-карбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)-бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]-фенил]тиофен-2-карбоксамидин, NXN-462 или гуанидиноэтилдисульфид;

[00635] (33) ингибитор ацетилхолинэстеразы, такой как донепезил;

[00636] (34) антагонист простагландина E2 подтипа 4 (EP4), такой как N-[(2-[4-(2-этил-4,6-диметил-1H-имидазо[4,5-с]-пиридин-1-ил)фенил]этил}амино)карбонил]-4-метилбензолсульфонамид или 4-[(15)-1-([5-хлор-2-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил]карбонил}-амино)этил]бензойная кислота;

[00637] (35) антагонист лейкотриена B₄, такой как 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидроксиroman-7-ил)циклопентанкарбоновая кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиэтил)-3-[6-(4)-метокси-фенил]-5E-гексенил]оксифенокси]валериановая кислота (ONO-4057) или DPC-11870;

[00638] (36) ингибитор 5-липоксигеназы, такой как зилеутон, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-ил])-феноксиметил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) или 2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил)-1,4-бензохинон (CV-6504);

[00639] (37) блокатор натриевых каналов, такой как лидокаин, крем лидокаин плюс тетракаин (ZRS-201) или ацетат эсликарбазепина;

[00640] (38) блокатор Na_v1.7, такой как XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 и такой как блокаторы, которые раскрыты WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499 (US2012196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012264749), WO2012/116440 (US2014187533), WO2011026240 (US2012220605), US8883840, US8466188, или WO2013/109521 (US2015005304), полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

[00641] (38a) блокатор Na_v1.7, такой как (2-бензилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изо-пропокси-3-метилфенил)метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил]-2,4-диметил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, [8-фтор-2-метил-6-

(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]-пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изобутоксифенил)-метанон, 1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-[2-(3,4-диметил-феноксифенил)пропан-2-ол, (4-бутоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(5-изо-пропокси-6-метил-2-пиридил)метанон, (4-изопропокси-3-метил-фенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидро-пирроло[1,2-а] пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 5-[2-метил-4-[2-метил-6-(2,2,2-трифторацетил)спиро[3,4-дигидро-пирроло-[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил]фенил]-пиридин-2-карбонитрил, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[6-(три-фторметил)спиро[3,4-дигидро-2Н-пирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил]-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло-[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-3,3-диметилспиро[2,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2-метилспиро-[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, (4-изопропокси-3-метокси-фенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[1'-(3S)-2,3-диметил-1'-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензоил]спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]-пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2,2-трифторэтанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[3-метокси-4-[(1R)-1-метилпропокси]-фенил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метил-пиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]-пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[1'-[4-метокси-3-(три-фторметил)бензоил]-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]-пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2-диметилпропан-1-он, (4-изо-пропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [2-метил-6-(1-метилциклопропанкарбонил)спиро[3,4-дигидропирроло-[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[4-(3,3,3-трифтор-пропоксиметил)фенил]метанон, 4-бром-N-(4-бромфенил)-3-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)сульфамоил]бензамид или (3-хлор-4-изо-пропоксифенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон.

[00642] (39) блокатор $Na_v1.8$, такой как PF-04531083, PF-06372865 и такие блокаторы, которые описаны в патентных документах WO2008/135826 (US2009048306), WO2006/011050 (US2008312235), WO2013/061205 (US2014296313), US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250 (US2013274243), WO2014/120808 (US2014213616), WO2014/120815 (US2014228371) WO2014/120820 (US2014221435), WO2015/010065 (US20160152561) и WO2015/089361 (US20150166589), полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[00643] (39a) блокатор Nav1.8, такой как 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фтор-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)- бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)- бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)- бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидро-пиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)- бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-((5-фтор-2-гидроксibenзил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(о-толилокси)-5-(трифторметил) бензамид, 2-(2,4-дифторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид. В одном варианте осуществления, соединение представляет собой 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)- хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-2-метокси-фенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновую кислоту, 2-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хинолин-3-карбоксамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)- хинолин-3-карбоксамид, 3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-сульфамоилфенил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)хинолин-3-карбоксамид, N-(3-сульфамоил-фенил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновую кислоту, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридин-4-ил)- хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоил-фенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(4-карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)бензойную кислоту, N-(4-

цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метокси-феноксид)бензамидо)пиколиновую кислоту, 5-(2-(2,4-диметоксифеноксид)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновую кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)бензамидо)бензойную кислоту, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-4,6-бис(трифторметил)-бензамидо)пиколиновую кислоту, 4-(2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойную кислоту, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-4-(перфторэтил)бензамидо)пиколиновую кислоту, 4-(2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-(трифторметил)бензамидо)бензойную кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)бензамидо)-пиколиновую кислоту, 4-(2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-4-(перфтор-этил)бензамидо)бензойную кислоту, 4-(2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойную кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)феноксид)бензамидо)бензойную кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метилфеноксид)бензамидо)бензойную кислоту, 5-(4-(третбутил)-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)бензамидо)пиколиновую кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)феноксид)бензамидо)-пиколиновую кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-бензамидо)бензойную кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-диметоксифеноксид)бензамидо)пиколиновую кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-фторфеноксид)бензамидо)пиколиновую кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)бензамидо)пиколиновую кислоту, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метоксифеноксид)бензамидо)бензойную кислоту, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-дифторфеноксид)бензамидо)пиколиновую кислоту, 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)-5-(трифтор-метил)бензамид, 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-сульфамойлфенил)-4-(три-фторметил)бензамид.

[00644] (40) комбинированный блокатор $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$, такой как DSP-2230 или VL-1021;

[00645] (41) антагонист 5-HT₃, такой как ондансетрон;

[00646] (42) агонист рецептора TRPV1, такой как капсаицин (neurogesX[®], qutenza[®]), и его фармацевтически приемлемые соли и сольваты;

[00647] (43) антагонист никотиновых рецепторов, такой как варениклин;

[00648] (44) антагонист кальциевых каналов N-типа, такой как Z-160;

[00649] (45) антагонист фактора роста нервов, такой как танезумаб;

[00650] (46) стимулятор эндопептидазы, такой как сенреботаз;

[00651] (47) антагонист ангиотензина II, такой как ЕМА-401;

[00652] (48) ацетаминофен (включая без ограничения внутривенный ацетаминофен (например, ofirmev[®]));

[00653] (49) бупивакаин (включая без ограничения суспензию для инъекций липосомного бупивакаина (например, exparel[®]) и трансдермальный бупивакаин (eladur[®]));

и

[00654] (50) комбинация бупивакаина и мелоксикама (например, НТХ-011).

[00655] В одном варианте осуществления, дополнительные соответствующие терапевтические средства выбирают из V-116517, прегабалина, прегабалина с контролируемым высвобождением, эзогабина (потига[®]), крема с кетамин/амитриптилином для местного применения (amiket[®]), AVP-923, перампанеля (E-2007), раффинамида, трансдермального бупивакаина (eladur[®]), CNV1014802, JNJ-10234094 (карисбамата), BMS-954561 или ARC-4558.

[00656] В другом варианте осуществления, дополнительные соответствующие терапевтические средства выбирают из N-(6-амино-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиридин-2-ил)ацетамида, N-(6-амино-5-(2-хлор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида или 3-((4-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-2-ил)метил) оксетан-3-амина.

[00657] В другом варианте осуществления, дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор натриевого канала (также известный как блокатор натриевых каналов), такой как указанные выше блокаторы $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$.

[00658] Количество дополнительного терапевтического средства, присутствующего в композициях по настоящему изобретению, может составлять не более того количества, которое обычно вводят в композицию, включающую это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Количество дополнительного терапевтического средства в раскрываемых в настоящем изобретении композициях может составлять приблизительно от 10 до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, включающей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

Соединения и их соли по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые композиции могут быть также включены в композиции для нанесения покрытия на имплантируемые медицинские устройства, такие как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Соответственно, изобретение, в другом аспекте, включает композицию для нанесения покрытия на имплантируемое устройство, содержащую соединение или его соль по изобретению, описанные в изобретении в целом выше, а также в классах и подклассах, и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. В еще одном аспекте, изобретение включает в себя имплантируемое устройство, с нанесенном на него слоем композиции, содержащей соединение или его соль по изобретению, описанные в изобретении в целом выше, а также в классах и подклассах, и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. Подходящие покрытия и общее изготовление имплантируемых устройств с нанесенным покрытием описаны в патентных документах US Patents 6099562, 5886026 и 5304121. Покрытия обычно представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как полимерный гидрогель, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этилвинилацетат и их смеси. На покрытия может быть дополнительно нанесено подходящее верхнее покрытие из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля,

фосфолипидов или их комбинаций, чтобы придать композиции свойства контролируемого высвобождения.

[00660] Другой аспект изобретения относится к ингибированию активности $Na_v1.8$ в биологическом образце или у субъекта, при этом этот способ включает введение субъекту соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемая соли или фармацевтической композиции или контактирование указанного биологического образца с соединением по изобретению, его фармацевтически приемлемой солью или его фармацевтической композицией. Используемый в изобретении термин "биологический образец" включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты, полученный от млекопитающего биоптат или его экстракты, и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие биологические жидкости или их экстракты.

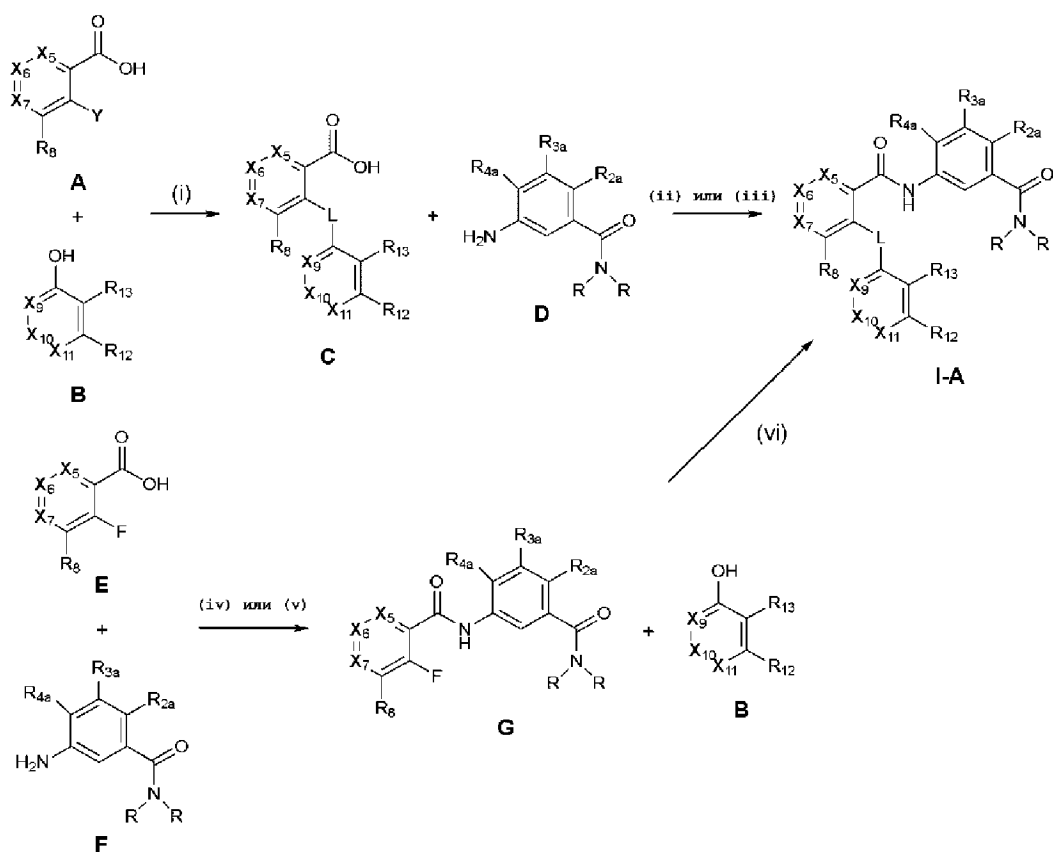
[00661] Ингибирование активности $Na_v1.8$ в биологическом образце может применяться с различными целями, которые известны любому специалисту в данной области. Примеры таких целей включают, но этим не ограничивая, исследование роли натриевых каналов в биологических и патологических процессах и сравнительную оценку новых ингибиторов натриевых каналов.

Синтез соединений по изобретению

[00662] Соединения по изобретению могут быть получены из известных материалов приведенными далее методами, аналогичными методами и другими методами, известными специалисту в данной области. Для любого специалиста в данной области является очевидным, что функциональные группы промежуточных соединений в описанных ниже методах могут нуждаться в защите с помощью соответствующих защитных групп. Защитные группы могут быть установлены или удалены стандартными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области. Использование защитных групп подробно описано в монографии T.G.M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed. 2006).

[00663] В общем случае, соединения формулы (I-A), где L представляет собой O, могут быть синтезированы на основе общих подходов, приведенных на схеме 1, и конкретных методик, обсуждаемых в примерах. Исходные материалы для синтеза, описанного на схеме 1, производятся промышленностью или могут быть получены методами, известными любому специалисту в данной области.

[00664] Схема 1. Синтез соединений формулы (I-A) (L=O)

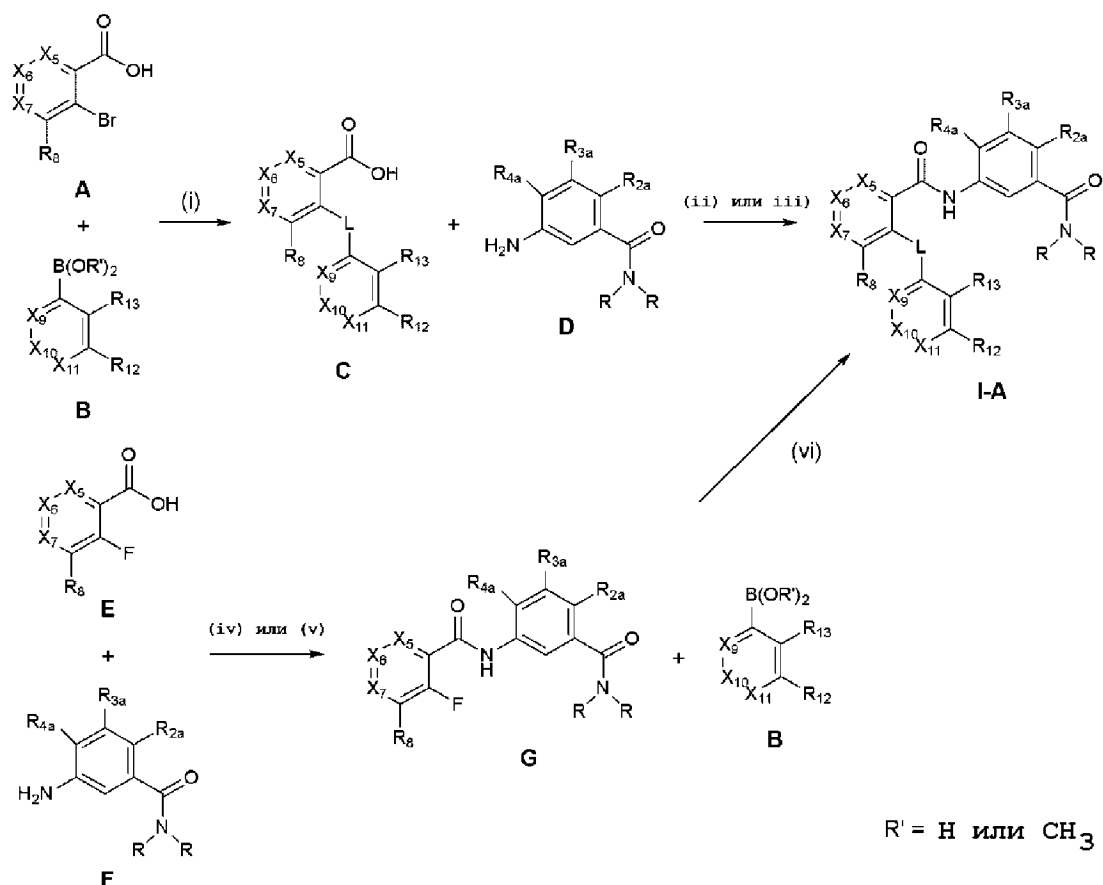


(i) основание (например, Cs₂CO₃), растворитель (например, толуол), и катализатор (например, CuI) (Y=Br); или основание (например, K₂CO₃), растворитель (например, DMF), и нагревание (Y=F); (ii) оксалилхлорид/тионилхлорид, DMF и растворитель (например, CH₂Cl₂), затем D, основание (например, DIEA) и растворитель (например, THF); (iii) реагент реакции сочетания (например, HATU, EDCI, HOBT), основание (например, N-метилморфолин, Et₃N), растворитель (например, DMF, дихлорметан); (iv) оксалилхлорид/тионилхлорид, DMF и растворитель (например, CH₂Cl₂), затем F, основание (например, DIPEA) и растворитель (например, THF, CH₂Cl₂); (v) реагент реакции сочетания (например, HATU, EDCI, HOBT), основание (например, N-метилморфолин, Et₃N), растворитель (например, DMF, дихлорметан); (vi) основание (например, K₂CO₃), растворитель (например, DMF) и нагревание.

[00665] В общем случае, соединения формул (I-B) и (II), где L представляет собой O, могут быть синтезированы с использованием методов, которые аналогичны общим методам, приведенным на схеме 1, и конкретных методик, описанных в примерах.

[00666] В общем случае, соединения формулы (I-A), где L представляет собой одинарную химическую связь, могут быть синтезированы на основе общих подходов, приведенных на схеме 2, и конкретных методик, обсуждаемых в примерах. Исходные материалы для синтеза, описанного на схеме 2, производятся промышленностью или могут быть получены методами, известными любому специалисту в данной области.

[00667] Схема 2. Синтез соединений формулы (I-A) (L=одинарная химическая связь)

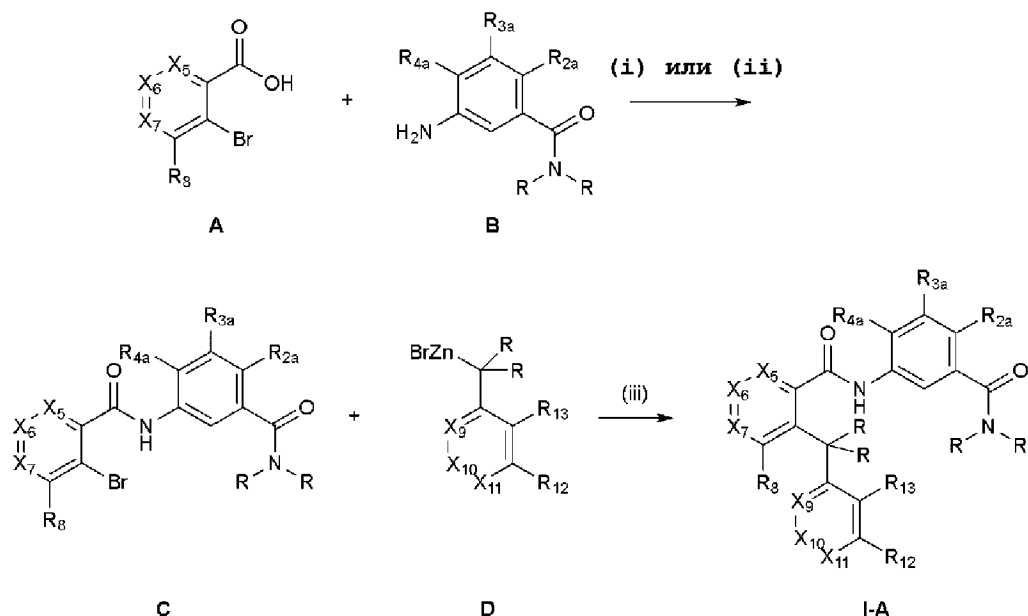


(i) палладиевый катализатор (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), основание (например, Na_2CO_3) и растворитель (например, диоксан); (ii) оксалилхлорид/тионилхлорид, DMF и растворитель (например, CH_2Cl_2), затем D, основание (например, DIEA) и растворитель (например, THF); (iii) реагент реакции сочетания (например, NATU, EDCI, HOBT, T3P), основание (например, N-метилморфолин, Et_3N), растворитель (например, DMF, дихлорметан, изопропилацетат); (iv) оксалилхлорид/тионилхлорид, DMF и растворитель (например, CH_2Cl_2), затем F, основание (например, DIPEA) и растворитель (например, THF, CH_2Cl_2); (v) реагент реакции сочетания (например, NATU, EDCI, HOBT, T3P), основание (например, N-метилморфолин, Et_3N), растворитель (например, DMF, дихлорметан, изопропилацетат); (vi) палладиевый катализатор (например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), основание (например, Na_2CO_3) и растворитель (например, диоксан).

[00668] В общем случае, соединения формул (I-B) и (II), где L представляет собой одинарную химическую связь, могут быть синтезированы с использованием методов, которые аналогичны общим методам, приведенным на схеме 2, и конкретных методик, описанных в примерах.

[00669] В общем случае, соединения формулы (I-A), где L представляет собой CR_2 , могут быть синтезированы на основе общих подходов, приведенных на схеме 3. Исходные материалы для синтеза, описанного на схеме 3, производятся промышленностью или могут быть получены методами, известными любому специалисту в данной области.

[00670] Схема 3. Синтез соединений формулы (I-A) ($\text{L}=\text{CR}_2$)



(i) оксалилхлорид/тионилхлорид, DMF и растворитель (например CH_2Cl_2), затем B, основание (например DIEA, пиридин) и растворитель (например THF); (ii) реагент реакции сочетания (например HATU, EDCI, HOBT, T_3P), основание (например N-метилморфолин, Et_3N), растворитель (например DMF, дихлорметан, изопропилацетат); (iii) палладиевый катализатор (например $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, лиганд (например X-Phos) и растворитель (например THF).

[00671] В общем случае, соединения формул (I-B) и (II), где L представляет собой CR_2 , могут быть синтезированы с использованием методов, которые аналогичны общим методам, приведенным на схеме 3.

Меченные радиоактивным изотопом аналоги соединений по изобретению

[00672] В другом аспекте, изобретение относится к меченым радиоактивным изотопом аналогам соединений по изобретению. Используемый в изобретении термин "меченные радиоактивным изотопом аналоги соединений по изобретению" относится к соединениям, которые идентичны соединениям по изобретению, включая соединения формул (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-A-4), (I-A-5), (I-A-6), (I-A-7), (I-A-8), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-B-4), (I-B-5), (I-B-6), (I-B-7), (I-B-8), (I-B-9), (I-B-10), (II), (II-A-1), (II-A-2), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-4) и (II-B-5), и все их описанные в изобретении варианты осуществления, и соединения, приведенные в таблицах 1, 1A, 1B, и 1C, за исключением того, что один или более атомов в них заменены на радиоактивный изотоп атома, присутствующего в соединениях по изобретению.

[00673] Используемый в изобретении термин "радиоактивный изотоп" относится к изотопу элемента, по поводу которого известно, что он претерпевает самопроизвольный радиоактивный распад. Примеры радиоактивных изотопов включают ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и другие подобные изотопы, а также изотопы, для которых не идентифицирована форма распада в таблице нуклидов, приведенной в публикации V.S. Shirley & C.M.

Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Таблица of Nuclides (January 1980).

[00674] Меченные радиоактивным изотопом аналоги могут быть с успехом использованы различными способами, в том числе в различных типах исследований, таких как исследования распределения субстрата в тканях. Например, тритий (^3H)- и/или углерод-14 (^{14}C)-меченые соединения применяются, в частности, для проведения различных типов исследований, таких как исследования распределения субстрата в тканях, вследствие их относительно простого приготовления и исключительной способности к обнаружению.

[00675] В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям меченных радиоактивным изотопом аналогов, в соответствии с любым из описанных в изобретении вариантов осуществления применительно к соединениям по изобретению.

[00676] В другом аспекте, изобретение относится к фармацевтической композиции, включающим меченные радиоактивным изотопом аналоги или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или среду, в соответствии с любым из описанных в изобретении вариантов осуществления применительно к соединениям по изобретению.

[00677] В другом аспекте, изобретение относится к способам ингибирования потенциалзависимых натриевых каналов и к способам лечения или облегчения тяжести различных заболеваний и расстройств, в том числе боли, у субъекта, включающих введение эффективного количества меченных радиоактивным изотопом аналогов или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций, в соответствии с любым из описанных в изобретении вариантов осуществления применительно к соединениям по изобретению.

[00678] В другом аспекте, изобретение относится к меченым радиоактивным изотопом аналогам, их фармацевтически приемлемым солям и фармацевтическим композициям для применения в соответствии с любым из описанных в изобретении вариантов осуществления применительно к соединениям по изобретению.

[00679] В другом аспекте, изобретение относится к применению меченных радиоактивным изотопом аналогов или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций для приготовления лекарственных препаратов, в соответствии с любым из описанных в изобретении вариантов осуществления применительно к соединениям по изобретению.

[00680] В другом аспекте, меченные радиоактивным изотопом аналоги, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции могут применяться при комбинированной терапии, в соответствии с любым из описанных в изобретении вариантов осуществления применительно к соединениям по изобретению.

ПРИМЕРЫ

[00681] Общие методы. Спектры ^1H ЯМР (400 МГц) соединений получали из их растворов в подходящем дейтерированном растворителе, таком как диметилсульфоксид- d_6 (DMSO- d_6).

[00682] Данные по чистоте соединения, времени удерживания и данные по масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) получали методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC/MS), используя один из 9 методов, а именно одним из методов А-І.

[00683] LC/MS метод А. Анализ методом LC/MS проводили на системе сверхпроизводительной жидкостной хроматографии Waters Acquity Ultra Performance LC с обращенной фазой, используя колонку Acquity UPLC BEH C18 ($30 \times 2,1$ мм, размер частиц 1,7 мкм) фирмы Waters (номер по каталогу: 186002349), и двойной градиент 1-99% подвижной фазы В в течение 1,2 минут. Подвижная фаза А= H_2O (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Подвижная фаза В= CH_3CN (0,035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Расход=1,5 мл/мин, объем вводимой пробы=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00684] LC/MS метод В. Анализ методом LC/MS проводили на системе сверхпроизводительной жидкостной хроматографии Waters Acquity Ultra Performance LC с обращенной фазой, используя колонку Acquity UPLC BEH C18 ($50 \times 2,1$ мм, размер частиц 1,7 мкм) фирмы Waters (номер по каталогу: 186002350), и двойной градиент 1-99% подвижной фазы В в течение 3,0 минут. Подвижная фаза А= H_2O (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Подвижная фаза В= CH_3CN (0,035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Расход=1,2 мл/мин, объем вводимой пробы=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00685] LC/MS метод С. Анализ методом LC/MS проводили на системе сверхпроизводительной жидкостной хроматографии Waters Acquity Ultra Performance LC с обращенной фазой, используя колонку Acquity UPLC BEH C18 ($50 \times 2,1$ мм, размер частиц 1,7 мкм) фирмы Waters (номер по каталогу: 186002350), и двойной градиент 1-99% подвижной фазы В в течение 5,0 минут. Подвижная фаза А= H_2O (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Подвижная фаза В= CH_3CN (0,035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Расход=1,2 мл/мин, объем вводимой пробы=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00686] LC/MS метод D. Анализ методом LC/MS проводили с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₈ ($50 \times 2,1$ мм, размер частиц 1,7 мкм) фирмы Waters (номер по каталогу: 186002877) с защитной колонкой (2,1×5 мм, размер частиц 1,7 мкм) (номер по каталогу: 186003978), и с двойным градиентом 2-98% подвижной фазы В в течение 1,15 минут. Подвижная фаза А= H_2O (10 мМ формиата аммония с 0,05% гидроксида аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=1,0 мл/мин, объем вводимой пробы=2 мкл и температура колонки=45°C.

[00687] LC/MS метод E. Анализ методом LC/MS проводили с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₈ ($50 \times 2,1$ мм, размер частиц 1,7 мкм) фирмы Waters (номер по каталогу: 186002877) с защитной колонкой (2,1×5 мм, размер частиц 1,7 мкм) (номер по каталогу: 186003978), и с двойным градиентом 2-98% подвижной фазы В в течение 4,45 минут. Подвижная фаза А= H_2O (10 мМ формиата аммония с 0,05% гидроксида

аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=0,6 мл/мин, объем вводимой пробы=2 мкл и температура колонки=45°C.

[00688] LC/MS метод F. Анализ методом LC/MS проводили с использованием колонки Acquity UPLC BEH C₈ (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм) фирмы Waters (номер по каталогу: 186002877) с защитной колонкой (2,1×5 мм, размер частиц 1,7 мкм) (номер по каталогу: 186003978), и с двойным градиентом 2-98% подвижной фазы В в течение 1,5 минут. Подвижная фаза А=Н₂О (10 мМ формиата аммония с 0,05% гидроксида аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=0,6 мл/мин, объем вводимой пробы=2 мкл и температура колонки=45°C.

[00689] LC/MS метод G. Анализ методом LC/MS проводили на системе для высокоэффективной жидкостной хроматографии Shimadzu 10-A с обращенной фазой, используя колонку Onyx Monolithic C18 (50 × 4,6 мм) фирмы Phenomenex (номер по каталогу: CN0-7644) и двойным градиент 5-100% подвижной фазы В в течение 4,2 минуты. Подвижная фаза А=Н₂О (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H). Расход=1,5 мл/мин, объем вводимой пробы 10 мкл и температура колонке, равная температуре окружающей среды.

[00690] LC/MS метод H. Анализ методом LC/MS проводили на системе для высокоэффективной жидкостной хроматографии Shimadzu 10-A с обращенной фазой, используя колонку Onyx Monolithic C18 (50 × 4,6 мм) фирмы Phenomenex (номер по каталогу: CN0-7644) и двойным градиент 5-100% подвижной фазы В в течение 12 минут. Подвижная фаза А=Н₂О (0,1% CF₃CO₂H). Подвижная фаза В=CH₃CN (0,1% CF₃CO₂H). Расход=1,5 мл/мин, объем вводимой пробы 10 мкл и температура колонке, равная температуре окружающей среды.

[00691] LC/MS метод I. Анализ методом LC/MS проводили с использованием колонки Acquity UPLC HSS T3 C₈ (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,8 мкм) фирмы Waters (номер по каталогу: 186003538) и двойного градиента 1-99% подвижной фазы В в течение 2,90 минут. Подвижная фаза А=Н₂О (10 мМ формиата аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=1,2 мл/мин, объем вводимой пробы=1,5 мкл и температура колонки=60°C.

[00692] Если не предусмотрено иное, то в случае, когда в приведенных ниже примерах указана очистка методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) с обращенной фазой, образцы подвергали очистке методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой с масс-спектрометрией (HPLC-MS), используя колонку Luna C₁₈ (2) (75 × 30 мм, размер частиц 5 мкм) фирмы Phenomenex (номер по каталогу: 00C-4252-U0-AX) и двойной градиент 1-99% подвижной фазы В в течение 15,0 минут. Подвижная фаза А=Н₂О (5 мМ HCl). Подвижная фаза В=CH₃CN. Расход=50 мл/мин, объем вводимой пробы=950 мкл и температура колонки=25°C.

Условные сокращенные наименования

[00693] Если не предусмотрено иное, или из контекста следует иное, то подразумевается, что приведенные далее условные сокращенные наименования имеют следующие значения:

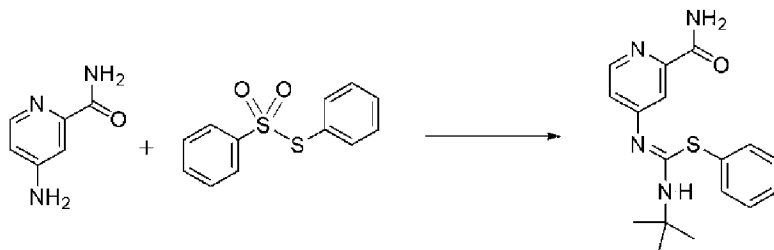
Условные сокращенные наименования	Значение
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ESI-MS	масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением
LC/MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
UPLC	сверхпроизводительная жидкостная хроматография
HPLC/MS/MS	высокоэффективная жидкостная хроматография/танDEMная масс-спектрометрия
IS	внутренний стандарт
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
ESI	электрораспылительная ионизация
г	граммы
мг	миллиграммы
л	литр(литры)
мл	миллилитры
мкл	микролитры
нл	нанолитры
ммоль	миллимоли
ч	часы
мин	минуты
мсек	миллисекунды
мм	миллиметры
мкм	микрометры
нм	нанометр
МГц	мегагерц
Гц	герц
N	нормальная (концентрация)
M	молярная (концентрация)
мM	миллимолярная (концентрация)
мкM	микромольная (концентрация)

ppm	частей на миллион
% масса/объем	концентрация массы в объеме
t-BuOH	третбутиловый спирт
DCM	дихлорметан
DIEA, DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMA	N, N-диметилацетамид
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOH	этанол
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ТЗР	пропилфосфиновый ангидрид, то есть, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид
MeOH	метанол
MTBE	метилтретбутиловый эфир
NMP	N-метилпирролидон
THF	тетрагидрофуран
TEA	триэтиламин
RB	круглодонная (колба)
RT	Комнатная температура
ca.	около (приблизительно)
E-VIPR	Метод измерения активности потенциалзависимых ионных каналов путем использования внеклеточной стимуляции электрическим полем и потенциалчувствительных флуоресцентных зондов
HEK	почки эмбриона человека
KIR2,1	калиевые каналы внутреннего выпрямления 2,1
DMEM	минимальная эссенциальная среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко
FBS	фетальная бычья сыворотка
NEAA	заменяемые аминокислоты
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-этансульфоновая кислота

DiSBAC ₆ (3)	бис-(1,3-дигексил-тиобарбитуровая кислота) триметин оксонол
CC2-DMPE	хлоркумарин-2-димиристоил фосфатидилэтанолламин
VABSC-1	Исследование потенциала с использованием соединения для подавления фоновой активности ионных каналов
HS	сыворотка человека
BSA	альбумин бычьей сыворотки

Синтез 1

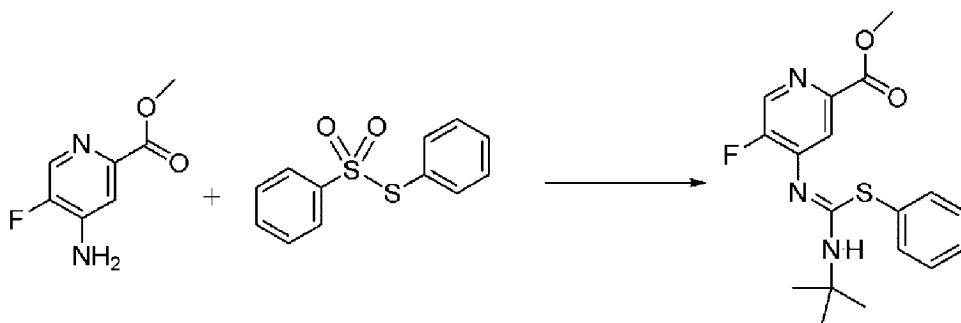
4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметиле]амино]-пиридин-2-карбоксамид



[00694] В колбу, снабженную обратным холодильником, загружали 4-аминопиридин-2-карбоксамид (1,12 г, 8,17 ммоль), бензолсульфонилсульфанилбензол (1,85 г, 7,39 ммоль), 2-изоциано-2-метилпропан (3,0 мл, 27 ммоль), йодид меди(I) (60 мг, 0,32 ммоль) и молекулярные сита (2,2 г) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл), и смесь нагревали при 75°C в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и осадок промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и сушили под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) с получением 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметиле]-амино]пиридин-2-карбоксамид (1,25 г, 51%). ESI-MS *m/z* рассчитано 328,14, обнаружено 329,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,07 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (дд, J=5,3, 0,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,28 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 5H), 6,74 (дд, J=5,3, 2,2 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 1,35 (с, 9H) ppm.

Синтез 2

Метил 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметиле]-амино]-5-фторпиридин-2-карбоксилат

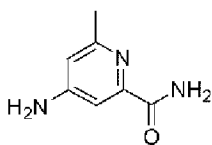


[00695] Метил 4-амино-5-фтор-пиридин-2-карбоксилат (105 мг, 0,617 ммоль), 2-изоциано-2-метил-пропан (154 мг, 1,85 ммоль), бензолсульфонилсульфанилбензол (158

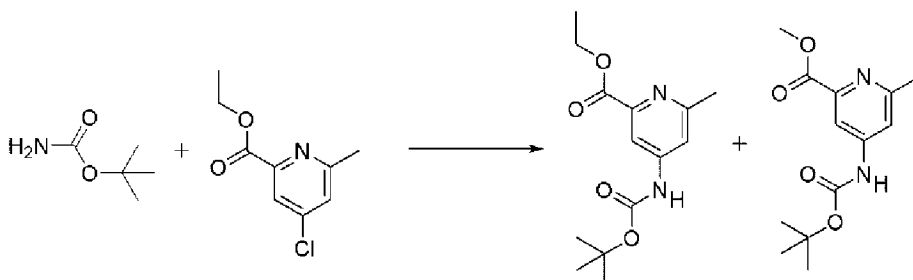
мг, 0,631 ммоль) и йодид меди(I) (3,0 мг, 0,016 ммоль) и 4 Å молекулярные сита (300 мг/ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (1,5 мл) нагревали в герметизированной колбе при 75°C в течение 24 часов. Смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметиле]амино]-5-фтор-пиридин-2-карбоксилат в виде желтого масла (84 мг, 37%). ESI-MS m/z рассчитано 361,13, обнаружено 362,22 (M+1)+; время удерживания (метод F): 1,01 минут. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,34 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 3H), 3,98 (с, 3H), 1,33 (с, 9H) ppm.

Синтез 3

4-Амино-6-метилпиридин-2-карбоксамид

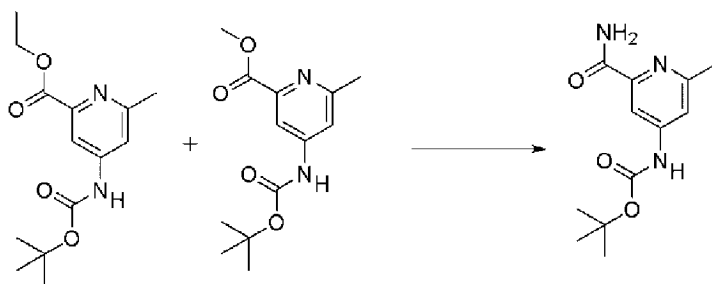


[00696] Стадия 1. Этил 4-(третбутоксикарбониламино)-6-метилпиридин-2-карбоксилат и метил 4-(третбутоксикарбониламино)-6-метилпиридин-2-карбоксилат



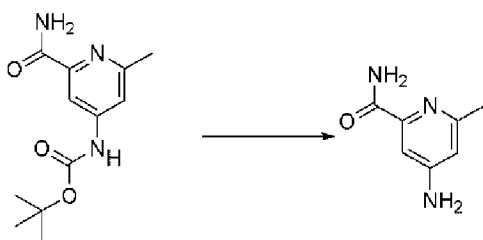
[00697] Смесь третбутилкарбамата (352 мг, 3,01 ммоль), этил 4-хлор-6-метилпиридин-2-карбоксилата (500 мг, 2,51 ммоль), дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (120 мг, 0,252 ммоль), Cs_2CO_3 (1,15 г, 3,530 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (18 мг, 0,08 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде смеси метилового и этилового эфиров, которые непосредственно использовали на следующей стадии. Метил 4-(третбутоксикарбониламино)-6-метилпиридин-2-карбоксилат (333 мг). ESI-MS m/z рассчитано 266,13, обнаружено 267,1 (M+1)+; 265,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,77 минут (цикл 1,5 минуты). Этил 4-(третбутоксикарбониламино)-6-метилпиридин-2-карбоксилат (351 мг). ESI-MS m/z рассчитано 280,14, обнаружено 281,1 (M+1)+; 279,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,83 минут (цикл 1,5 минуты).

[00698] Стадия 2. Третбутил N-(2-карбамоил-6-метил-4-пиридил)карбамат



[00699] Раствор аммиака (16 мл 7 М в метаноле, 112 ммоль) добавляли к смеси этил 4-(третбутоксикарбониламино)-6-метил-пиридин-2-карбоксилата (315 мг, 1,12 ммоль) и метил 4-(третбутоксикарбониламино)-6-метилпиридин-2-карбоксилата (300 мг, 1,13 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением третбутил N-(2-карбамоил-6-метил-4-пиридил)карбамата (560 мг, 99%) в виде кремообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 251,13, обнаружено 252,1 (M+1)+; 250,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,73 минут (цикл 1,5 минуты).

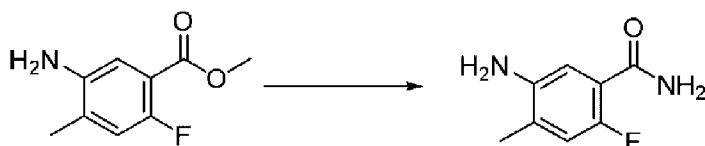
[00700] Стадия 3. 4-Амино-6-метилпиридин-2-карбоксамид



[00701] Трифторуксусную кислоту (200 мкл, 2,60 ммоль) добавляли к раствору третбутил N-(2-карбамоил-6-метил-4-пиридил)карбамат (65 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане (5 мл), и смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в дихлорметане и пропускали через бикарбонатный фильтровальный картридж, промывая дополнительным количеством дихлорметана и метанола. Объединенные фракции концентрировали с получением 4-амино-6-метилпиридин-2-карбоксамида (38 мг, 97%) в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при стоянии. ESI-MS m/z рассчитано 151,07, обнаружено 152,0 (M+1)+; время удерживания (метод F): 0,36 минут (цикл 1,5 минуты).

Синтез 4

5-амино-2-фтор-4-метилбензамид



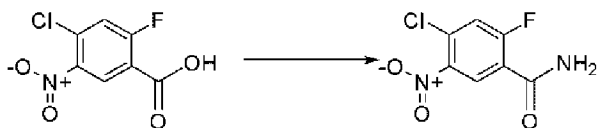
[00702] К раствору метил 5-амино-2-фтор-4-метилбензоата (500 мг, 2,73 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли аммиак (2 мл 7 М, 14 ммоль), и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Добавляли дополнительное количество аммиака (2 мл 7 М, 14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов. Реакционную

смесь концентрировали под вакуумом с получением 5-амино-2-фтор-4-метилбензамида (390 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 168,07, обнаружено 169,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 0,42 минут (цикл 1,5 минуты).

Синтез 5.

5-Амино-4-дейтерио-2-фторбензамид

[00703] Стадия 1. 4-хлор-2-фтор-5-нитробензамид



[00704] К раствору 4-хлор-2-фтор-5-нитробензойной кислоты (4,00 г, 18,2 ммоль) и НАТУ (7,45 г, 19,6 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли по каплям раствор аммиак (60 мл 0,5 М в диоксане, 30 ммоль), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой экстрагировали с помощью 1 М NaOH для удаления непрореагировавшей кислоты. Органический слой затем промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Твердое вещество растворяли в подогретом дихлорметане, и раствор охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы фильтровали, промывали минимальным количеством дихлорметана и сушили на воздухе с получением требуемого продукта (0,73 г). Маточный раствор очищали хроматографией на силикагеле (0-10% метанол/дихлорметан) с получением дополнительно 0,37 г 4-хлор-2-фтор-5-нитробензамида (суммарный выход 1,100 г, 28%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 217,99, обнаружено 219,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод A): 0,39 минут (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,00 (уш.с, 1H), 7,98 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,96 (уш.с, 1H) ppm.

[00705] Стадия 2. 5-Амино-4-дейтерио-2-фторбензамид

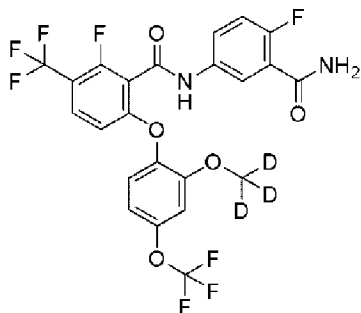


[00706] Колбу, загруженную 4-хлор-2-фтор-5-нитробензамидом (1,63 г, 7,46 ммоль) и осушенным 10% Pd/C (800 мг, 0,752 ммоль), вакуумировали при высоком вакууме в течение 1 часа, затем заполняли N₂. Добавляли в атмосфере N₂ метанол-d₄ (20 мл) и триэтиламин (1,25 мл, 8,97 ммоль). Колбу соединяли с баллоном с дейтерием и интенсивно перемешивали при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C в связи с быстрым выделением тепла в результате протекания экзотермической реакции. Через 10 минут колбу удаляли из ледяной бани и подогревали до комнатной температуры в течение 1 часа при непрерывном перемешивании. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом-d₄. Фильтрат снова фильтровали (шприцевой фильтр с размером

пор 0,45 микрон) и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (5-10% метанол/дихлорметан) давала 5-амино-4-дейтерио-2-фторбензамид (845 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 155,06, обнаружено 156,1 (M+1)+; время удерживания (метод I): 0,52 минут (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,44 (д, J=9,7 Гц, 2H), 6,90 (д, J=10,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H) ppm.

Пример 1

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (1)



[00707] Стадия 1. 1-бром-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифтор-метокси)бензол

[00708] 2-бром-5-(трифторметокси)фенол (57,5 г, 223,7 ммоль) в DMF (400 мл) обрабатывали с помощью K_2CO_3 (62 г, 448,6 ммоль), перемешивали в течение 15 минут, и охлаждали на ледяной бане, и добавляли по каплям йодметан- d_3 (Aldrich, >99,5% D, 15,3 мл, 245,8 ммоль). Бледно-желтую суспензию удаляли из ледяной бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Суспензию распределяли между водой (2 л) и МТВЕ (500 мл), и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью 0,5M NaOH (500 мл) и концентрированного солевого раствора (2×300 мл), и водные фазы снова экстрагировали один раз с помощью МТВЕ (250 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и испаряли с получением 1-бром-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)бензола (62,4 г, 97%) в виде бледно-желтой жидкости. LC/MS время удерживания (метод В): 1,84 минут (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,71 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,14 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,92 (ддкв, J=8,7, 2,5, 1,3 Гц, 1H) ppm.

[00709] Стадия 2. 2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенол

[00710] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, снабженную механической мешалкой, колбонагревателем, охлаждаемым водой обратным холодильником, датчиком температуры/контролером и входным/выпускным штуцером для азота, загружали в атмосфере азота гидроксид тетрабутиламмония (354,8 мл 55 масс.%, 729,5 ммоль) и 1-бром-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)бензол (50 г, 182,4 ммоль). При перемешивании, раствор подвергали дегазации с помощью азота в течение 15 минут. Затем добавляли в твердом виде одной порцией 1,10-фенантролин-4,7-диол (3,871 г, 18,24 ммоль), после чего добавляли в твердом виде одной порцией оксид меди(I) (1,305 г, 9,120 ммоль). После завершения этих добавлений, удаляли газодисперсионную трубку, и сосуд снабжали диафрагмой. Полученную смесь затем

нагревали до кипения при 100°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в охлаждаемую льдом хлористоводородную кислоту (912 мл 1 М, 912,0 ммоль). Смесь разбавляли этилацетатом (500 мл) и перемешивали в течение нескольких минут. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором (2×250 мл), сушили над сульфатом натрия (200 г), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенола (33 г, 86%) в виде прозрачного бледно-желтого масла. LC/MS время удерживания (метод В): 1,38 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,31 (с, 1H), 6,91 (дд, J=2,8, 0,9 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,79-6,70 (м, 1H) ppm.

[00711] Стадия 3. 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00712] В сосуд для проведения реакций под давлением загружали 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (2 г, 9,472 ммоль), карбонат цезия (6,50 г, 19,94 ммоль) и 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (2,81 г, 9,97 ммоль) в толуоле (71 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (380 мг, 1,99 ммоль), сосуд герметизировали, и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 40 минут. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали концентрированным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растирание с гексаном и фильтрация давали 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (2,8 г, 67%). ESI-MS m/z рассчитано 417,05, обнаружено 418,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,73 минут (цикл 1,2 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,35 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,97 (ддт, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,39 (д, J=8,6 Гц, 1H) ppm.

[00713] Стадия 4. 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорид

[00714] К раствору 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (600 мг, 1,44 ммоль) и DMF (20 мкл, 0,26 ммоль) в DCM (6,5 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (800 мкл, 9,17 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 45 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил-хлорида. Промежуточное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00715] Стадия 5. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (1)

[00716] К 5-амино-2-фторбензамиду (212 мг, 1,38 ммоль) и диизопропилэтиламину (719 мкл, 4,13 ммоль) в дихлорметане (6 мл), охлажденному при 0°C, добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорид (600 мг, 1,377 ммоль) в THF (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (329 мг, 42%). ESI-MS m/z рассчитано 553,0963, обнаружено 554,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,83 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,02 (с, 1H), 8,00 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,84-7,73 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,05 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H) ppm.

[00717] Соединения, приведенные в таблице 2, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 1.

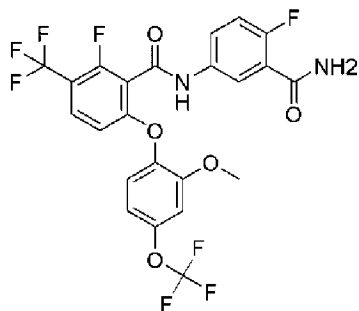
[00718] Таблица 2. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 1

Соединение №	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
127	N-(4-карбамоил-фенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 535,09, обнаружено 535,9 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,48 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,08 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,79 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H)
145	N-(3-карбамоил-4-метилфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 549,12, обнаружено 551,0 (M+1)+; время удерживания (метод С): 2,53 минут (цикл 5 минут).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,84 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,63 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,31 (с,

			3H).
209	5-[[2-фтор-6-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 550,12, обнаружено 551,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,60 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,35 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,73-8,57 (м, 1H), 8,28 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,81 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Пример 2

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (2)



[00719] Стадия 1. 1-бром-2-метокси-4-(трифторметокси)бензол

[00720] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры и входным/выпускным штуцером для азота, загружали в атмосфере азота 2-бром-5-(трифторметокси)-фенол (80 г, 311,3 ммоль), N, N-диметилформамид (800 мл) и обрабатывали с помощью K₂CO₃ (56,05 г, 405,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем охлаждали на ледяной бане, и добавляли по каплям метилйодид (19,38 мл, 311,3 ммоль) в течение 5 минут. Охлаждающую баню удаляли, и полученную суспензию медленно подогрели до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 10 часов. Реакционную смесь затем выливали в воду с измельченным льдом (1000 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Смесь разбавляли метилтретбутиловым эфиром (1000 мл) и переносили в делительную воронку, и выдерживали в течение 10 минут. Органическую фазу отделяли, и водные фазы экстрагировали метилтретбутиловым эфиром (2×500 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия (500 г), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле

(сначала гексаном, затем смесью 9:1 гексан:дихлорметан и наконец смесью 8:1:1 гексан:дихлорметан:этилацетат) с получением 1-бром-2-метокси-4-(трифторметокси)бензола (82 г, 97%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25-7,06 (м, 1H), 6,93 (дкв, J=8,7, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H) ppm.

[00721] Стадия 2. 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол

[00722] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, снабженную механической мешалкой, колбонагревателем, охлаждаемым водой обратным холодильником, датчиком температуры/контролером и входным/выпускным штуцером для азота, загружали в атмосфере азота гидроксид тетрабутиламмония (287,2 мл 40 масс.%, 442,7 ммоль) в воде и 1-бром-2-метокси-4-(трифторметокси)бензол (30 г, 110,7 ммоль). При перемешивании, раствор подвергали дегазации с помощью азота в течение 15 минут. В колбу затем загружали в твердом виде одной порцией 1,10-фенантролин-4,7-диол (2,349 г, 11,07 ммоль), затем добавляли в твердом виде одной порцией оксид меди(I) (792 мг, 5,54 ммоль). После завершения этих добавлений, удаляли газодисперсионную трубку, и колбу снабжали диафрагмой. Смесью затем нагревали до кипения при 100°C в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в охлаждаемую льдом хлористоводородную кислоту (553,5 мл 1 М, 553,5 ммоль). Смесью разбавляли этилацетатом (500 мл) и перемешивали в течение нескольких минут. Двухфазную смесь переносили в делительную воронку и выдерживали в течение 5 минут. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным соевым раствором (2×250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (18 г, 78%) в виде бледно-желтого масла. LC/MS время удерживания (метод В): 1,34 минут (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,35 (с, 1H), 6,92 (дд, J=2,7, 0,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,79-6,70 (м, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

[00723] Стадия 3. 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00724] В сосуд для проведения реакций под давлением загружали 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (5 г, 17,42 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (4,35 г, 20,90 ммоль), карбонат цезия (11,35 г, 34,84 ммоль) и толуол (50 мл). Смесью подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (663 мг, 3,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и 200 мл воды, и фазы разделяли. Водный слой подкисляли до pH~3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан, затем 9:1 дихлорметан:метанол) с получением 2-фтор-6-[2-

метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензойной кислоты (5,4503 г, 76%) в виде бледно-зеленого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 414,03, обнаружено 415,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,94 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,53 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,11 (м, 2H), 6,99 (дд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H) ppm.

[00725] Стадия 4. 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорид

[00726] К суспензии 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (660 мг, 1,59 ммоль) и N, N-диметилформамида (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (6,5 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (550 мкл, 6,30 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 40 минут в атмосфере N₂. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00727] Стадия 5. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (2)

[00728] К раствору 5-амино-2-фторбензамида (111 мг, 0,724 ммоль) и DIEA (378 мкл, 2,17 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C медленно добавляли раствор 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (313 мг, 0,723 ммоль) в дихлорметане (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель испаряли путем продувания азотом. Неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамида (234 мг, 59%). ESI-MS m/z рассчитано 550,0775, обнаружено 551,0 (M+1)+; время удерживания (метод С): 2,56 минут (цикл 5 минут).

[00729] Соединения, приведенные в таблице 3, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 2.

[00730] Таблица 3. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 2

Соединение №	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
99	2-фтор-N-[4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенил]-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 564,09, обнаружено 565,0 (M+1)+; время удерживания	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,03 (с, 1H), 8,34-8,24 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 7,84-7,68 (м, 2H), 7,37-7,26 (м, 3H), 7,14-6,97 (м, 1H), 6,64 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с,

		(метод С): 2,67 минут (цикл 5 минут).	3H), 2,78 (д, J=4,6 Гц, 3H).
44	N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 532,09, обнаружено 533,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,73 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,98 (с, 1H), 8,17 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 (ддд, J=8,2, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H)
100	N-(3-карбамоил-5-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 550,08, обнаружено 551,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,85 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,22 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (ддд, J=9,3, 2,4, 1,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=6,1, 2,7 Гц, 1H), 7,05 (ддкв, J=7,6, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).
52	5-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)-бензоил]амино]-пиридин-3-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,63 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,27 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,57 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,80 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 1H), 6,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).

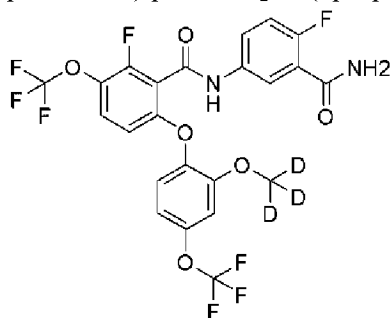
98	2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-N-[3-(метилкарбамоил)фенил]-3-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 546,10, обнаружено 546,9 (M+1)+; время удерживания (метод C): 2,59 минут (цикл 5 минут).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,99 (с, 1H), 8,51-8,40 (м, 1H), 8,16 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,86-7,72 (м, 2H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,10-6,99 (м, 1H), 6,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,78 (д, J=4,5 Гц, 3H).
193	5-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,0 (M+1)+; время удерживания (метод E): 3,25 минут (цикл 5 минут).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,35 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,10-8,00 (м, 2H), 7,82 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,69 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).
97	4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-N, N-диметилпиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 561,11, обнаружено 562,0 (M+1)+; время удерживания (метод C): 2,47 минут (цикл 5 минут).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,43 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Н z, 1H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,67 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,95 (с, 3H).
86	4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-6-	ESI-MS m/z рассчитано 547,10, обнаружено	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,37-11,31 (м, 1H), 8,13-8,09 (м, 1H), 7,97 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,6

	метилпиридин-2-карбоксамид	548,0 (M+1)+; время удерживания (метод E): 3,37 минут (цикл 5 минут).	Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,05 (ддт, J=8,8, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 6,71-6,65 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,29 (с, 3H).
95	N-[3-(диметил-карбамоил)-4- фторфенил]-2-фтор-6-[2- метокси-4-(трифторметокси)- фенокси]-3-(трифтор- метил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 578,11, обнаружено 578,9 (M+1)+; время удерживания (метод B): 1,93 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 11,05 (с, 1H), 7,82- 7,74 (м, 2H), 7,69 (ддд, J=9,0, 4,7, 2,7 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,87 (д, J=1,3 Гц, 3H).
96	N-[3-(диметил- карбамоил)фенил]-2-фтор-6- [2-метокси-4- (трифторметокси)-фенокси]- 3-(трифтор-метил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 560,12, обнаружено 561,0 (M+1)+; время удерживания (метод C): 2,69 минут (цикл 5 минут).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 10,99 (с, 1H), 7,82- 7,75 (м, 2H), 7,68 (ддд, J=8,2, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,16 (дт, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,92 (с, 3H).
82	N-(4-карбамоил-2- фторфенил)-2-фтор-6-[2- метокси-4-(трифторметокси)- фенокси]-3-(трифтор- метил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 550,08, обнаружено 551,2 (M+1)+; время	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 10,9 1 (с, 1H), 8,13 (т, J=8,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82-7,74 (м, 3H), 7,50 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,06

		удерживания (метод В): 1,81 минут (цикл 3 минуты).	(ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).
118	[N-(5-карбамоил-4-фтор-2- метилфенил)-2-фтор-6-[2- метокси-4-(трифторметокси)- фенокси]-3-(трифтор- метил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 564,09, обнаружено 565,2 (M+1)+; время удерживания (метод Е): 3,41 минут (цикл 5 минут).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d6) δ 10,37 (с, 1H), 7,81- 7,70 (м, 2H), 7,63 (д, J=13,7 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,23 (д, J=11,3 Гц, 1H), 7,07 (ддт, J=8,7, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).
87	2-[[2-фтор-6-[2-метокси-4- (трифторметокси)-фенокси]- 3-(трифтор- метил)бензоил]амино]- пиридин-4-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 533,9 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,75 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- d6) δ 11,53 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,28 (д, J=12,3 Гц, 1H), 7,81-7,70 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,63 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H)

Пример 3

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензамид (3)



[00731] Стадия 1. 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)бензойная кислота

[00732] К суспензии 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)-бензальдегида (2,8 г, 9,76 ммоль) в третбутаноле (15 мл), воде (15 мл) и ацетонитриле (15 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (3,53 г, 29,42 ммоль) и 2-метил-2-бутен (5,6 мл, 52,94 ммоль). Добавляли порциями хлорит натрия (2,7 г, 29,85 ммоль) при охлаждении на ледяной бане, и при добавлении наблюдалось выделение тепла и пузырьков газа. Реакционную смесь удаляли из ледяной бани и подогревали до комнатной температуры. Через 20 минут, смесь подкисляли водным раствором HCl (140 мл, 1 М, 140,0 ммоль) и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, и органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол с 0,2% уксусной кислоты) давала 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)-бензойную кислоту (2,10 г, 71%). ESI-MS m/z рассчитано 301,92, обнаружено 304,0 (M+1)+; время удерживания (метод А): 0,52 минут (цикл 1,2 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,52 (уш.с, 1H), 7,78-7,56 (м, 2H) ppm.

[00733] Стадия 2. 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензойная кислота

[00734] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)бензойную кислоту (600 мг, 1,98 ммоль), 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 1, 420 мг, 1,99 ммоль), карбонат цезия (1,29 г, 3,96 ммоль) и толуол (15 мл). Реакционную смесь подвергали дегазации с помощью N₂ в течение 10 минут, затем добавляли йодид меди(I) (75 мг, 0,39 ммоль). Колбу продували N₂, герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли 1М раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол с 0,5% уксусной кислоты) давала 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензойную кислоту (672 мг, 78%). ESI-MS m/z рассчитано 433,05, обнаружено 434,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,83 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,02 (с, 1H), 7,56 (тд, J=9,0, 1,2 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,00 (ddd, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=9,3, 1,7 Гц, 1H) ppm.

[00735] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензамид (3)

[00736] 2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензойную кислоту (55 мг, 0,13 ммоль) и HATU (49 мг, 0,13 ммоль) смешивали в DMF (1 мл) и DIEA (90 мкл, 0,5167 ммоль), перемешивали в течение 5 минут, и затем обрабатывали 5-амино-2-фтор-бензамидом (24 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 30 минут. Очистка методом HPLC с обращенной фазой давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензамид (11,6 мг,

16%). ESI-MS m/z рассчитано 569,09, обнаружено 570,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,8 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,59 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,2, 1,7 Гц, 2H), 7,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,61 (дд, J=9,2, 1,6 Гц, 1H) ppm.

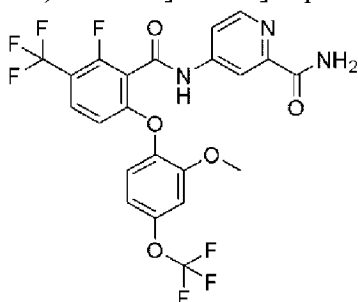
[00737] Соединения, приведенные в таблице 4, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 3.

[00738] Таблица 4. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 3

Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
167	5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 552,10, обнаружено 553,3 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,77 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,33 (с, 1H), 8,86 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,3 Гц, 2H), 7,63 (тд, J=9,1, 1,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=2,8, 0,8 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=9,2, 1,6 Гц, 1H).

Пример 4

4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (4)

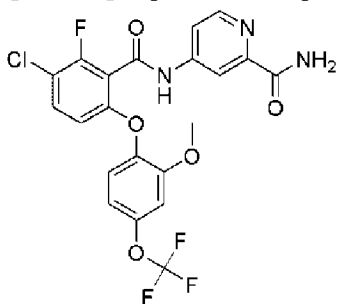


[00739] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении загружали 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метилен]амино]пиридин-2-карбоксамид (75 мг, 0,29 ммоль, полученный, как описано в синтезе 1), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (приблизительно 2 мг, 0,0057 ммоль) и 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензойную кислоту (полученную, как описано в примере 2, 94 мг, 0,29 ммоль) в изопропанол (2 мл) нагревали при 83°C в

течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель испаряли. Неочищенный материал растворяли в дихлорметане и промывали 1N раствором HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (80 мг, 64%). ESI-MS m/z рассчитано 533,08215, обнаружено 534,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,77 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,86-7,77 (м, 2H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 6,68 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

Пример 5

4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (5)



[00740] Стадия 1. 6-бром-3-хлор-2-фторбензойная кислота

[00741] К раствору 6-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (1000 мг, 4,21 ммоль) в смеси t-BuOH (7 мл) и воды (5 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (600 мг, 5,00 ммоль) и 2-метил-2-бутен (9,5 мл 2 М, 19,00 ммоль). Затем добавляли одной порцией NaClO₂ (600 мг, 5,31 ммоль). Через 2 часа, реакционную смесь подкисляли 1M раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (900 мг, 84%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z рассчитано 251,90, обнаружено 209,0 (M+1)⁺ (декарбокислированный фрагмент); время удерживания (метод D): 0,36 минут (цикл 1,15 минуты).

[00742] Стадия 2. 3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота

[00743] К смеси 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (900 мг, 3,55 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (полученного, как описано в примере 2, 1 г, 4,80 ммоль) и карбоната цезия (2,5 г, 7,67 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли йодид меди(I) (220 мг, 1,16 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, величину pH довели до ~2 путем добавления 2M раствора HCl (водного), и смесь затем экстрагировали этилацетатом (2×30 мл).

Органические фазы объединяли, промывали водой (20 мл), концентрированным соевым раствором (2×20 мл), сушили (картридж для разделения фаз) и концентрировали с получением желто-оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали хроматографией с обращенной фазой (колонка ISCO 120 g C18, градиент 0-100% CH₃CN:вода-0,1% TFA) с получением 3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (680 мг, 50%) в виде твердого вещества кремового цвета. ESI-MS m/z рассчитано 380,01, обнаружено 378,9 (M-1)-; время удерживания (метод D): 0,69 минут (цикл 1,15 минуты).

[00744] Стадия 3. метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат

[00745] К 4-аминопиридин-2-карбоновой кислоте (665 мг, 4,815 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли концентрированную серную кислоты (257 мкл, 4,82 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (2х), затем хлороформом (3х). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и испаряли досуха с получением метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (370 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 151,06, обнаружено 152,85 (M+1)+; время удерживания (метод UK2): 1,55 минут (4,5цикл 5 минут).

[00746] Стадия 4. Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат

[00747] К охлаждаемому льдом раствору 3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (180 мг, 0,47 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли DMF (3,9 мкл, 0,05 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (141 мкл, 1,616 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь затем концентрировали, растворяли в дихлорметане (3 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (94 мг, 0,62 ммоль), затем TEA (253 мкл, 1,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подогревали до температуры окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (200 мг, 82%). ESI-MS m/z рассчитано 514,0555, обнаружено 515,0 (M+1)+; время удерживания (метод D): 1,0 минута (цикл 1,15 минут).

[00748] Стадия 5. 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (5)

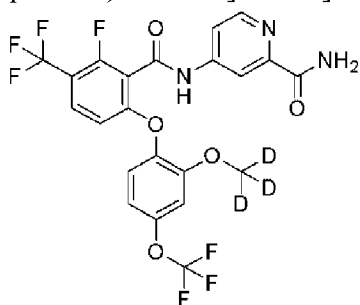
[00749] Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (200 мг, 0,3885 ммоль) перемешивали в водном растворе аммиака (6,3 мл 7 М, 44,10 ммоль) в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали, и остаток растирали в этилацетате и эфире с получением

4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (173,3 мг, 88%). ESI-MS m/z рассчитано 499,05, обнаружено 500,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,3 минут (цикл 4,45 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,36 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,74-7,55 (м, 1H), 7,39-7,12 (м, 2H), 7,00 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 2H), 6,64 (дд, $J=9,0, 1,4$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 6

4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (6)

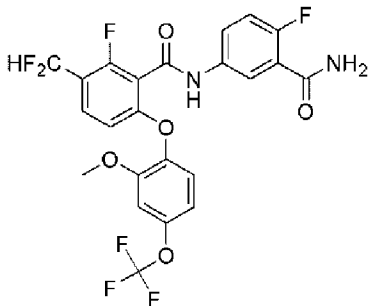


[00750] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 1, 5 г, 11,98 ммоль) и DMF (46 мкл, 0,5941 ммоль) в безводном дихлорметана (50 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям оксалилхлорид (1,7 мл, 19,49 ммоль). Через пять минут после добавления, ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и при 35°C в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в дихлорметане (12,5 мл), и полученный раствор добавляли по каплям к холодному раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамид (1,97 г, 14,36 ммоль) и DIEA (5,2 мл, 29,85 ммоль) в NMP (50 мл), поддерживая внутреннюю температуру в интервале между 1 и 5°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут, и затем ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (250 мл) и дихлорметаном (50 мл), и дихлорметановую фазу промывали водой (250 мл) и концентрированным солевым раствором (100 мл), и объединенные водные фазы снова экстрагировали дихлорметаном (25 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и испаряли. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) с получением 5,75 г масла, которое растворяли в этилацетате (50 мл), промывали три раза водой (3×50 мл) и один раз концентрированным солевым раствором (50 мл). Водные фазы опять экстрагировали один раз этилацетатом (25 мл), и объединенные органические фазы сушили, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (3,7 г, 57%) в виде пены кремового цвета. ESI-

MS m/z рассчитано 536,10, обнаружено 537,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,81 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,43 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,88-7,77 (м, 2H), 7,66 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 6,68 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 7

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (7)



[00751] Стадия 1. Метил 3-бром-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат

[00752] Загруженные в колбу метил 3-бром-2,6-дифторбензоат (1 г, 3,98 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 2, 830 мг, 3,988 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,5 г, 7,67 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением метил 3-бром-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (250 мг, 14%). ESI-MS m/z рассчитано 439,97, обнаружено 440,9 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,83 минуты (цикл 1,2 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73 (дд, $J=9,0$, 8,1 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 7,00 (ддкв, $J=8,7$, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 6,54 (дд, $J=9,0$, 1,4 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H) ppm.

[00753] Стадия 2. Метил 2-фтор-3-формил-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат

[00754] Раствор метил 3-бром-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (250 мг, 0,57 ммоль) в осушенном THF (2,5 мл) продували N_2 . Раствор охлаждали до -70°C , добавляли по каплям $i\text{PrMgCl}$ (350 мкл 2 М в диэтиловом эфире, 0,70 ммоль), при поддержании температуры реакции ниже -60°C . Затем быстро добавляли DMF (500 мкл, 6,457 ммоль) (поддерживая температуру реакции ниже -40°C), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при -70°C и затем подогрели до 25°C и перемешивали в течение еще 30 минут. Реакцию останавливали 1N водным раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали концентрированным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент

этилацетат/гексан) с получением метил 2-фтор-3-формил-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (135 мг, 61%). ESI-MS m/z рассчитано 388,06, обнаружено 389,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,73 минуты (цикл 1,2 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (с, 1H), 7,87 (дд, J=8,9, 8,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (с, 3H) ppm.

[00755] Стадия 3. Метил 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат

[00756] Deохо-fluor® (бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид) (350 мкл, 1,90 ммоль) добавляли к метил 2-фтор-3-формил-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоату (130 мг, 0,33 ммоль), затем добавляли 2 капли EtOH, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (выделение газа) и затем экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой и концентрированным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и испаряли досуха. Неочищенный материал опять обрабатывали с помощью Deохо-fluor® (200 мкл) и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (выделение газа), и затем экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали водой и концентрированным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и испаряли досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением метил 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоата (90 мг, 66%). ESI-MS m/z рассчитано 410,06, обнаружено 411,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,01 минут (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,13 (т, J=54,2 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,78 (с, 3H) ppm.

[00757] Стадия 4. 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота

[00758] В колбу, загруженную метил 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоатом (175 мг, 0,43 ммоль) в MeOH (2 мл), добавляли NaOH (1,5 мл 3M, 4,50 ммоль), и смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Растворитель испаряли, реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 6N раствором HCl, и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (150 мг, 89%). ESI-MS m/z рассчитано 396,04324, обнаружено 397,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,74 минуты (цикл 3 минуты).

[00759] Стадия 5. 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорид

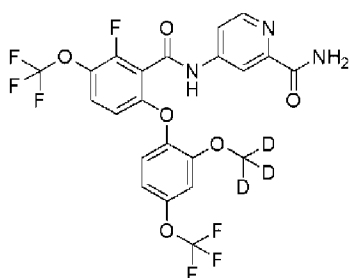
[00760] К раствору 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (150 мг, 0,38 ммоль) и DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (50 мкл, 0,5732 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоилхлорида, который использовали без очистки на следующей стадии.

[00761] Стадия 6. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифтор-метил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (7)

[00762] Раствор 5-амино-2-фторбензамида (29 мг, 0,19 ммоль) и DIEA (100 мкл, 0,57 ммоль) в THF (1 мл) охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли суспензию 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида (75 мг, 0,1809 ммоль) в THF (1 мл) и дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали 1N раствором HCl (2X), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензамида (29 мг, 29%). ESI-MS m/z рассчитано 532,09, обнаружено 533,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,72 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,95 (с, 1H), 8,00 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=8,9, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,65 (дд, J=17,3, 9,0 Гц, 2H), 7,34-7,23 (м, 3H), 7,15 (т, J=54,2 Гц, 1H), 7,03 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

Пример 8

4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (8)

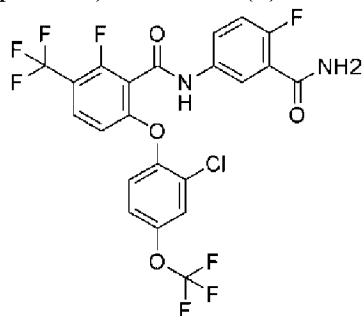


[00763] Раствор 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 3, 600 мг, 1,39 ммоль) в дихлорметане (12 мл) охлаждали на ледяной бане. К нему добавляли DMF (20 мкл, 0,26 ммоль), затем осторожно добавляли оксалилхлорид (275 мкл, 3,15 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 минут, затем удаляли из ледяной бани и подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении и отгоняли в виде азеотропной смеси с дихлорметаном с получением 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоилхлорида, который использовали без очистки. Охлаждаемый льдом раствор этого материала в дихлорметане (6 мл) добавляли к охлаждаемому льдом раствору 4-аминопиридин-2-карбоксиамида (190 мг, 1,39 ммоль), дихлорметана (6 мл), NMP (2 мл) и DIEA (725 мкл, 4,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем удаляли из ледяной бани и подогревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксиамида (316 мг, 41%). ESI-MS m/z рассчитано 552,10, обнаружено 553,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,77 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,41 (с, 1H), 8,55 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,69-7,58 (м, 2H), 7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=2,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,02 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J=9,2, 1,6$ Гц, 1H) ppm.

Пример 9

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[2-хлор-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (9)



[00764] Стадия 1. 6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00765] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении загружали 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (3,24 г, 11,29 ммоль), карбонат цезия (7,357 г, 22,58 ммоль) и 2-хлор-4-(трифторметокси)фенол (2,4 г, 11,29 ммоль) в толуоле (24,3 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (430 мг, 2,258 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали концентрированным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растирание с гексаном (2х) и фильтрация давали 6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (3,54 г, 75%). ESI-MS m/z рассчитано 417,98, обнаружено 419,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,9 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,74 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,15 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) ppm.

[00766] Стадия 2. 6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорид

[00767] К 6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоте (600 мг, 1,43 ммоль) и N, N-диметилформамиду (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (609 мкл, 6,99 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут в атмосфере N₂. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида (626 мг, 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00768] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (9)

[00769] К 5-амино-2-фторбензамиду (70,54 мг, 0,4576 ммоль) и диизопропилэтиламину (178 мг, 1,37 ммоль) в дихлорметане (2,4 мл), охлажденным при 0°C, добавляли по каплям раствор 6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил- хлорида (200 мг, 0,46 ммоль) в дихлорметане (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[2-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамида (85 мг, 33%). ESI-MS m/z рассчитано 554,03, обнаружено 555,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,9 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,95-7,82 (м, 2H), 7,80-7,59 (м, 3H), 7,52 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=10,0, 9,1 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H) ppm.

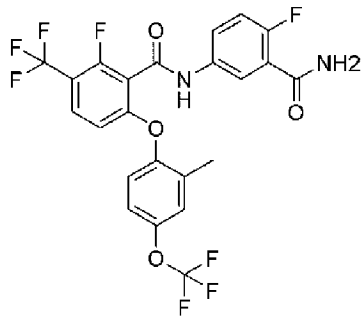
[00770] Соединения, приведенные в таблице 5, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 9.

[00771] Таблица 5. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 9

Соединение №	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
51	4-[[6-[2-хлор-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 537,03 обнаружено 538,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,84 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,94-7,77 (м, 3H), 7,68 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,53 (т, J=1,3 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Пример 10

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (10)



[00772] Стадия 1. 2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00773] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (4,48 г, 15,61 ммоль), 2-метил-4-(трифторметокси)фенол (3 г, 15,61 ммоль), карбонат цезия (5,1 г, 15,65 ммоль) и толуол (90 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью N₂ в течение 10 минут, затем добавляли йодид меди(I) (600 мг, 3,15 ммоль). Колбу продували N₂, герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли с помощью HCl (32 мл 1 М, 32,00 ммоль), и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К полученному маслу добавляли минимальное количество дихлорметана и гексана, в результате чего образовывался желтовато-белый осадок. Твердое вещество фильтровали, промывали гексаном и сушили с получением 2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (6,1 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 398,04, обнаружено 399,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,76 минуты (цикл 1,2 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,17 (с, 1H), 7,80 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H) ppm.

[00774] Стадия 2. 2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорид

[00775] К раствору 2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (800 мг, 2,01 ммоль) и N, N-диметилформамида (35 мкл, 0,45 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (900 мкл, 10,32 ммоль). Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали 30 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида в виде желтого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00776] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (10)

[00777] К раствору 5-амино-2-фторбензамида (37 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли DIEA (приблизительно 93,06 мг, 125,4 мкл, 0,7200 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. К этому раствору добавляли по каплям холодный раствор 2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (100 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали, затем растворяли в 2 мл DMSO и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (551 мг, 48%). ESI-MS m/z рассчитано 534,0826, обнаружено 535,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,9 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,82 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,76 (ддд, J=9,2, 4,5, 3,0 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,43 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 3H), 6,70 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H) ppm.

[00778] Соединения, приведенные в таблице 6, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 10.

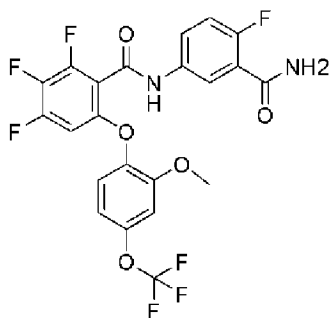
[00779] Таблица 6. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 10

Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
59	4-[[2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 517,09, обнаружено 518,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,87 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,86 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,46- 7,41 (м, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 6,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H).
66	N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-	ESI-MS m/z рассчитано 534,08, обнаружено 535,1 (M+1)+; время	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,30 (с, 1H), 7,84 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71- 7,64 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,32 (дд, J=8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,27 (д,

	бензамид	удерживания (метод В): 1,92 минут (цикл 3 минуты).	J=8,9 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H).
--	----------	---	---

Пример 11

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (11)



[00780] Стадия 1. 2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота

[00781] Раствор 6-бром-2,3,4-трифторбензойной кислоты (544 мг, 2,13 ммоль), Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,30 ммоль), йодида меди(I) (92,3 мг, 0,4846 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (полученного, как описано в примере 2, 675 мг, 3,24 ммоль) и толуола (5,5 мл) продували N₂ и перемешивали при 100°C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры, к смеси добавляли воду и этилацетат, и слои разделяли. Водный слой подкисляли концентрированной HCl до ~pH 1 и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (143,6 мг, 18%). ESI-MS m/z рассчитано 382,0276, обнаружено 383,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты).

[00782] Стадия 2. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-три-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (11)

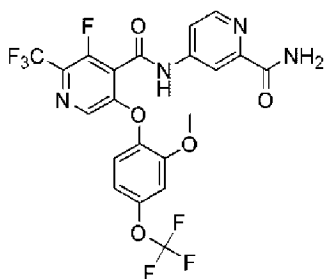
[00783] 2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензойную кислоту (140 мг, 0,37 ммоль) и NATU (145 мг, 0,38 ммоль) смешивали в N, N-диметилформамиде (1,5 мл) и DIEA (128 мкл, 0,73 ммоль), и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли одной порцией 5-амино-2-фторбензамид (57,1 мг, 0,3704 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и концентрированным солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) и

повторно очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамида (18,1 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 518,07, обнаружено 519,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,73 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,80-7,60 (м, 3H), 7,28 (дд, $J=10,1, 8,9$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06-6,90 (м, 1H), 6,90-6,76 (м, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

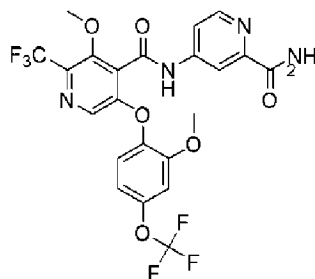
Пример 12

N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (12)

N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (166)



12



166

[00784] Стадия 1. Этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат

[00785] 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин (4,87 г, 26,57 ммоль) растворяли в безводном THF (20 мл) в атмосфере азота и охлаждали в бане с ацетоном и сухим льдом (внутренняя температура -75°C). Диизопропиламид лития (15,94 мл 2 М, 31,88 ммоль) в виде раствора в смеси THF/гептан/бензол дополнительно разбавляли безводным THF (50 мл), и этот раствор добавляли по каплям с помощью выравнивающей давление капельной воронки к реакционной смеси, не позволяя повышаться внутренней температуре выше -70°C . После завершения добавления, реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 1 часа при охлаждении, в результате чего образовывался темно-оранжевый раствор. Затем в реакционную смесь добавляли по каплям этилхлороформиат (6,9 мл, 72,16 ммоль) в виде раствора в THF (10 мл) с помощью выравнивающей давление капельной воронки, поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C , и перемешивали в течение еще 5 минут при этой температуре. Охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь подогрели до комнатной температуры. После проведения реакции в течение 25 минут при комнатной температуре, реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (3,2 г, 47%) в виде прозрачной

жидкости. ESI-MS m/z рассчитано 255,03, обнаружено 256,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,68 минуты (цикл 1,2 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 4,46 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

[00786] Стадия 2. Этил 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат

[00787] Этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (634 мг, 2,49 ммоль) растворяли в безводном DMA (6 мл) в атмосфере азота и затем охлаждали в водяной бане со льдом. Добавляли одной порцией 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (полученную, как описано в примере 2, 517 мг, 2,48 ммоль), затем Cs₂CO₃ (1,62 г, 4,97 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и слои разделяли. Органический слой затем промывали концентрированным соевым раствором (3х), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением этил 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (818 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 443,06, обнаружено 444,07 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,85 минуты (цикл 1,2 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 4,37 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

[00788] Стадия 3. 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновая кислота

[00789] Этил 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (620 мг, 1,40 ммоль) растворяли в метаноле (9 мл) и затем охлаждали на водяной бане со льдом. Добавляли воду (3 мл), затем добавляли NaOH (800 мг, 20,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при охлаждении в течение 5 минут. Охлаждающую баню удаляли, и перемешивание продолжали по мере подогревания реакционной смеси до комнатной температуры, и продолжали перемешивать в течение 30 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении, и полученное твердое вещество растворяли в воде, охлаждали на водяной бане со льдом и добавляли по каплям 6 М водный раствор HCl до образования белого твердого вещества. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией под вакуумом, промывали водой и затем сушили при пониженном давлении с получением 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (470 мг, 81%). ESI-MS m/z рассчитано 415,02908, обнаружено 416,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод С): 2,41 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (ддд, J=8,8, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H) ppm.

[00790] Стадия 4. метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-пиридин-2-карбоксилат

[00791] К охлаждаемому льдом раствору 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (240 мг, 0,58 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли DMF (5 мкл, 0,065 ммоль) и с осторожностью оксалилхлорид (173 мкл, 1,98 ммоль), и смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в дихлорметане (4 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (полученный, как описано в примере 5, 115 мг, 0,76 ммоль), затем триэтиламин (431 мкл, 3,09 ммоль). Полученную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (182 мг, 57%). ESI-MS m/z рассчитано 549,0771, обнаружено 550,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод D): 1,01 минуты (цикл 1,15 минуты).

[00792] Стадия 5. N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (12) и N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (166)

[00793] Раствор метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-пиридин-2-карбоксилата (182 мг, 0,33 ммоль) в аммиаке (5,3 мл 7 M, 37,10 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный материал очищали методом ахиральной SFC с нормальной фазой (колонка DEAP (250 × 21,2 мм, 6 Å размер частиц 5 мкм) фирмы Princeton (номер по каталогу: 250212-01575) с защитной колонкой Gemini-NX (10×10 мм)), изократический цикл в течение 15,5 минут. Подвижная фаза А=сверхкритический жидкий диоксид углерода (5,8-6,0 МПа); подвижная фаза В=5% метанола с 20 mM гидроксида аммония; расход=100 мл/мин; объем вводимой пробы=600 мкл; массовая загрузка 44 мг/вводимая проба; температура колонки=40°C. Получали два продукта в виде белых твердых веществ:

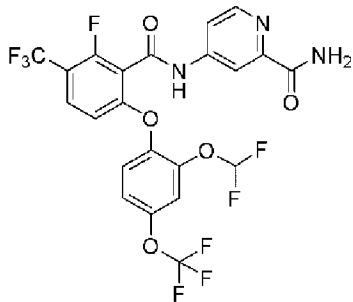
[00794] N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (12, 17,53 мг, 10%). ESI-MS m/z рассчитано 534,08, обнаружено 535,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,22 минуты (цикл 4,45 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,40-8,06 (м, 3H), 7,78 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12-6,89 (м, 1H), 3,80 (с, 3H) ppm.

[00795] N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (166, 50 мг, 27%). ESI-MS m/z рассчитано 546,10, обнаружено 547,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E):

3,17 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,8, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,80 (с, 3H) ppm.

Пример 13

4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (13)



[00796] Стадия 1. 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил- хлорид

[00797] К 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоте (5,4 г, 18,81 ммоль) и N, N-диметилформамиду (125,9 мг, 1,722 ммоль) в дихлорметане (54 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (11,46 г, 90,29 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере N₂. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00798] Стадия 2. 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид

[00799] К 4-аминопиридин-2-карбоксамиду (2,559 г, 18,66 ммоль) и диизопропилэтиламину (6,03 г, 46,65 ммоль) в дихлорметане (28,5 мл), охлажденным при 0°C, добавляли по каплям раствор 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида (5,7 г, 18,66 ммоль) в дихлорметане (28,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли к смеси этилацетат (150 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) давала 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (800 мг, 11%). ESI-MS m/z рассчитано 406,97, обнаружено 408,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,58 минуты (цикл 1,2 минуты).

[00800] Стадия 3. 1-бром-2-(дифторметокси)-4-(трифтор-метокси)бензол

[00801] Смесь 2-бром-5-(трифторметокси)фенола (5,5 г, 21,40 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторацетата (натриевой соли) (6,525 г, 42,80 ммоль) и карбоната цезия (10,46 г, 32,10 ммоль) в DMF (82,5 мл) нагревали до 100°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали, и фильтрат промывали водой и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 1-бром-2-

(дифторметокси)-4-(трифторметокси)бензола (4,4 г, 67%) в виде бледно-желтой жидкости, которую использовали на следующей стадии без очистки.

[00802] Стадия 4. 2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)фенол

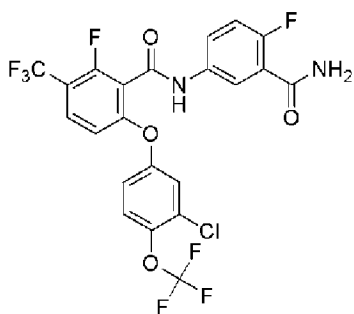
[00803] К 1-бром-2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)-бензолу (1,024 г, 3,34 ммоль) в диоксане (2,25 мл) во флаконе для проведения реакций при микроволновом излучении добавляли КОН (562 мг, 10,01 ммоль) и воду (1,126 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью N₂ и перемешивали в атмосфере N₂ в течение приблизительно 2 минут. Затем добавляли дитретбутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (113,3 мг, 0,267 ммоль) и (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он:палладий (61 мг, 0,067 ммоль). Смесь продували азотом, флакон герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 дня. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли этиловый эфир (30 мл), и смесь экстрагировали водой. Водный слой подкисляли до приблизительно pH 4 с помощью 1N HCl и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы промывали концентрированным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)фенола (350 мг, 43%) в виде темного масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00804] Стадия 5. 4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (13)

[00805] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении загружали толуол (490 мкл) (который перед использованием подвергали дегазации путем продувки с помощью N₂), 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (49 мг, 0,121 ммоль), карбонат цезия (78,65 мг, 0,241 ммоль) и 2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)фенол (29,46 мг, 0,121 ммоль). Смесь подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (13,79 мг, 0,07241 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, и слои разделяли. Органический слой концентрировали и растворяли в 2 мл DMSO. Очистка методом HPLC с обращенной фазой давала 4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (8,4 мг, 12%). ESI-MS m/z рассчитано 569,06, обнаружено 570,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 14

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[3-хлор-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (14)



[00806] Стадия 1. 6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00807] В сосуд для проведения реакций под давлением загружали 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (5 г, 17,42 ммоль), карбонат цезия (11,35 г, 34,84 ммоль), 3-хлор-4-(трифторметокси)фенол (3,70 г, 17,42 ммоль) и толуол (150 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (663,5 мг, 3,484 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и органический слой промывали концентрированным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растирание с гексаном и фильтрация давала 6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (6,27 г, 86%). ESI-MS m/z рассчитано 417,98, обнаружено 419,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,93 минуты (цикл 3 минуты).

[00808] Стадия 2. 6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорид

[00809] К суспензии 6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,31 г, 3,13 ммоль) и N, N-диметилформамида (20 мкл, 0,2583 ммоль) в дихлорметане (13 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (1,5 мл, 17,20 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут в атмосфере N₂. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил-хлорид, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00810] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (14)

[00811] К раствору 5-амино-2-фторбензамида (53 мг, 0,34 ммоль) и диизопропилэтиламина (179 мкл, 1,03 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C медленно добавляли суспензию 6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил-хлорида (150 мг, 0,34 ммоль) в дихлорметане (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли путем продувания азота. Неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамида (49,5 мг, 26%). ESI-MS m/z рассчитано 554,03, обнаружено 555,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод С):

2,58 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,02 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,90 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 3H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,63 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 1H) ppm.

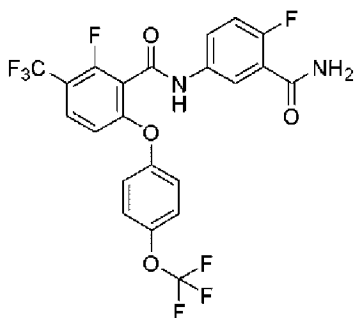
[00812] Соединения, приведенные в таблице 7, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 14.

[00813] Таблица 7. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 14

Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
53	4-[[6-[3-хлор-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 537,03, обнаружено 538,0 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод C): 2,54 минуты (цикл 5 минут).	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,50 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 3H), 7,34 (дд, J=9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,8 Hz, 1H)

Пример 15

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (15)



[00814] Стадия 1. 2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00815] К раствору 4-(трифторметокси)фенола (5,5 мл, 42,46 ммоль), 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (10,0 г, 34,84 ммоль) и карбоната цезия (22,73 г, 69,76 ммоль) в толуоле (75,0 мл, дегазированном перед использованием путем продувки с помощью N_2) добавляли йодид меди(I) (1,6 г, 8,40 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (150 мл). Смесь подкисляли с помощью 6N HCl (легкое пенообразование) и разбавляли этилацетатом (150 мл). Двухфазную смесь фильтровали через целит для удаления нерастворимых органических соединений. Водную фазу отделяли и экстрагировали этилацетатом (150 мл). Объединенные органические фазы промывали 150

мл концентрированного солевого раствора, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая масло. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол), затем кристаллизацией из гептана, получая 2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (7,0 г, 52%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 384,02, обнаружено 385,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,78 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d_3) δ 7,67-7,58 (м, 1H), 7,28 (дт, $J=9,1, 1,0$ Гц, 2H), 7,19-7,10 (м, 2H), 6,70 (дд, $J=8,9, 1,1$ Гц, 1H) ppm.

[00816] Стадия 2. 2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорид

[00817] К раствору 2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (700 мг, 1,82 ммоль) и N, N-диметилформамида (32 мкл, 0,41 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при $0^\circ C$ добавляли по каплям оксалилхлорид (800 мкл, 9,17 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензоилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00818] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (15)

[00819] Флакон, загруженный 5-амино-2-фторбензамидом (218 мг, 1,41 ммоль) и DIEA (750 мкл, 4,31 ммоль) в THF (6 мл), охлаждали при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 . Добавляли раствор 2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (570 мг, 1,42 ммоль) в THF (4 мл) и дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь постепенно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь гасили водой, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали 1N раствором HCl (4x), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (420 мг, 57%). ESI-MS m/z рассчитано 520,07, обнаружено 521,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,05 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=6,3, 2,8$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,75 (ддд, $J=9,0, 4,5, 2,9$ Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (дкв, $J=7,8, 0,9$ Гц, 2H), 7,37-7,25 (м, 3H), 6,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H) ppm.

[00820] Соединения, приведенные в таблице 8, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 15.

[00821] Таблица 8. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 15

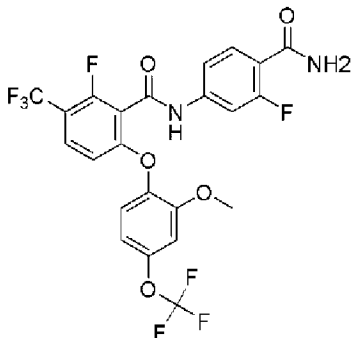
Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
---------------	---------------------	-------	--------------------

47	N-(3-карбамоил-фенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 502,08, обнаружено 503,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,79 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,01 (с, 1H), 8,13 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,86 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H)
48	4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 503,07, обнаружено 504,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,79 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,47 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,90 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,2, 1,0 Гц, 2H), 7,36 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,9 Гц, 1H)
134	N-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 536,04, обнаружено 537,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,78 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,13 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,76 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,52- 7,45 (м, 3H), 7,35 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,89 (д, J=8,9 Гц, 1H)
101	N-(3-карбамоил-5-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-	ESI-MS m/z рассчитано 520,07, обнаружено 521,1 (M+1)+;	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91-7,85 (м, 2H), 7,75 (дт, J=10,6, 2,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 3H), 7,38-

	бензамид	время удерживания (метод В): 1,83 минут (цикл 3 минуты).	7,27 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H)
60	5-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)- фенокси]-3-(трифторметил)- бензоил]амино]- пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 503,07, обнаружено 504,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,77 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,41 (с, 1H), 8,84 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,09-8,02 (м, 2H), 7,90 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 2H), 6,94 (д, J=8,8 Гц, 1H).
85	N-(3-карбамоил-4- гидроксифенил)-2-фтор- 6-[4-(трифторметокси)- фенокси]-3-(трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 518,07, обнаружено 519,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,77 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,41 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,84 (т, J=8,6 Гц, 2H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,40-7,30 (м, 2H), 6,89 (дд, J=8,8, 4,5 Гц, 2H).
264	N-(4-карбамоил-фенил)- 2-фтор-6-(4-(трифторметокси)- фенокси)-3-(трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 502,34, обнаружено 503,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,76 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 11,10 (с, 1H), 7,92 (уш.с, 1H), 7,91-7,84 (м, 3H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,32 (уш.с, 1H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Пример 16

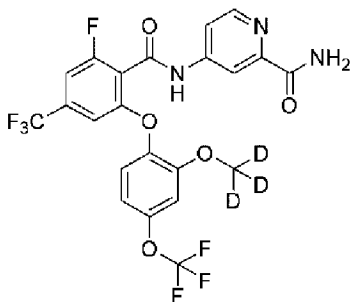
N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (16)



[00822] 2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (полученную, как описано в примере 2, 109 мг, 0,26 ммоль) и НАТУ (111 мг, 0,29 ммоль) растворяли в DMF (1,5 мл) и DIEA (102 мкл, 0,58 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 4-амино-2-фторбензамид (45 мг, 0,29 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 16 часов. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент дихлорметан/метанол) и затем очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (6,4 мг, 4%). ESI-MS m/z рассчитано 550,0775, обнаружено 551,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,85 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 17

4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (17)



[00823] Стадия 1. 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензойная кислота

[00824] К раствору метил 2,6-дифтор-4-(трифторметил)-бензоата (1000 мг, 4,16 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 1, 880 мг, 4,168 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,10 г, 12,58 ммоль), и смесь нагревали при 70°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением метил 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоата. ESI-MS m/z рассчитано 431,0683, обнаружено 432,2 ($M+1$)+; время удерживания: 0,81 минуты. Раствор этого материала в холодном метаноле (8 мл) обрабатывали с помощью холодного водного раствора NaOH (8,5 мл 1 М, 8,500 ммоль). Непрозрачную белую реакцию смесь подогрели до комнатной температуры, затем нагревали при 55°C в течение 1 часа. Неочищенную реакцию смесь распределяли между 1 N HCl и дихлорметаном. Дихлорметановую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до вязкого масла. Масло суспендировали в гексане и перемешивали с получением густого осадка. Твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе с получением 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (1,321 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 417,05, обнаружено 418,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14,09 (с, 1H), 7,57 (дд, $J=8,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,01 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,77 (с, 1H) ppm.

[00825] Стадия 2. 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоилхлорид

[00826] Раствор 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (400 мг, 0,94 ммоль) в дихлорметане (8 мл) охлаждали на ледяной бане. К нему добавляли DMF (15 мкл, 0,194 ммоль), затем осторожно добавляли оксалилхлорид (200 мкл, 2,29 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 минут, затем удаляли из ледяной бани и подогрели до комнатной температуры в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и отгоняли в виде азеотропной смеси с дихлорметаном с получением 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензоилхлорида, который непосредственно использовали на следующей стадии.

[00827] Стадия 3. 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (17)

[00828] 4-Аминопиридин-2-карбоксамид (32 мг, 0,23 ммоль) растворяли в NMP (1 мл) и DIEA (100 мкл, 0,57 ммоль) и затем охлаждали до 0°C. К нему добавляли по каплям холодный раствор свежеприготовленного 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоилхлорида (100 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Очистка методом HPLC с обращенной фазой давала 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (30,3 мг, 25%). ESI-MS m/z рассчитано 536,101, обнаружено 537,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,75 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,41 (с, 1H), 8,55 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,1$ Гц, 1H),

8,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=2,7, 0,8 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,8, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H) ppm.

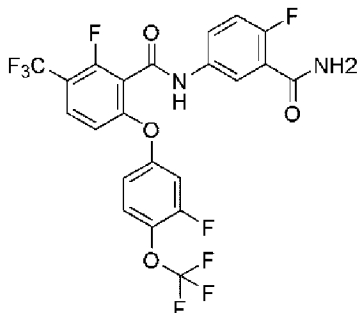
[00829] Соединения, приведенные в таблице 9, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 17.

[00830] Таблица 9. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 17

Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
154	5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)-бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 536,10, обнаружено 537,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,75 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,33 (с, 1H), 8,85 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 8,02 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H).

Пример 18

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (18)



[00831] Стадия 1. 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00832] В сосуд для проведения реакций под давлением загружали 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (5 г, 17,42 ммоль), карбонат цезия (11,35 г, 34,84 ммоль) и 3-фтор-4-(трифторметокси)фенол (3,416 г, 17,42 ммоль) в толуоле (125 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (664 мг, 3,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали концентрированным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растирание с гексаном и фильтрация давали 2-фтор-6-[3-

фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (4,7 г, 67%), которую использовали без дополнительной очистки. ESI-MS m/z рассчитано 402,01, обнаружено 403,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,86 минуты (цикл 3 минуты).

[00833] Стадия 2. 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорид

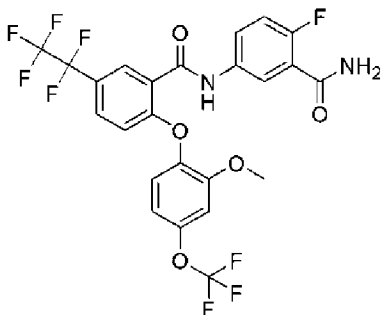
[00834] К 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоте (900 мг, 2,24 ммоль) и N, N-диметилформамиду (16 мкл, 0,21 ммоль) в дихлорметане (10,5 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (952 мкл, 10,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут при 50°C в атмосфере N₂. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (940 мг, 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00835] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (18)

[00836] К 5-амино-2-фторбензамиду (55 мг, 0,36 ммоль) и диизопропилэтиламину (186 мкл, 1,07 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл), охлажденным при 0°C, добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (150 мг, 0,3566 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь, разбавленную этилацетатом (30 мл), промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и концентрированным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Очистка хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (117,5 мг, 60%). ESI-MS m/z рассчитано 538,06, обнаружено 539,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,03-7,84 (м, 2H), 7,82-7,61 (м, 4H), 7,49 (дд, J=11,0, 2,9 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H) ppm.

Пример 19

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид (19)



[00837] Стадия 1. 2-фтор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-бензойная кислота

[00838] Порошок бронзы (20 г) перемешивали в растворе йода (4 г) в ацетоне (250 мл) в течение 15 минут до тех пор, пока раствор йода не обесцвечивался. Продукт собирали в воронку с фильтром и добавляли к раствору концентрированной HCl в ацетоне (1:1, по объему, 80 мл). После перемешивания в течение 5 минут, фильтровали, и твердые вещества промывали ацетоном (8 x 40 мл) и сушили в течение 30 минут. Материал непосредственно использовали на следующей стадии.

[00839] 5-бром-2-фторбензойную кислоту (5 г, 22,83 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и охлаждали до 0°C. Резервуар с 1,1,1,2,2-пентафтор-2-йодэтаном охлаждали, и затем 1,1,1,2,2-пентафтор-2-йодэтан (39,3 г, 159,8 ммоль) переносили в реакционную колбу в атмосфере N₂. Добавляли смесь активированной меди (свежеприготовленную, 12,25 г, 192,8 ммоль), и колбу герметизировали в атмосфере N₂ и нагревали в течение 30 минут при 100°C. Температуру повышали до 120°C и перемешивали в течение 48 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью 60 мл DMSO, и фильтрат разбавляли этилацетатом (450 мл) и повторно фильтровали через слой целита (3x). К фильтрату добавляли 1 N HCl, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали несколько раз этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, промывали водой (2x) и концентрированным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/дихлорметан) с получением 2-фтор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойной кислоты (2,06 г, 35%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 258,01, обнаружено 259,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,36 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,84 (с, 1H), 8,11 (дд, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,07-7,96 (м, 1H), 7,81-7,41 (м, 1H) ppm.

[00840] Стадия 2. 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойная кислота

[00841] Смесь 2-фтор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойной кислоты (500 мг, 1,94 ммоль), карбоната цезия (1,358 г, 4,16 ммоль), N, N-диметилформамида (10 мл) и 2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенола (полученного, как описано в примере 2, 448 мг, 2,15 ммоль) нагревали при 150°C в течение 6 часов. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, и слои разделяли. Водный слой подкисляли с помощью 1 N HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой и концентрированным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/дихлорметан) с получением 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойной кислоты (272,9 мг, 32%) в виде желтого вязкого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 446,04, обнаружено 447,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,01 минуты (цикл 3 минуты).

[00842] Стадия 3. 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензоилхлорид

[00843] К раствору 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойной кислоты (257 мг, 0,58 ммоль) и N, N-диметилформамида (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (350 мкл, 4,01 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 35 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензоилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00844] Стадия 4. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид (19)

[00845] Раствор 5-амино-2-фторбензамида (30 мг, 0,19 ммоль) и диизопропилэтиламина (100 мкл, 0,5766 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C медленно добавляли к суспензии 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафтор-этил)бензоилхлорида (89 мг, 0,19 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель испаряли путем продувания азота. Неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамида (25,7 мг, 23%). ESI-MS m/z рассчитано 582,08, обнаружено 583,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,04 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,00 (дд, J=6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,78-7,62 (м, 3H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,07 (ддд, J=8,8, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

[00846] Соединения, приведенные в таблице 10, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 19.

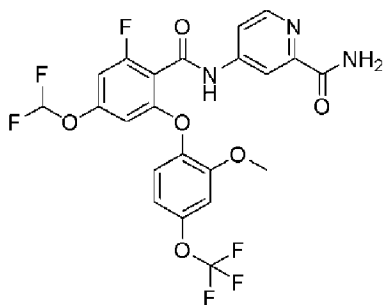
[00847] Таблица 10. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 19

Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
81	4-[[2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 565,09, обнаружено 566,0 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 199 минут (цикл 3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,07 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H),

		минуты).	7,66 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,90 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H).
--	--	----------	--

Пример 20

4-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (20)



[00848] Стадия 1. Метил 4-(дифторметокси)-2,6-дифтор-бензоат

[00849] К суспензии 4-(дифторметокси)-2,6-дифторбензойной кислоты (900 мг, 4,02 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и MeOH (3,5 мл, 86,40 ммоль) в атмосфере N₂ при 0°C добавляли по каплям диазометил(триметил)силан (3,4 мл 2 М раствора в гексанах, 6,80 ммоль) (устойчивый желтый цвет). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли несколько капель уксусной кислоты для нейтрализации избытка реагента (что приводило к обесцвечиванию раствора). Смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/дихлорметан) с получением метил 4-(дифторметокси)-2,6-дифторбензоата (746 мг, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43 (т, J=72,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H) ppm.

[00850] Стадия 2. Метил 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат

[00851] Флакон с загруженными 2-метокси-4-(трифторметокси)-фенолом (полученным, как описано в примере 2, 442 мг, 2,12 ммоль), метил 4-(дифторметокси)-2,6-дифторбензоатом (505 мг, 2,12 ммоль), Cs₂CO₃ (2 г, 6,14 ммоль) и DMF (7 мл) нагревали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили этилацетатом и концентрированным соевым раствором, и слои разделяли. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором (3х), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением метил 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (640 мг,

71%). ESI-MS m/z рассчитано 426,05, обнаружено 427,2 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод В): 1,98 минуты (цикл 3 минуты).

[00852] Стадия 3. 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота

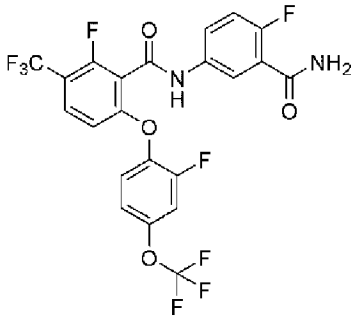
[00853] К раствору метил 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (640 мг, 1,50 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли NaOH (1,1 г, 27,50 ммоль) в воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Растворитель испаряли, и реакционную смесь гасили с помощью 6N HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензойной кислоты (550 мг, 89%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS m/z рассчитано 412,04, обнаружено 413,0 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод А): 0,67 минуты (цикл 1,2 минуты).

[00854] Стадия 4. 4-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (20)

[00855] Во флакон загружали 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (100 мг, 0,24 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметиле]н]-амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в примере 2, 81 мг, 0,25 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (4,2 мг, 0,0118 ммоль) в 2-пропаноле (1,5 мл) и нагревали при 83°C на воздухе в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель испаряли, и остаток растворяли в дихлорметане и промывали 1N раствором HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 4-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (75 мг, 58%). ESI-MS m/z рассчитано 531,09, обнаружено 532,2 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод В): 1,65 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMF-d₇) δ 11,69 (с, 1H), 8,96 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,72 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,96-7,54 (м, 3H), 7,50 (дд, J=10,1, 2,2 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J=8,7, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,20 (с, 3H) ppm.

Пример 21

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (21)



[00856] Стадия 1. 2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

[00857] В сосуд для проведения реакций под давлением загружали 2-фтор-4-(трифторметокси)фенол (1,23 г, 6,29 ммоль), карбонат цезия (4,31 г, 13,24 ммоль) и 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,9 г, 6,62 ммоль) в толуоле (47 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (252,2 мг, 1,324 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 40 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (30 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растирание с гексаном и фильтрация твердого вещества давали 2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (2,1 г, 79%). ESI-MS m/z рассчитано 402,01, обнаружено 403,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,73 минуты (цикл 1,2 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76-7,46 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,76 (д, $J=8,6$ Гц, 1H) ppm.

[00858] Стадия 2. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (21)

[00859] 2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,45 г, 3,60 ммоль) в дихлорметане (14,5 мл) обрабатывали с помощью DMF (14 мкл, 0,18 ммоль), охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям оксалилхлорид (505 мкл, 5,79 ммоль). Желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и на бане с теплой водой в течение 0,5 часа до тех пор, пока не прекращалось выделение газа. Раствор испаряли, и остаток растворяли в осушенном дихлорметане (14,5 мл) с получением бледно-желтого раствора хлорангидрида, который непосредственно использовали на следующей стадии.

[00860] 5-Амино-2-фторбензамид (667 мг, 4,33 ммоль) в дихлорметане (14,5 мл) обрабатывали с помощью диизопропилэтиламина (1,6 мл, 9,19 ммоль), и суспензию охлаждали на ледяной бане и добавляли к ней по каплям раствор хлорангидрида. Тонкодисперсную суспензию перемешивали на ледяной бане в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор промывали водой (2×50 мл), и водные фазы снова экстрагировали один раз дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и испаряли. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-

2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(три-фторметил)бензамида (1089 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 538,06, обнаружено 539,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 2,55 минуты (цикл 5 минут). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,07 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=6,3, 2,8$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,80-7,62 (м, 4H), 7,52 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,36 (ддт, $J=8,9, 2,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=10,1, 9,0$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H) ppm.

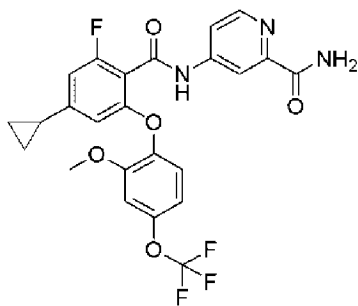
[00861] Соединения, приведенные в таблице 11, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 21.

[00862] Таблица 11. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 21

Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
90	4-[[2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 521,06, обнаружено 521,9 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,77 минут (цикл 3 минуты).	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,52 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,90 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,77-7,62 (м, 2H), 7,55 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,44-7,31 (м, 1H), 6,97 (д, $J=8,8$ Гц, 1H).
89	N-(3-карбамоил-фенил)-2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 520,07, обнаружено 521,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,77 минут (цикл 3 минуты).	1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,05 (с, 1H), 8,14 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,72 (дд, $J=10,8, 2,7$ Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,53 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 2H), 6,93 (д, $J=8,7$ Гц, 1H).

Пример 22

4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (22)



[00863] Стадия 1. Метил 4-бром-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат

[00864] Флакон с загруженными метил 4-бром-2,6-дифтор-бензоатом (500 мг, 1,99 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)-фенолом (полученным, как описано в примере 2, 415 мг, 1,99 ммоль), Cs_2CO_3 (1,948 г, 5,98 ммоль) и DMF (5 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. Добавляли этилацетат и концентрированный солевой раствор, и фазы разделяли. Органическую фазу промывали концентрированным солевым раствором (3х), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением метил 4-бром-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (465 мг, 53%). ESI-MS m/z рассчитано 437,9726, обнаружено 441,2 ($M+2$)+; время удерживания (метод А): 0,83 минуты (цикл 1,2 минуты).

[00865] Стадия 2. Метил 4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат

[00866] В круглодонную колбу в атмосфере N_2 загружали метил 4-бром-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат (465 мг, 1,06 ммоль), бис(тритретбутилфосфин)палладий(0) (180 мг, 0,35 ммоль) и THF (4,65 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и затем добавляли по каплям бром(циклопропил)цинк (4,3 мл 0,5 М, 2,15 ммоль) в виде раствора в THF, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония, и смесь разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением метил 4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (325 мг, 77%) в виде желтовато-белого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 400,09, обнаружено 401,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 2,11 минуты (цикл 3 минуты).

[00867] Стадия 3. 4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота

[00868] К суспензии метил 4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (325 мг, 0,81 ммоль) в MeOH (3,2 мл) и воде (3,2 мл) добавляли NaOH (350 мг, 8,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в воде,

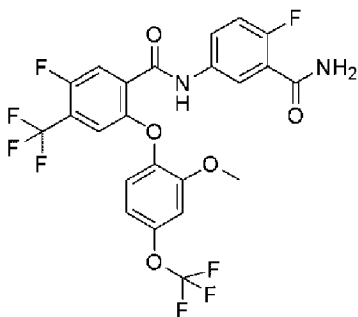
охлаждали на ледяной бане и медленно гасили с помощью 6N HCl. Полученное осажденное твердое вещество фильтровали и промывали водой. Остаток растворяли в дихлорметане и этилацетате, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO₄, концентрировали и объединяли с остатком с получением 4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензойной кислоты (275 мг, 88%). ESI-MS m/z рассчитано 386,08, обнаружено 387,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,87 минуты (цикл 3 минуты).

[00869] Стадия 4. 4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (22)

[00870] Во флакон загружали 4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (80 мг, 0,207 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметиле]-амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в примере 4, 69 мг, 0,21 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]-железо (3 мг, 0,008 ммоль) в 2-пропанол (1,2 мл) и нагревали при 80°C на воздухе в течение 20 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель испаряли, и остаток растворяли в дихлорметане и промывали 1N раствором HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксиамида (68 мг, 64%). ESI-MS m/z рассчитано 505,13, обнаружено 506,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,73 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,14 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,23-7,10 (м, 2H), 7,01-6,89 (м, 1H), 6,75 (дд, J=10,6, 1,4 Гц, 1H), 6,42 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,01-1,78 (м, 1H), 0,99-0,94 (м, 2H), 0,78-0,51 (м, 2H) ppm.

Пример 23

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (23)



[00871] Стадия 1. 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоилхлорид

[00872] К 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензойной кислоте (2,00 г, 8,85 ммоль) и N,N-диметилформамиду (63 мкл, 0,81 ммоль) в дихлорметане (23 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (3,76 мл, 43,13 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 40

минут в атмосфере N₂. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоилхлорида (1,9 г, 88%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00873] Стадия 2. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензамид

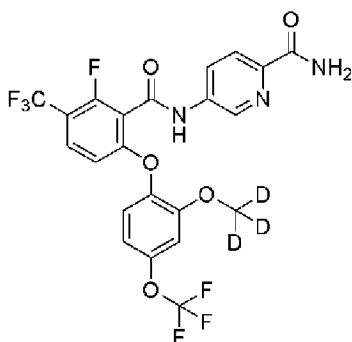
[00874] К 5-амино-2-фторбензамиду (441 мг, 2,86 ммоль) и диизопропилэтиламину (1,50 мл, 8,59 ммоль) в дихлорметане (7 мл), охлажденному при 0°C, добавляли по каплям раствор 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоилхлорида (700 мг, 2,862 ммоль) в THF (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой и концентрированным соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензамида (1 г, 89%). ESI-MS m/z рассчитано 362,049, обнаружено 363,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,55 минуты (цикл 1,2 минуты).

[00875] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (23)

[00876] Смесь N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензамида (90 мг, 0,23 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (полученного, как описано в примере 2, 48 мг, 0,23 ммоль), карбоната калия (95 мг, 0,69 ммоль) и N, N-диметилформамида (828 мкл) нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали и разбавляли с помощью DMSO (1 мл). Неочищенный материал очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамида (21,9 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 550,08, обнаружено 551,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,86 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,79-7,64 (м, 3H), 7,28 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=8,9, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm.

Пример 24

5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (24)



[00877] Стадия 1. 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорид

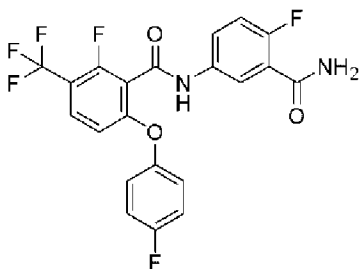
[00878] К раствору 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 1, 500 мг, 1,20 ммоль) и N, N-диметилформамида (20 мкл, 0,26 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (650 мкл, 7,45 ммоль) в атмосфере N₂. Через 10 минут удаляли ледяную баню, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00879] Стадия 2. 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (24)

[00880] Раствор 5-аминопиридин-2-карбоксамида (248,6 мг, 1,813 ммоль) в дихлорметане (2,50 мл) и N, N-диизопропилэтиламина (420 мкл, 2,41 ммоль) охлаждали до 0°C. Охлаждаемый льдом раствор 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида в дихлорметане (2,5 мл) медленно добавляли по каплям к перемешиваемому раствору амина. Через 1 час удаляли ледяную баню, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 69 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, 1 N HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (326 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 536,10, обнаружено 537,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод C): 2,48 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,36 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,12-6,92 (м, 1H), 6,69 (д, J=8,9 Гц, 1H) ppm.

Пример 25

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)бензамид (25)



[00881] Стадия 1. 2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифтор-метил)бензойная кислота

[00882] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении загружали 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (2,5 г, 8,71 ммоль), карбонат цезия (5,676 г, 17,42 ммоль) и 4-фторфенол (1,171 г, 10,45 ммоль) в толуоле (18,75 мл). Смесь подвергали дегазации с помощью азота. Через приблизительно 2 минуты, добавляли йодид меди(I) (332 мг, 1,74 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 25 минут. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и 200 мл воды, и фазы разделяли. Водный слой подкисляли до приблизительно pH 3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/гексан) с получением 2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,2 г, 43%). ESI-MS m/z рассчитано 318,03, обнаружено 319,0 (M+1)+; время удерживания (метод A): 0,67 минуты (цикл 1,2 минуты).

[00883] Стадия 2. 2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифтор-метил)бензоилхлорид

[00884] То 2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)-бензойной кислоте (570 мг, 1,79 ммоль) и N, N-диметилформамиду (11 мкл, 0,141 ммоль) в дихлорметане (5,6 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (655 мкл, 7,51 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 40 минут в атмосфере N₂. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)бензоилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00885] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)бензамид (25)

[00886] К 5-амино-2-фторбензамиду (37 мг, 0,24 ммоль) и диизопропилэтиламину (124 мкл, 0,71 ммоль) в дихлорметане (390 мкл), охлажденным при 0°C, добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)бензоилхлорида (80 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (390 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу концентрировали досуха. Остаток растворяли в 1 мл DMSO и очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифтор-метил)бензамида (25,5 мг, 24%). ESI-MS m/z рассчитано 454,08, обнаружено 455,1 (M+1)+; время удерживания (метод B): 1,63 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,05 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,89-7,74 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 7,40-7,25 (м, 5H), 6,79 (д, J=8,9 Гц, 1H) ppm.

[00887] Соединения, приведенные в таблице 12, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 15.

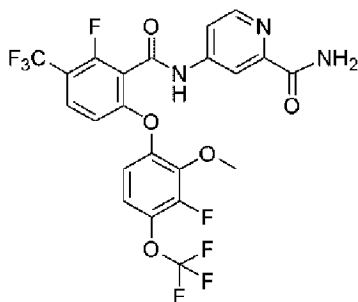
[00888] Таблица 12. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 15

Соединение №.	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)

50	4-[[2-фтор-6-(4-фторфенокси)-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид	ESI-MS m/z рассчитано 437,08, обнаружено 438,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,61 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,54 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,39-7,26 (м, 4H), 6,80 (д, J=8,9 Гц, 1H).
49	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-фтор-6-(4- фторфенокси)-3- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 436,08, обнаружено 437,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,59 минут (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,00 (с, 1H), 8,15 (т, J=1,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88-7,77 (м, 2H), 7,62 (дт, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 4H), 6,78 (д, J=8,9 Гц, 1H).

Пример 26

4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (26)



[00889] Стадия 1. 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)фенол

[00890] К раствору 2-фтор-3-(трифторметокси)фенола (3 г, 15,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и гептане (20 мл), охлаждаемому на ледяной бане, добавляли шестью порциями 1-бромпирролидин-2,5-дион (3 г, 16,86 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали в течение еще одного часа при 0°C и затем подогрели до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)фенола (3,7 г, 88%), который использовали без дополнительной очистки.

ESI-MS m/z рассчитано 275,925, обнаружено 274,8 (M-1)-; время удерживания (метод D): 0,65 минуты (цикл 1,15 минуты).

[00891] Стадия 2. 1-бром-3-фтор-2-метокси-4-(трифтор-метокси)бензол

[00892] К раствору 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)фенола (3 г, 10,91 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляли йодметан (2,38 г, 16,77 ммоль) и карбонат калия (2,26 г, 16,35 ммоль), и смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (15 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-бром-3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)бензола (2,35 г, 75%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d₃) δ 7,36 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,97 (ддкв, J=8,6, 7,2, 1,3 Гц, 1H), 4,05-4,00 (м, 3H) ppm.

[00893] Стадия 3. 3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенол

[00894] К раствору 1-бром-3-фтор-2-метокси-4-(трифтор-метокси)бензола (1 г, 3,460 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли дитретбутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (75 мг, 0,18 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он:палладий (80 мг, 0,087 ммоль) и КОН (582 мг, 10,37 ммоль), затем воду (5 мл), и смесь нагревали до 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Водный слой подкисляли приблизительно до pH 1 с помощью 2M HCl и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным соевым раствором (5 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир) с получением 3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (514 мг, 66%) в виде масла. ESI-MS m/z рассчитано 226,025, обнаружено 224,9 (M-1)-; время удерживания (метод D): 0,87 минуты (цикл 1,15 минуты).

[00895] Стадия 4. 2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

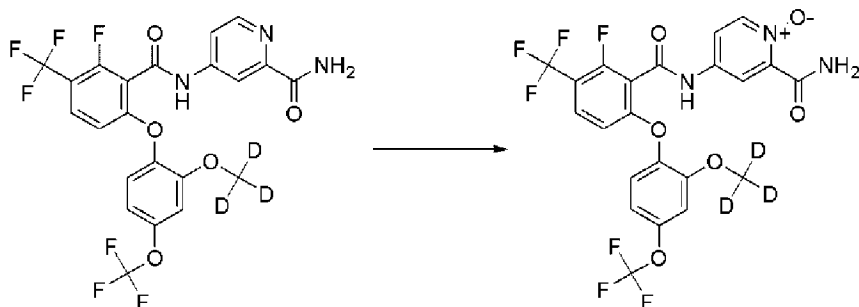
[00896] К раствору 3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)-фенола (40 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли йодид меди(I) (7 мг, 0,03676 ммоль), карбонат цезия (113 мг, 0,3468 ммоль) и 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (50 мг, 0,1742 ммоль), и смесь нагревали до 100°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и медленно добавляли HCl (270 мкл 2 M, 0,54 ммоль). Смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органическую фазу промывали концентрированным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (52 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 432,02, обнаружено 430,9 (M-1)-; время удерживания (метод D): 0,76 минуты (цикл 1,15 минуты).

[00897] Стадия 5. 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (26)

[00898] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (60 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и DMF (6 мкл, 0,077 ммоль) осторожно добавляли оксалилхлорид (25 мкл, 0,29 ммоль), и смесь подогревали до комнатной температуры в течение 30 минут и перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл), затем добавляли 4-аминопиридин-2-карбоксамид (25 мг, 0,18 ммоль) и триэтиламин (60 мкл, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (градиент этилацетат/петролейный эфир) с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (4 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 551,07, обнаружено 552,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,36 минут (цикл 4,45 минуты).

Пример 27

4-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид (115)

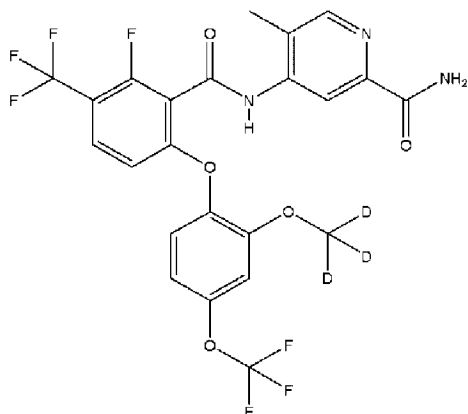


[00899] К перемешиваемому раствору 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (полученного, как описано в примере 6, 112 мг, 0,209 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) в атмосфере N₂ при 0°C добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (140 мг, 0,627 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C, обрабатывали дополнительным количеством 3-хлорпероксибензойной кислоты (70 мг, 0,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, обрабатывали 3-хлорпероксибензойной кислотой (30 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали в течение еще 16 часов при комнатной температуре. Для того чтобы сделать реакционную смесь прозрачной, добавляли дихлорметан, и полученный раствор перемешивали в течение 1 часа. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) с получением 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-

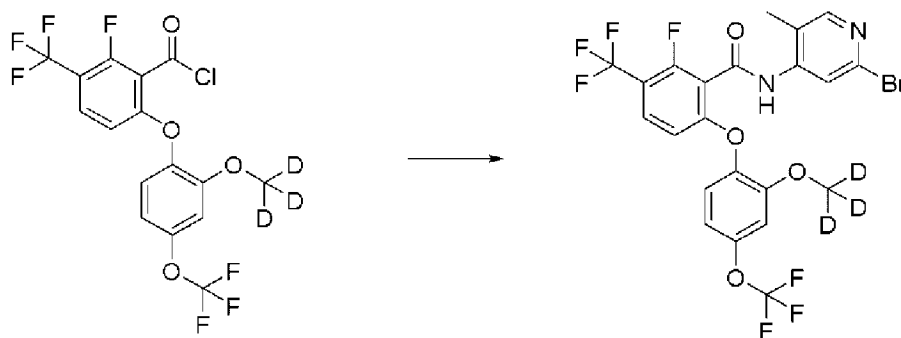
1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид (80 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 552,10, обнаружено 553,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,56 (с, 1H), 10,59 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=7,1, 3,3$ Гц, 1H), 7,82 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,10-6,96 (м, 1H), 6,69 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 28

4-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (137)



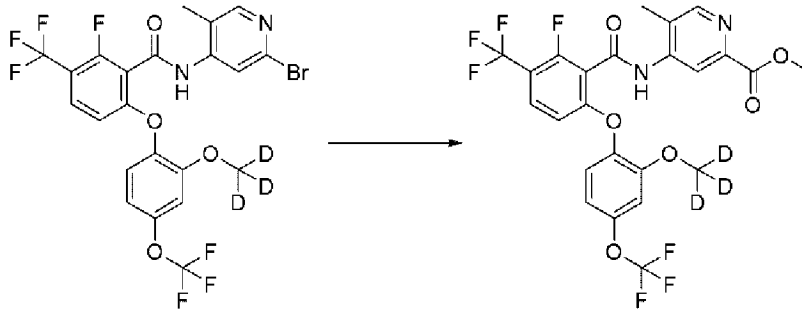
[00900] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид



[00901] Раствор 2-бром-5-метилпиридин-4-амина (406 мг, 2,17 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и DIEA (500 мкл, 2,87 ммоль) охлаждали до 0°C. Холодный раствор 2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил-хлорида (полученного, как описано в примере 1, стадия 4) в дихлорметане (3 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору амина. Через 30 минут удаляли ледяную баню, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой, 1 М HCl, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-

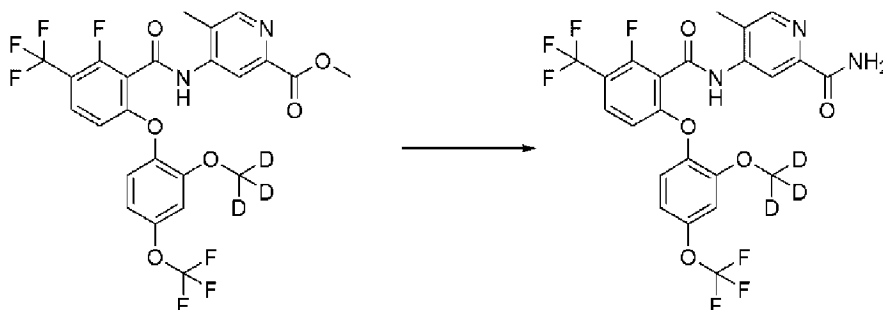
(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (551 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 585,02, обнаружено 586,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 3,06 минуты (цикл 5 минут).

[00902] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[00903] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (550 мг, 0,938 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл), и добавляли триэтиламин (277 мкл, 1,99 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (152 мг, 0,186 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую смесь барботировали монооксид углерода в течение ~16 минут. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 75°C в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/дихлорметан) давала метил 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (383 мг, 72%). ESI-MS m/z рассчитано 565,12, обнаружено 566,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 2,62 минуты (цикл 5 минут).

[00904] Стадия 3. 4-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (137)

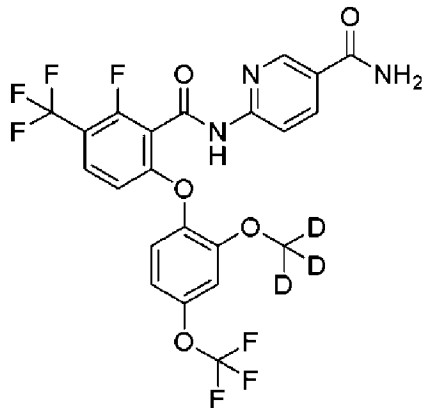


[00905] Смесь метил 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилата (283 мг, 0,501 ммоль) и аммиака (8 мл 7 М в метаноле, 56 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Реакционную смесь

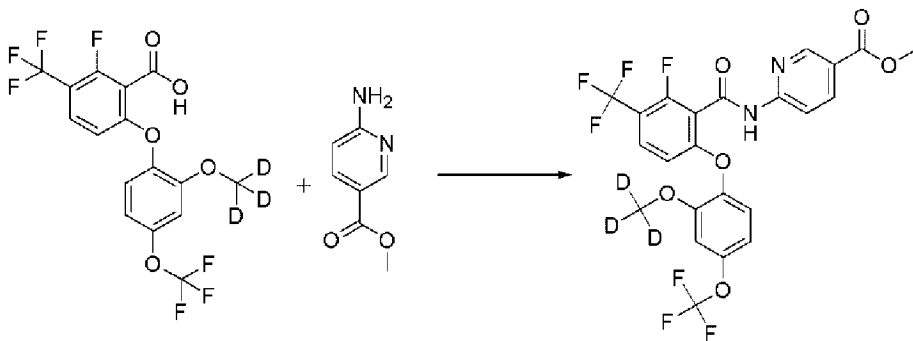
концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) давала 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (195 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 550,12, обнаружено 551,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод C): 2,5 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 8,48 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,80 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,16-6,95 (м, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H) ppm.

Пример 29

6-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксамид (212)



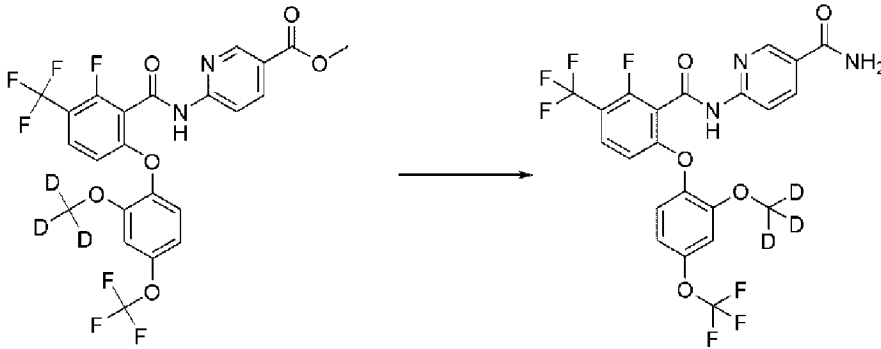
[00906] Стадия 1. Метил 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-3-карбоксилат



[00907] 2-Фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (полученную, как описано в примере 1, стадия 3, 200 мг, 0,479 ммоль) и HATU (201 мг, 0,527 ммоль) смешивали в DMF (2 мл) и DIEA (186 мг, 251 мкл, 1,44 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли одной порцией метил 6-аминопиридин-3-карбоксилат (73 мг, 0,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 21 часа. Добавляли дополнительное количество метил 6-аминопиридин-3-карбоксилата (146 мг, 0,96 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением метил 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-

(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксилата (56 мг, 21%). ESI-MS m/z рассчитано 551,10, обнаружено 552,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,79 минуты (цикл 1 минута).

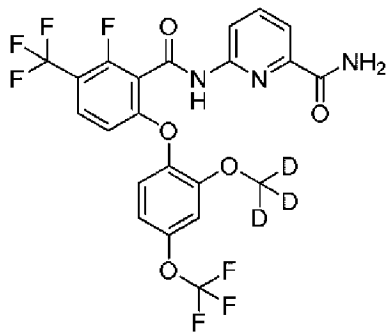
[00908] Стадия 2. 6-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксаид (212)



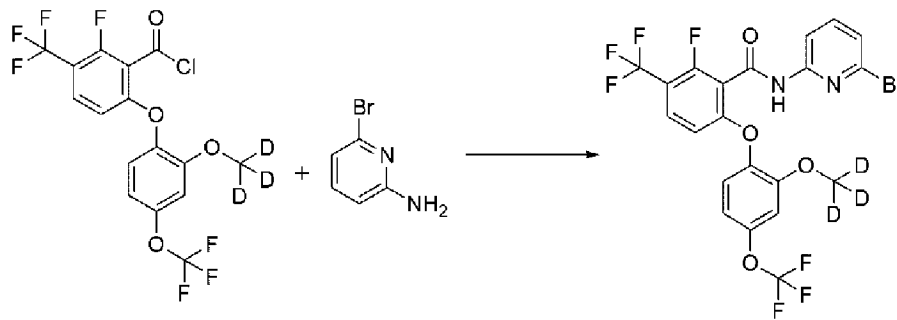
[00909] Смесь метил 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксилата (56 мг, 0,10 ммоль) и аммиака (6 мл 7 М в метаноле, 42 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-3-карбоксаида (16 мг, 29%). ESI-MS m/z рассчитано 536,10, обнаружено 537,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 2,46 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,96-8,61 (м, 1H), 8,30 (дд, $J=9,0, 2,3$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,76 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,12-6,90 (м, 1H), 6,64 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 30

6-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксаид (168)

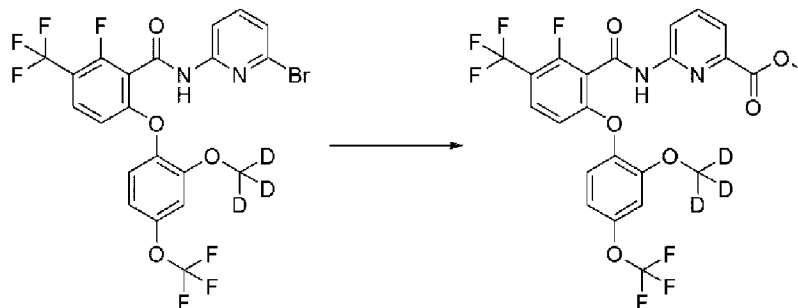


[00910] Стадия 1. N-(6-Бром-2-пиридил)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид



[00911] К перемешиваемой суспензии 6-бромпиридин-2-амина (191 мг, 1,10 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и DIEA (190 мг, 256 мкл, 1,47 ммоль) при 0°C добавляли по каплям холодную суспензию 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (полученного, как описано в примере 1, стадия 4, 320 мг, 0,735 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Через 10 минут ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель испаряли под вакуумом, и неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) с получением N-(6-бром-2-пиридил)-2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (172 мг, 41%). ESI-MS m/z рассчитано 571,01, обнаружено 571,8 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,84 минуты (цикл 1 минута).

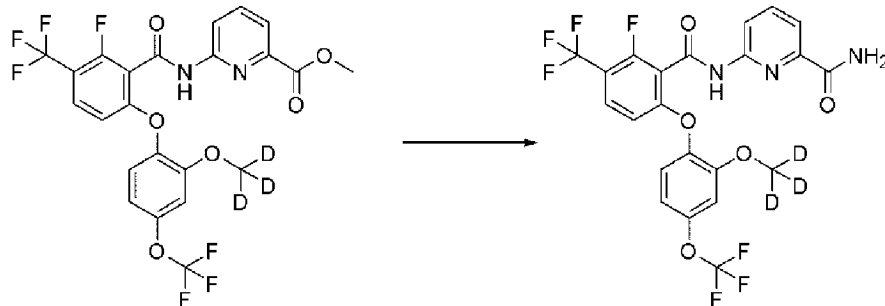
[00912] Стадия 2. Метил 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат



[00913] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(6-бром-2-пиридил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (171 мг, 0,299 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл), и добавляли триэтиламин (84 мкл, 0,60 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (50 мг, 0,061 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 15 минут. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 75°C в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) с получением метил 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (126,9 мг, 77%) в виде белого твердого вещества.

ESI-MS m/z рассчитано 551,10, обнаружено 552,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 2,93 минуты (цикл 5 минут).

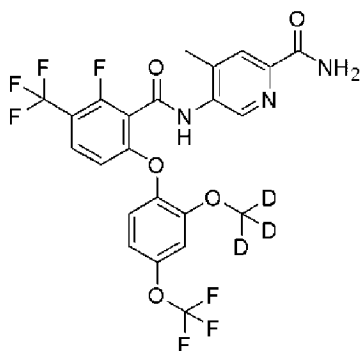
[00914] Стадия 3. 6-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (168)



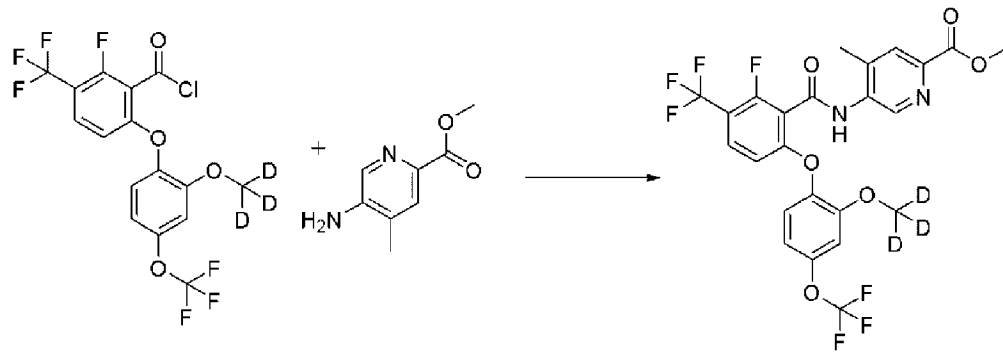
[00915] Раствор метил 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилата (127 мг, 0,2303 ммоль) и аммиака (3,6 мл 7 М в метаноле, 25,20 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) с получением 6-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (99 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 536,10, обнаружено 537,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 2,59 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,45 (с, 1H), 8,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,05 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,91-7,66 (м, 3H), 7,59 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H) ppm.

Пример 31

5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метилпиридин-2-карбоксамид (161)

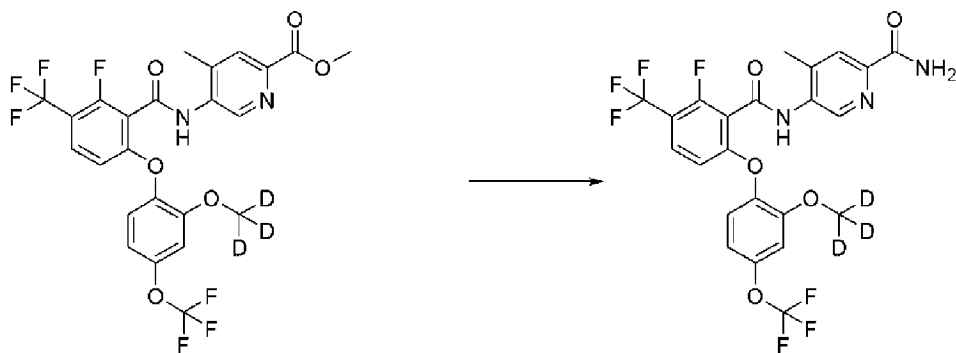


[00916] Стадия 1. Метил 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]-4-метилпиридин-2-карбоксилат



[00917] К перемешиваемой суспензии метил 5-амино-4-метил-пиридин-2-карбоксилата (183 мг, 1,10 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и DIEA (190 мг, 256 мкл, 1,47 ммоль) при 0°C добавляли по каплям холодную суспензию 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (полученного, как описано в примере 1, стадия 4, 320 мг, 0,735 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Через 10 минут ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель испаряли под вакуумом, и неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением метил 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метил-пиридин-2-карбоксилата (360 мг, 87%). ESI-MS m/z рассчитано 565,12, обнаружено 566,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,72 минуты (цикл 1 минута).

[00918] Стадия 2. 5-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метил-пиридин-2-карбоксамид (161)

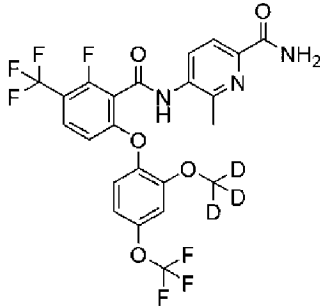


[00919] Раствор метил 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метилпиридин-2-карбоксилата (360 мг, 0,637 ммоль) и аммиака (10 мл 7 М в метаноле, 70 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) с получением 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метилпиридин-2-карбоксамид (199 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 550,12, обнаружено 551,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод С): 2,5

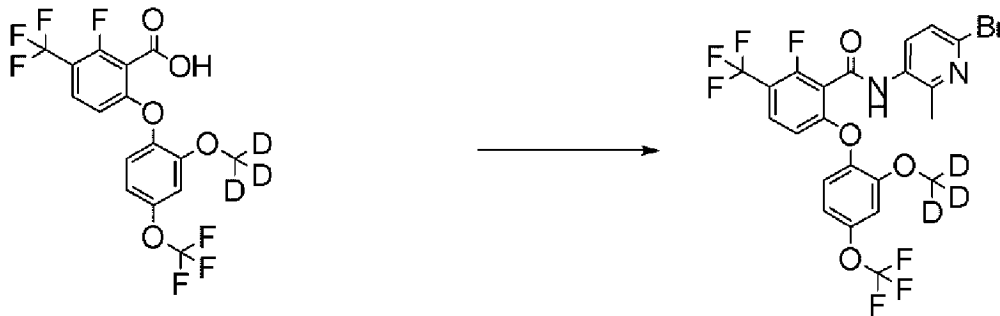
минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,66 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,15-6,94 (м, 1H), 6,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H) ppm.

Пример 32

5-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоксамид (188)



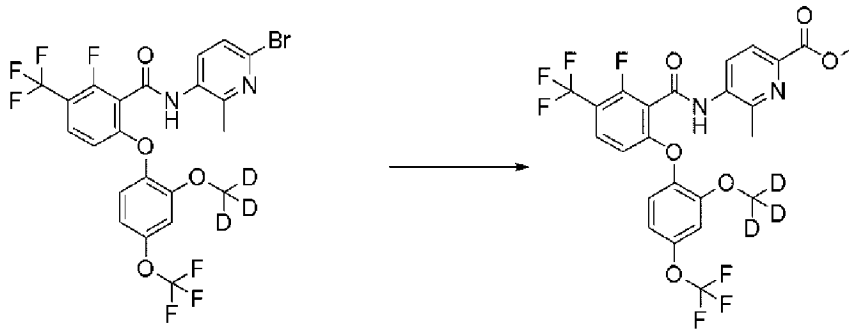
[00920] Стадия 1. N-(6-Бром-2-метил-3-пиридил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид



[00921] К перемешиваемому раствору 2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 1, стадия 3, 200 мг, 0,479 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли DMF (6 мкл, 0,08 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (84 мкл, 0,96 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 минут, затем удаляли из ледяной бани и подогревали до комнатной температуры в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и отгоняли в виде азеотропной смеси с дихлорметаном с получением 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида в виде белого твердого вещества. Твердое вещество повторно растворяли в холодном дихлорметане (2 мл) и добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (99 мг, 0,53 ммоль) в NMP (1 мл) и DIEA (250 мкл, 1,44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и затем разбавляли дихлорметаном и промывали водой и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% метанол/дихлорметан) давала N-(6-бром-2-метил-3-пиридил)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамид (250 мг,

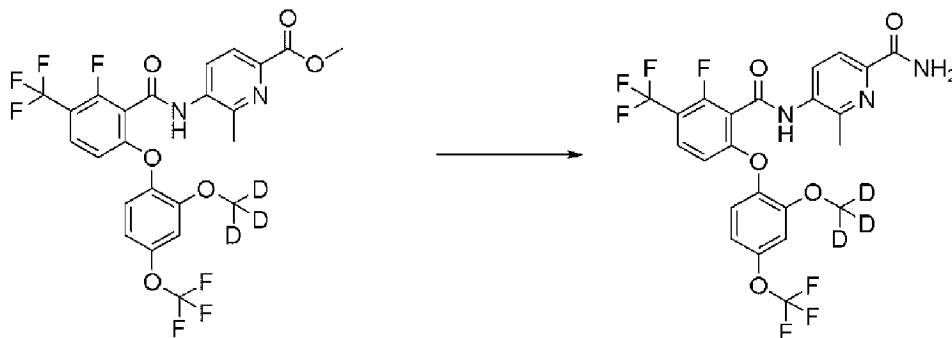
89%). ESI-MS m/z рассчитано 585,02, обнаружено 588,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 2,07 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,58 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,79 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,07 (ддд, $J=8,7, 2,6, 1,3$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H) ppm.

[00922] Стадия 2. Метил 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]-6-метилпиридин-2-карбоксилат



[00923] N-(6-Бром-2-метил-3-пиридил)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (230 мг, 0,392 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл) и триэтиламине (115 мкл, 0,825 ммоль) в пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, и добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (65 мг, 0,07959 ммоль). Через реакционную смесь интенсивно барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до $75^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) давала метил 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоксилат в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 565,11, обнаружено 566,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,74 минуты (цикл 1 минута).

[00924] Стадия 3. 5-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-6-метил-пиридин-2-карбоксамид (188)

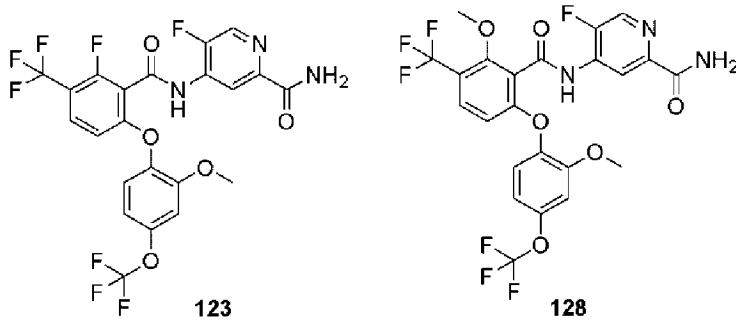


[00925] Раствор метил 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-6-метилпиридин-2-

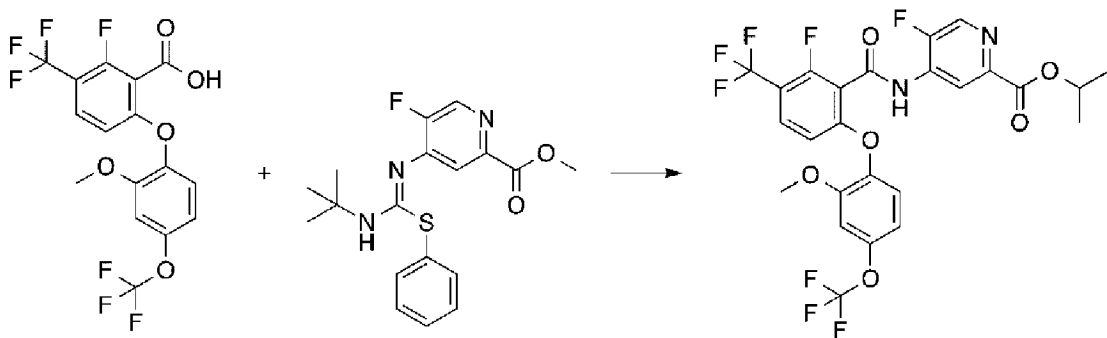
карбоксилата (со стадии 2) в метаноле (4 мл) и аммиаке (5,6 мл 7 М в метаноле, 39,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) с получением 5-[[2-фтор-6-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоксамида (180 мг, 83% за 2 стадии). ESI-MS m/z рассчитано 550,12, обнаружено 551,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,77 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,8, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 6,66 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H) ppm.

Пример 33

5-Фтор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (123) и 5-фтор-4-(2-метокси-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)-3-(трифторметил)бензамидо)пиколинамида (128)



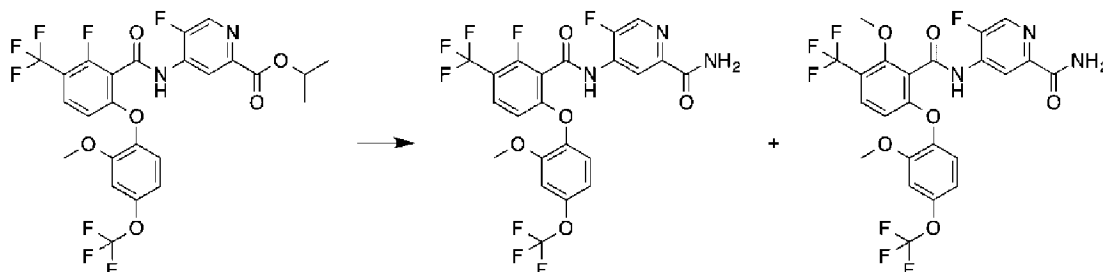
[00926] Стадия 1. Изопропил 5-фтор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилат



[00927] Метил 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метилден]амино]-5-фторпиридин-2-карбоксилат (полученный, как описано в синтезе 2, 84 мг, 0,23 ммоль), 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (полученную, как описано в примере 2, стадия 3, 123 мг, 0,279 ммоль) и трис[(Z)-1-метил-3-оксобут-1-енокси]железо (2 мг, 0,006 ммоль) смешивали в 2-пропанол (1,6 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 7 дней. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом непосредственно на силикагеле и очищали хроматографией на силикагеле (0-80% этилацетат/петролейный эфир) с получением изопропил 5-фтор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-

метил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (42 мг, 30%). ESI-MS m/z рассчитано 594,10, обнаружено 595,3 ($M+1$)+; 593,3 ($M-1$)-; время удерживания (метод F): 1,13 минуты (цикл 1,5 минуты).

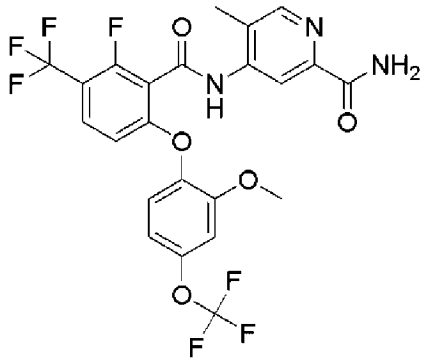
[00928] Стадия 2. 5-Фтор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (123) и 5-фтор-4-(2-метокси-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)-3-(трифторметил)бензамидо)пиколинамид (128)



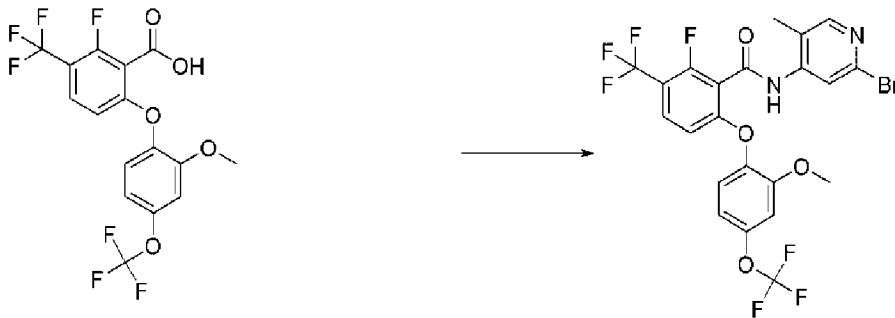
[00929] Раствор изопропил 5-фтор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) в аммиаке (850 мкл 4 М в метаноле, 3,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем при 50°C в течение 24 часов. Охлажденную реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали методом HPLC (0-100% ацетонитрил/0,05% TFA) с получением 5-фтор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (123, 14 мг, 35%) ESI-MS m/z рассчитано 551,07, обнаружено 551,8 ($M+1$)+; 549,9 ($M-1$)-; время удерживания (метод E): 3,34 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,36 (с, 1H), 8,92 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,80 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,66 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H) ppm и 5-фтор-4-[[2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (128, 6 мг, 15%) ESI-MS m/z рассчитано 563,09, обнаружено 563,9 ($M+1$)+; 561,9 ($M-1$)-; время удерживания (метод E): 3,37 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (с, 1H), 8,91 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 1H), 7,69 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=9,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (с, 3H) ppm.

Пример 34

4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (120)

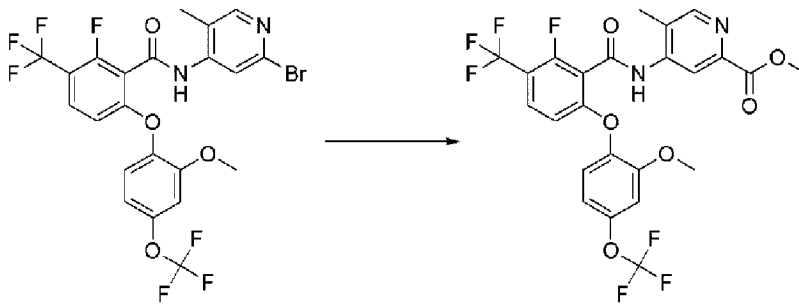


[00930] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид



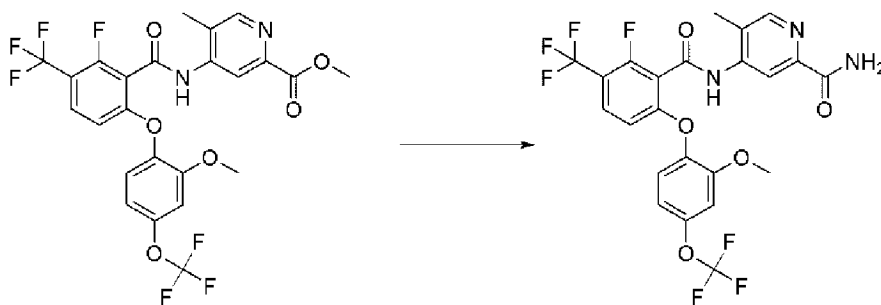
[00931] К раствору 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 2, стадия 3, 300 мг, 0,681 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (6 мкл, 0,08 ммоль) и оксалилхлорид (200 мкл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3,5 часов, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор обрабатывали 2-бром-5-метилпиридин-4-амином (165 мг, 0,882 ммоль), затем триэтиламин (500 мкл, 3,59 ммоль). Полученную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-20% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (217 мг, 55%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 582,00, обнаружено 585,1 (M+1)⁺; 583,1 (M-1)⁻; время удерживания (метод E): 1,15 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,61 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,53 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).; ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -58,01, -60,82 (д, J=13,0 Гц), -112,20 (кв, J=14,3, 13,3 Гц) ppm.

[00932] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилат



[00933] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (217 мг, 0,372 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли триэтиламин (110 мкл, 0,789 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (60 мг, 0,074 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 75°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (178,6 мг, 85%). ESI-MS m/z рассчитано 562,10, обнаружено 563,2 (M+1)⁺; 561,2 (M-1)⁻; время удерживания (метод F): 1,04 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,06 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,59 (д, J=17,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,94-6,93 (м, 1H), 6,55 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,30 (с, 3H) ppm. ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -58,01, -60,82 (д, J=12,9 Гц), -112,16 - -112,24 (м) ppm.

[00934] Стадия 3. 4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (120)

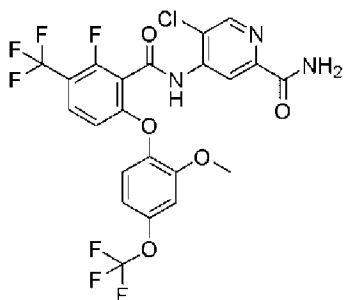


[00935] Смесь метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (178 мг, 0,317 ммоль) и аммиака (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли акцептор SPM32 на основе диоксида кремния и металла (150 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-

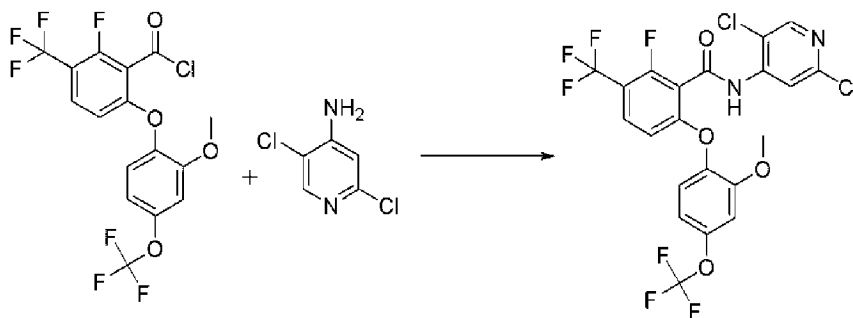
карбоксамид (54,5 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 547,10, обнаружено 548,1 (M+1)+;546,0 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,32 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,58 (с, 1H), 8,49-8,48 (м, 2H), 8,06 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,61-7,60 (м, 1H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 6,66 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,33 (с, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (471 МГц, DMSO-d₆) δ -56,85, -59,11 (д, J=12,2 Гц), -117,84 (кв, J=12,5 Гц) ppm.

Пример 35

5-Хлор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (152)

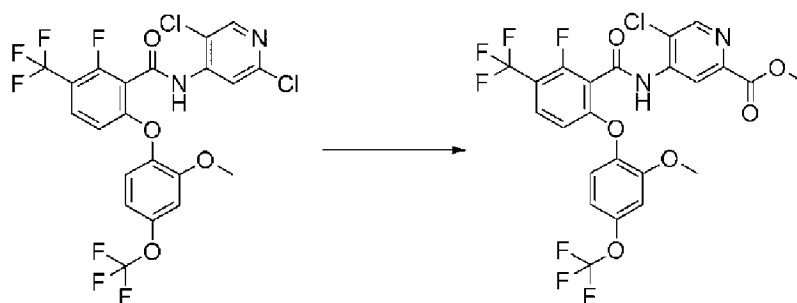


[00936] Стадия 1. N-(2,5-Дихлор-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид



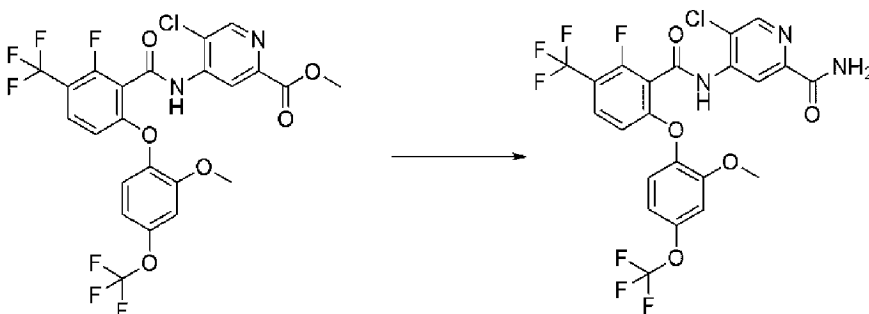
[00937] NaH (90 мг, 2,3 ммоль) добавляли к 2,5-дихлорпиридин-4-амину (125 мг, 0,767 ммоль) в DMF (1,5 мл) при 0°C и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (полученного, как описано в примере 2, стадия 4, 365 мг, 0,844 ммоль) в DMF (1,5 мл) и подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали концентрированным соевым раствором (3х), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением светло-коричневого масла. Хроматография на силикагеле (0-40% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2,5-дихлор-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (190 мг, 44%). ESI-MS m/z рассчитано 558,00, обнаружено 558,8 (M+1)+;556,8 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,18 минуты (цикл 1,5 минуты).

[00938] Стадия 2. Метил 5-хлор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[00939] Через смесь N-(2,5-дихлор-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (190,0 мг, 0,3398 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (27 мг, 0,033 ммоль) и триэтиламина (100 мкл, 0,718 ммоль) в DMF (2,2 мл)/метанол(1,1 мл) барботировали избыток монооксида углерода в сосуде для проведения реакций при повышенном давлении. Сосуд герметизировали и нагревали до 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом, и неочищенный метил 5-хлор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат непосредственно использовали на следующей стадии. ESI-MS m/z рассчитано 582,81, обнаружено 583,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,10 минуты (цикл 1,5 минуты).

[00940] Стадия 3. 5-Хлор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (152)

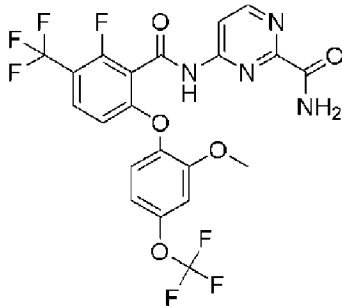


[00941] Раствор неочищенного метил 5-хлор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилата (198,0 мг, 0,3398 ммоль) со стадии 2 в аммиаке (2,5 мл 7 М в метаноле, 17,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Уменьшали объем реакционной смеси под вакуумом, фильтровали (политетрафторэтиленовый шприцевой фильтр с размером пор 0,45 мкм) и очищали методом HPLC (10-95% ацетонитрил/0,05% TFA) с получением 5-хлор-4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (103 мг, 53%). ESI-MS m/z рассчитано 567,04, обнаружено 568,2 (M+1)⁺; 566,1 (M-1)⁻; время удерживания (метод E): 3,62 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,77 (с, 1H),

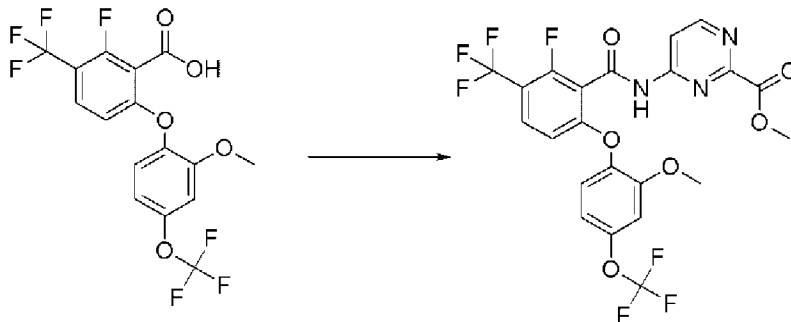
8,70 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,87-7,71 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H) ppm.

Пример 36

4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиримидин-2-карбоксамид (207)

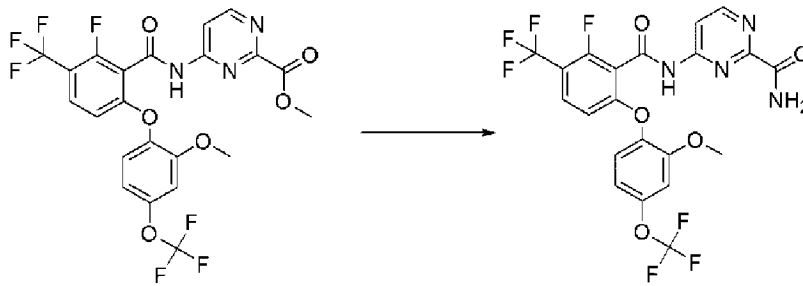


[00942] Стадия 1. Метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиримидин-2-карбоксилат



[00943] К раствору 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 2, стадия 3, 150 мг, 0,362 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (3 мкл, 0,04 ммоль) и оксалилхлорид (95 мкл, 1,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Масло растворяли в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору метил 4-аминопиримидин-2-карбоксилата (61 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (300 мкл, 2,15 ммоль) в дихлорметане при 0°C (3 мл). Полученную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиримидин-2-карбоксилата (10 мг, 5%). ESI-MS m/z рассчитано 549,08, обнаружено 550,0 (M+1)+; 547,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,04 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,86 (дд, J=5,7, 1,8 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,00 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,84 (д, J=1,8 Гц, 4H) ppm.

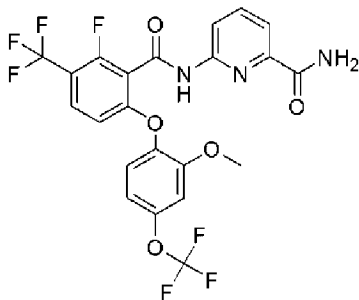
[00944] Стадия 2. 4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиримидин-2-карбоксамид (207)



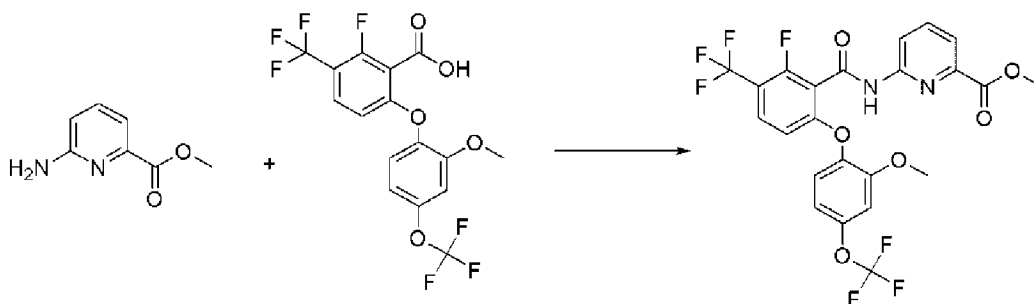
[00945] Метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиримидин-2-карбоксилат (15 мг, 0,027 ммоль) растворяли в аммиаке (1 мл 7 М в метаноле, 7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в DMSO, и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиримидин-2-карбоксамид (3,8 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 534,08, обнаружено 534,96 (M+1)+; 532,86 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,18 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,74 (дд, $J=5,8, 2,7$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,60 (тд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,8, 2,7$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,85 (ддт, $J=9,2, 3,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J=2,6$ Гц, 3H) ppm.

Пример 37

6-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиримидин-2-карбоксамид (169)

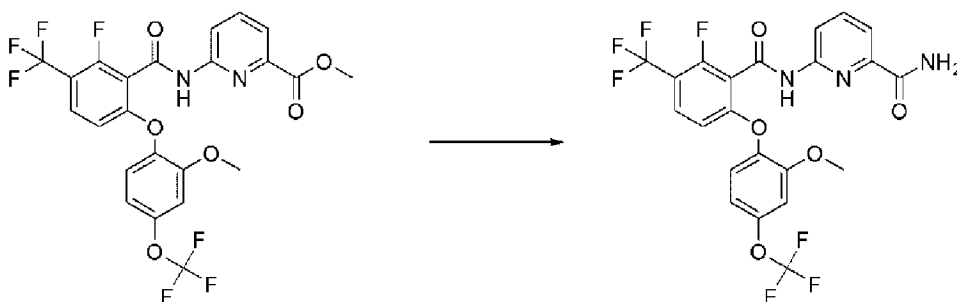


[00946] Стадия 1. Метил 6-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиримидин-2-карбоксилат



[00947] К раствору 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 2, стадия 3, 100 мг, 0,241 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) и оксалилхлорид (70 мкл, 0,8024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Масло растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли по каплям к раствору метил 6-аминопиридин-2-карбоксилата (37 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (210 мкл, 1,51 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C. Полученную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 6-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (40 мг, 30%). ESI-MS m/z рассчитано 548,08, обнаружено 549,0 (M+1)+; 547,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,1 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,16 (с, 1H), 8,63 (дд, J=7,1, 2,2 Гц, 1H), 7,98-7,88 (м, 2H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 6,95-6,85 (м, 2H), 6,59 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,97 (д, J=12,0 Гц, 6H) ppm.

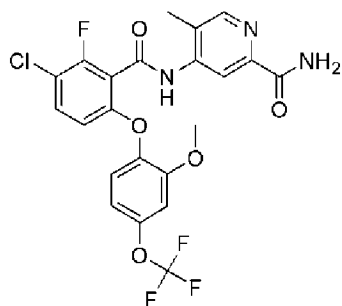
[00948] Стадия 2. 6-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (169)



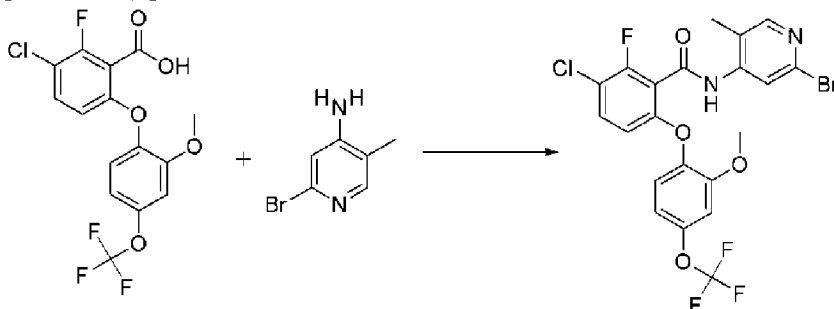
[00949] Метил 6-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (40 мг, 0,073 ммоль) растворяли в аммиаке (2 мл 7 М в метаноле, 14 ммоль) и перемешивали при температуре 45°C в герметизированной колбе в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в DMSO (1 мл) и очищали методом HPLC (29-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 6-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (9 мг, 22%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,31 (M+1)+; время удерживания (метод E): 3,32 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,03 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,70 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,96 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,33 (р, J=1,6 Гц, 2H) ppm.

Пример 38

4-[[3-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (189)

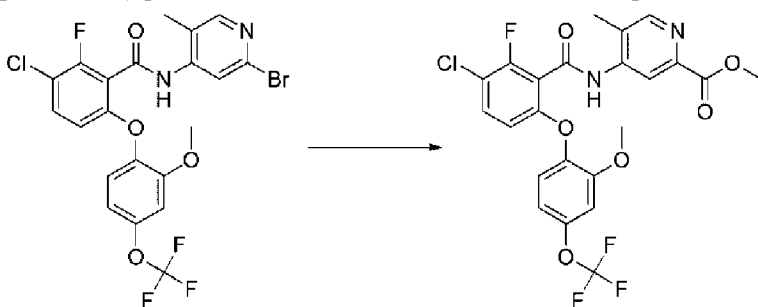


[00950] Стадия 1. N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид



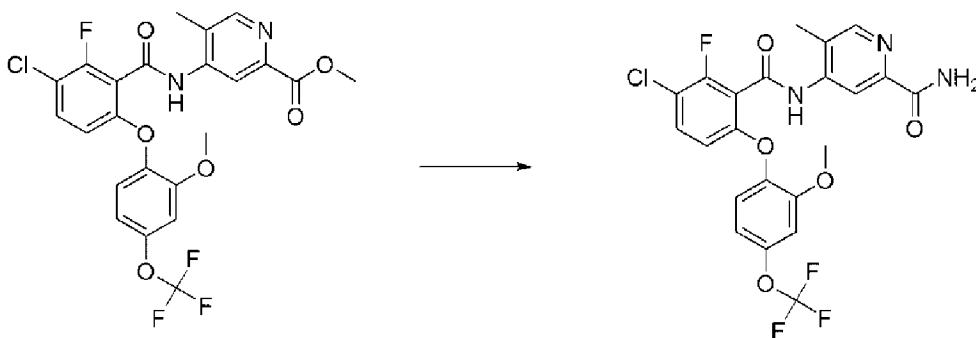
[00951] К раствору 3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 5, стадия 2, 300 мг, 0,788 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (7 мкл, 0,08 ммоль) и оксалилхлорид (235 мкл, 2,69 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3 часов и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали 2-бром-5-метилпиридин-4-амином (221 мг, 1,18 ммоль), затем триэтиламино (980 мкл, 7,03 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подогрели до температуры окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (140 мг, 32%). ESI-MS m/z рассчитано 547,98, обнаружено 551,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,12 минуты (цикл 1,5 минуты).

[00952] Стадия 2. Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[00953] N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (140 мг, 0,255 ммоль) растворяли в метаноле (2,5 мл) и добавляли триэтиламин (81 мкл, 0,58 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (43 мг, 0,053 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь затем нагревали при 75°C в атмосфере монооксида углерода в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (30-80% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 74%). ESI-MS m/z рассчитано 528,07, обнаружено 529,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,02 минуты (0,цикл 5 минут).

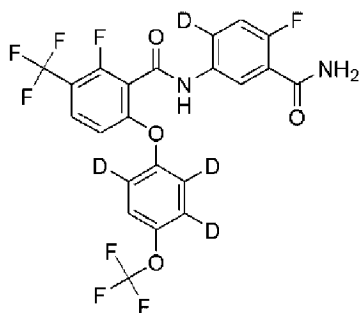
[00954] Стадия 3. 4-[[3-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксаид (189)



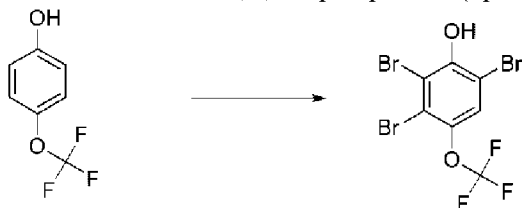
[00955] Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0,189 ммоль) и аммиак (3 мл 7 М, 21 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество аммиака (3 мл 7 М в метаноле, 21 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксаида (34 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 513,07, обнаружено 514,0 (M+1)⁺; время удерживания: 3,33 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,50 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,09-8,04 (м, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,06-6,98 (м, 1H), 6,62 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,31 (с, 3H) ppm.

Пример 39

N-(5-Карбамоил-2-дейтерио-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2,3,6-тридейтеро-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (213)

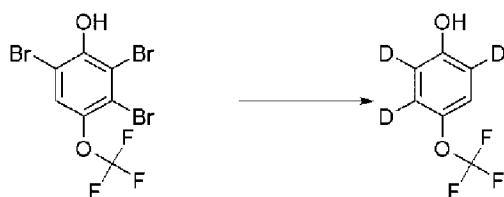


[00956] Стадия 1. 2,3,6-Трибром-4-(трифторметокси)фенол



[00957] Перемешиваемую смесь 4-(трифторметокси)фенола (2,0 г, 11 ммоль) и Fe (44 мг, 0,79 ммоль) в CHCl_3 (20 мл) медленно обрабатывали с помощью Br_2 (2,3 мл, 44,64 ммоль) (выделение тепла, интенсивное выделение газа). Темно-красную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли дихлорметаном и водой и обрабатывали твердым бисульфитом натрия до тех пор, пока цвет смеси не изменялся от оранжевого до почти бесцветного. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали два раза водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Твердое вещество кристаллизовали из гептана с получением 2,3,6-трибром-4-(трифторметокси)фенола (3,3 г, 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (с, 1H), 7,86 (кв, $J=1,1$ Гц, 1H) ppm.

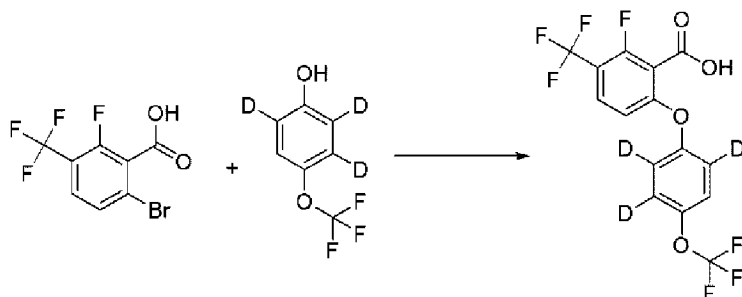
[00958] Стадия 2. 2,3,6-Тридейтеро-4-(трифторметокси)фенол



[00959] 2,3,6-Трибром-4-(трифторметокси)фенол (250 мг, 0,603 ммоль) добавляли в круглодонную колбу и испаряли с метанолом- d_4 (3×3 мл). В колбу загружали 10% Pd/C (130 мг, 0,061 ммоль) в атмосфере N_2 , затем метанол- d_4 (5 мл) и триэтиламин (336 мкл, 2,411 ммоль). Колбу продували газообразным дейтерием, и реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере дейтерия в течение 90 минут. Реакционную смесь фильтровали (воронка с пористым стеклянным фильтром, затем шприцевой фильтр с размером пор 0,4 микрона), затем разбавляли диэтиловым эфиром и промывали с помощью 0,5 М HCl (2×5 мл) и концентрированного солевого раствора. Эфирный слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и осторожно концентрировали под вакуумом с

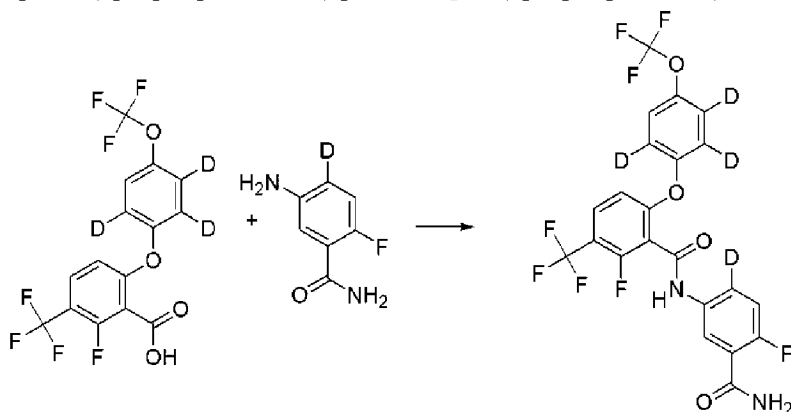
получением 2,3,6-тридейтеро-4-(трифторметокси)-фенола (109 мг, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,75 (с, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H) ppm.

[00960] Стадия 3. 2-Фтор-6-[2,3,6-тридейтеро-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота



[00961] 6-Бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (3,27 г, 11,4 ммоль) в круглодонной колбе объемом 100 мл последовательно испаряли с метанолом-d₄ (4×2 мл) и бензолом-d₆ (2 мл). Добавляли безводный карбонат цезия (4,0 г, 12 ммоль), и смесь выдерживали под высоким вакуумом в течение 16 часов. В колбу повторно закачивали N₂ и добавляли раствор 2,3,6-тридейтеро-4-(трифторметокси)фенола (2,07 г, 11,4 ммоль) в бензоле-d₆ (50 мл). Через раствор барботировали N₂ в течение 10 минут, затем обрабатывали йодидом меди(I) (415 мг, 2,18 ммоль). Колбу продували N₂ и нагревали при 75°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли с помощью D₂O (~10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем дополнительно разбавляли эфиром и подкисляли холодной 1 М HCl. Эфирный слой отделяли, промывали концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на силикагеле (0-5% метанол/дихлорметан) и затем растирание полученного твердого вещества с гексанами давали 2-фтор-6-[2,3,6-тридейтеро-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (3,20 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 387,04, обнаружено 388,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,72 минуты (цикл 1 минута). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,15 (уш.с, 1H), 7,84 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H) ppm.

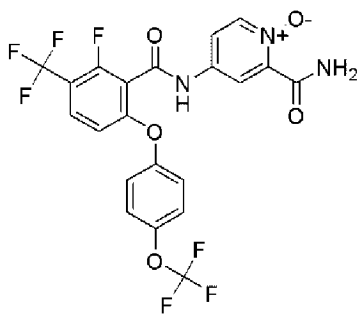
[00962] Стадия 4. N-(5-Карбамоил-2-дейтерио-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2,3,6-тридейтеро-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамид (213)



[00963] Раствор 2-фтор-6-[2,3,6-тридейтеро-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (2,00 г, 5,17 ммоль), 5-амино-4-дейтерио-2-фторбензамида (полученного, как описано в синтезе 5, 0,801 г, 5,16 ммоль) и триэтиламина (1,44 мл, 10,33 ммоль) в NMP (20 мл) обрабатывали с помощью NATU (2,16 г, 5,68 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (300 мл), и слои разделяли. Органический слой промывали 0,5 М лимонной кислотой, смесью насыщенного раствора карбоната натрия и воды (1:1) и концентрированным солевой раствор. Водные фазы опять экстрагировали один раз этилацетатом, и объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в этилацетате, фильтровали (шприцевой фильтр с размером пор 0,45 мкм) и испаряли с получением бледно-желтой пены. Пену растворяли в дихлорметане (10-20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с получением бесцветной суспензии. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали холодным дихлорметаном и сушили под вакуумом при 40-45°C с получением N-(5-карбамоил-2-дейтерио-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2,3,6-тридейтеро-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (2,4 г, 88%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 524,09, обнаружено 525,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,03 (с, 1H), 7,95 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,86 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=16,3 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,28 (д, J=10,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H) ppm.

Пример 40

4-[[2-Фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид (110)

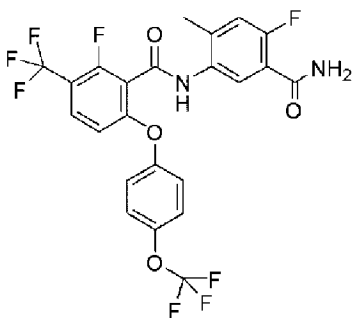


[00964] К перемешиваемому раствору 4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (48, 521 мг, 1,04 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (790 мг, 3,53 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли дополнительное количество 3-хлорпероксибензойной кислоты (348 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение еще 2,5 часов, затем фильтровали и концентрировали под

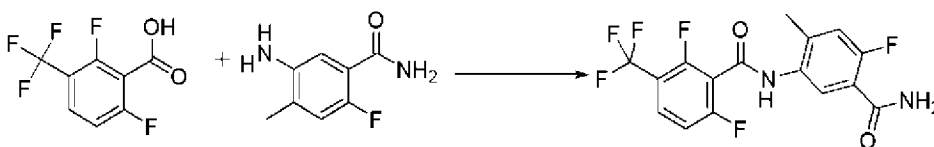
вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) давала 4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-1-оксипиридин-1-ий-2-карбоксамид (358 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 519,07, обнаружено 520,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,65 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,60 (с, 1H), 10,58 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,90 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=7,1, 3,3$ Гц, 1H), 7,55-7,43 (м, 2H), 7,41-7,30 (м, 2H), 6,92 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 41

N-(5-Карбамоил-4-фтор-2-метилфенил)-2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (124)

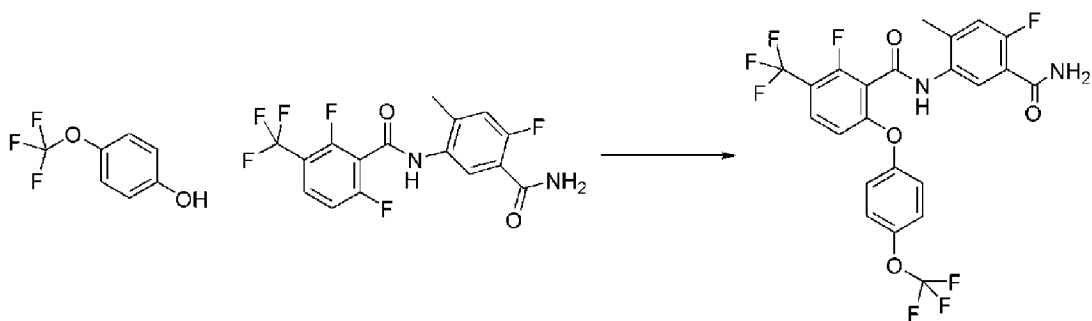


[00965] Стадия 1. N-(5-Карбамоил-4-фтор-2-метилфенил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензамид



[00966] К раствору 2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (200 мг, 0,885 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (40 мкл, 0,52 ммоль) и оксалилхлорид (230 мкл, 2,64 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали 5-амино-2-фтор-4-метил-бензамидом (150 мг, 0,892 ммоль) и триэтиламино (250 мкл, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем промывали водой (10 мл) и концентрированным соевым раствором (2 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(5-карбамоил-4-фтор-2-метилфенил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)-бензамид (120 мг, 36%). ESI-MS m/z рассчитано 376,07, обнаружено 377,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 0,77 минуты (цикл 1,5 минуты).

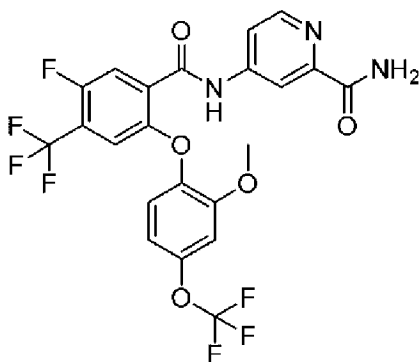
[00967] Стадия 2. N-(5-Карбамоил-4-фтор-2-метилфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (124)



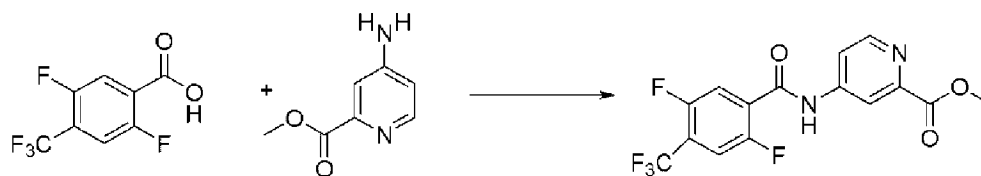
[00968] N-(5-Карбамоил-4-фтор-2-метилфенил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензамид (88 мг, 0,23 ммоль), 4-(трифтор-метокси)фенол (70 мг, 0,39 ммоль) и Cs_2CO_3 (100 мг, 0,307 ммоль) смешивали в ацетонитриле (1 мл), и смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(5-карбамоил-4-фтор-2-метил-фенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамид (41 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 534,08, обнаружено 535,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,3 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 7,87 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=15,0$ Гц, 2H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,92 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,24 (с, 3H) ppm.

Пример 42

4-[[5-Фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (75)

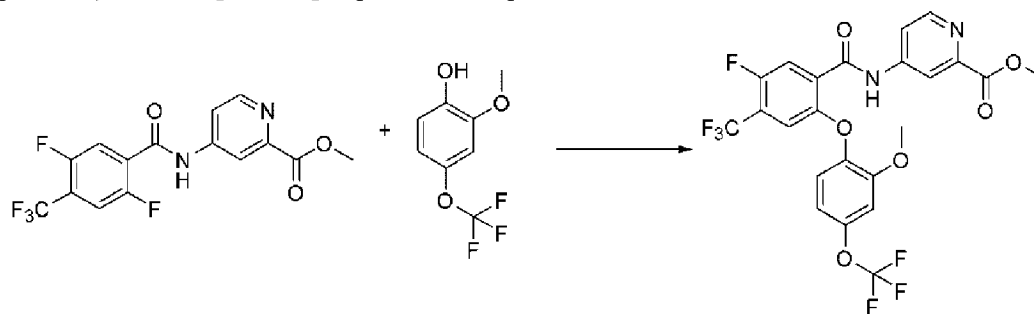


[00969] Стадия 1. Метил 4-[[2,5-дифтор-4-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



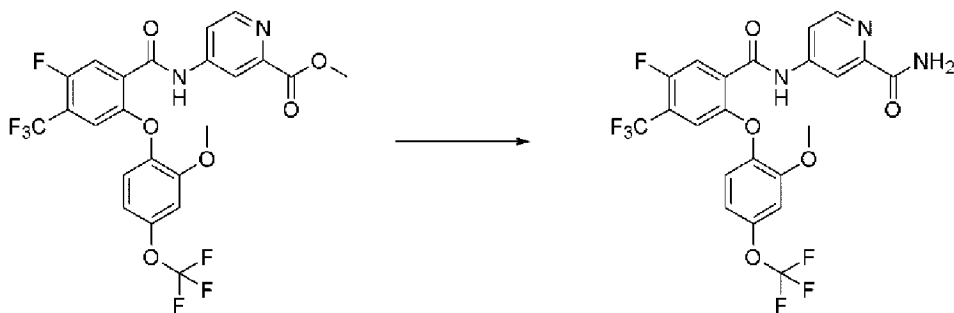
[00970] К раствору 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (200 мг, 0,885 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (7 мкл, 0,1 ммоль) и оксалилхлорид (265 мкл, 3,04 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в дихлорметане (3 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (185 мг, 1,22 ммоль), затем триэтиламин (652 мкл, 4,68 ммоль), и полученную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (217 мг, 68%). ESI-MS m/z рассчитано 360,05, обнаружено 361,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 0,78 минуты (цикл 1,5 минуты).

[00971] Стадия 2. Метил 4-[[5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[00972] Метил 4-[[2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат (215 мг, 0,597 ммоль), Cs₂CO₃ (292 мг, 0,896 ммоль) и 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (149 мг, 0,716 ммоль) нагревали в ацетонитриле (5 мл) при 75°C в атмосфере N₂ в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат (143 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 548,08, обнаружено 549,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,02 минуты (цикл 1,5 минуты).

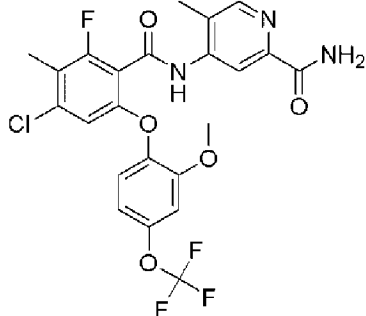
[00973] Стадия 3. 4-[[5-Фтор-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (75)



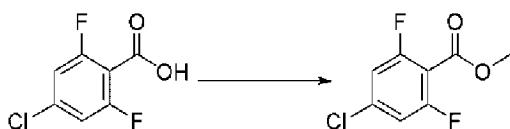
[00974] Раствор метил 4-[[5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (143 мг, 0,2608 ммоль) в аммиаке (4 мл 7 М в метаноле, 28 ммоль) перемешивали в течение 16 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали с получением 4-[[5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамида (106 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,55 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,71-7,55 (м, 1H), 7,32-7,08 (м, 3H), 6,97 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H) ppm.

Пример 43

4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метил-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксаимид (211)



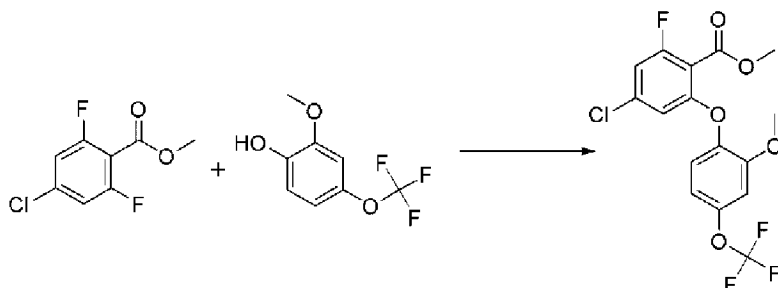
[00975] Стадия 1. Метил 4-хлор-2,6-дифторбензоат



[00976] Метилйодид (1,3 мл, 20,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 4-хлор-2,6-дифторбензойной кислоты (4,0 г, 20,8 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,4 г, 10,44 ммоль) в DMF (40 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16,5 часов. Реакционную смесь добавляли в воду (150 мл) при перемешивании, и полученный осадок фильтровали и сушили с получением метил 4-хлор-2,6-дифторбензоата (3,7 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-

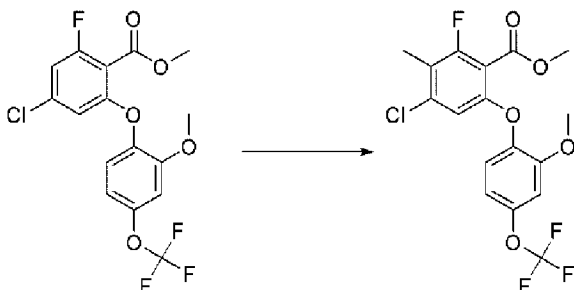
d6) δ 7,59-7,58 (м, 1H), 7,56-7,55 (м, 1H), 3,90 (с, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -109,07 ppm.

[00977] Стадия 2. Метил 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат



[00978] Смесь Cs_2CO_3 (690 мг, 2,12 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (305 мг, 1,47 ммоль) и метил 4-хлор-2,6-дифторбензоата (288 мг, 1,39 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22,5 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (3x) и концентрированным солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (468 мг, 85%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 394,02, обнаружено 395,1 ($\text{M}+1$); время удерживания (метод F): 1,13 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,12-7,09 (м, 1H), 6,89-6,85 (м, 3H), 6,47 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,83 (с, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -58,01, -111,00 ppm.

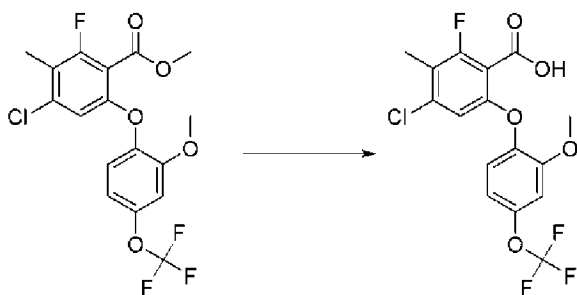
[00979] Стадия 3. метил 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензоат



[00980] н-Бутиллитий (565 мкл 2,5 М, 1,412 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору диизопропиламина (185 мкл, 1,320 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C , и реакционную смесь подогрели до 0°C и перемешивали в течение 20 минут. Образовавшийся диизопропиламид лития добавляли по каплям к раствору метил 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (465 мг, 1,18 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут, затем добавляли метилйодид (110 мкл, 1,77 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем подогрели до комнатной температуры. Реакцию

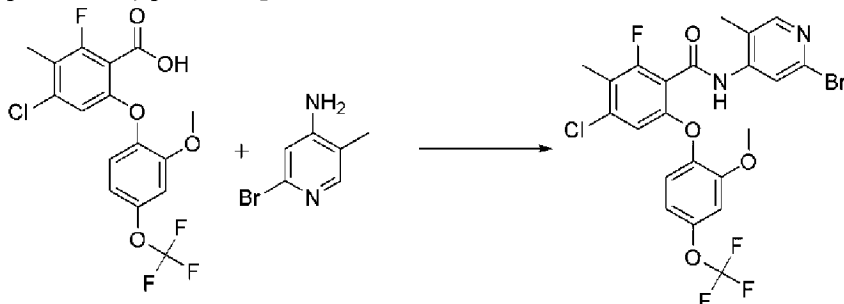
останавливали путем добавления воды, и смесь экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-метилбензоата (393 мг, 82%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 408,04, обнаружено 409,1 ($M+1$); время удерживания (метод F): 1,17 минуты (цикл 1,5 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,06 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,87-6,82 (м, 2H), 6,55 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,28 (д, $J=2,4$ Гц, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -58,03, -112,16 ppm.

[00981] Стадия 4. 4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-метилбензойная кислота



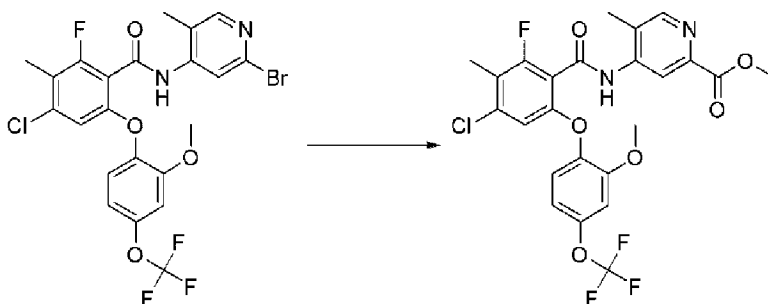
[00982] К суспензии метил 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензоата (390 мг, 0,954 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли NaOH (380 мг, 9,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов, затем температуру повышали до $50^\circ C$ в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью 1M HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (3х), и объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-метилбензойной кислоты (363 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 394,02, обнаружено 393,1 ($M-1$); время удерживания (метод F): 0,74 минуты (цикл 1,5 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20-7,17 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 2H), 6,58 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,30 (д, $J=2,5$ Гц, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -58,00, -109,07 ppm.

[00983] Стадия 5. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензамид



[00984] К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензойной кислоты (280 мг, 0,709 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (5 мкл, 0,06 ммоль) и оксалилхлорид (190 мкл, 2,18 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3,5 часов, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амина (160 мг, 0,855 ммоль) и ТЕА (500 мкл, 3,59 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Полученную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-метилбензамид (150 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 561,99, обнаружено 565,1 (M+1)+; 563,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,13 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,51 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,32 (д, J=2,5 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H) ppm. ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃) δ -57,97, -110,38 ppm.

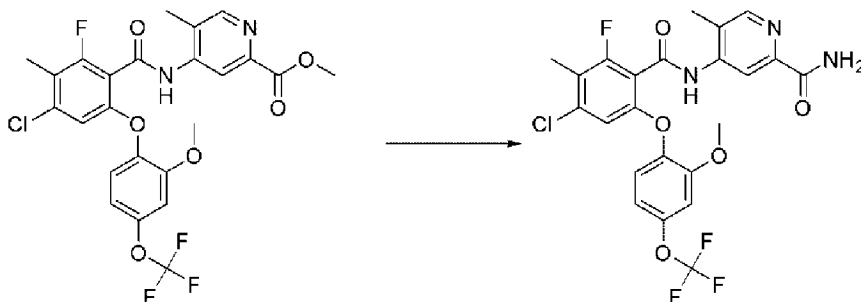
[00985] Стадия 6. Метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метил-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[00986] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензамид (149 мг, 0,264 ммоль) растворяли в метаноле (8 мл) и добавляли триэтиламин (75 мкл, 0,54 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (45 мг, 0,055 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 75°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Целит промывали метанолом, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (105 мг, 73%) в виде красного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 542,09, обнаружено 543,3 (M+1)+; 541,2 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,02 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,08 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,20

(д, J=8,6 Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,33 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (471 МГц, CDCl_3) δ -57,98, -110,38 ppm.

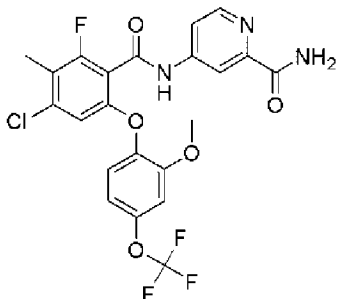
[00987] Стадия 7. 4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-метилбензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (211)



[00988] Смесь метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (105 мг, 0,193 ммоль) и аммиака (3 мл 7 М в метаноле, 21,00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли дополнительную порцию 7М аммиак (3 мл 7 М в метаноле, 21,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 23,5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) и затем очистка методом HPLC (0-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) и лиофилизация продуктовых фракций давали 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (22 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 527,09, обнаружено 528,2 (M+1)+; 526,2 (M-1)-; время удерживания (метод C): 3,53 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 8,04-8,03 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,02-7,00 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,28 (с, 6H) ppm. ^{19}F ЯМР (471 МГц, DMSO-d_6) δ -56,86, -114,46 ppm.

Пример 44

4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-метилбензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (201)

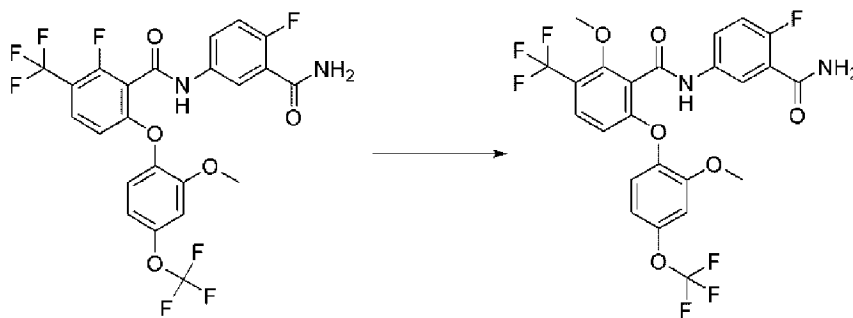


[00989] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 43, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 5). Выход требуемого продукта после очистки составлял 20 мг (19%). ESI-MS m/z рассчитано 513,07, обнаружено 513,9 (M+1)+; 511,7 (M-1)-; время

удерживания (метод E): 3,32 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,25 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,27 (д, J=2,0 Гц, 3H) ppm; ^{19}F ЯМР (471 МГц, DMSO-d6) δ -56,89, -114,33 ppm.

Пример 45

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (92)

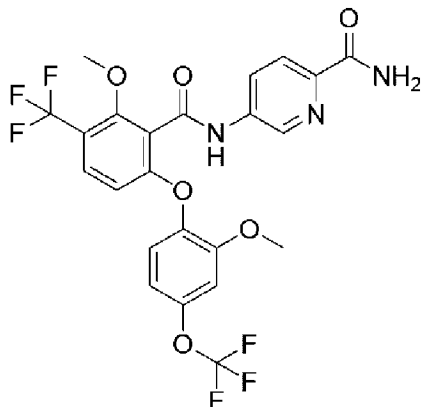


[00990]

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (Пример 2, 54 мг, 0,098 ммоль) и метоксид натрия (1 мл 0,5 М в метаноле, 0,5 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/вода) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (27 мг, 49%). ESI-MS m/z рассчитано 562,10, обнаружено 563,0 (M+1)+; время удерживания (метод B): 1,82 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,88 (с, 1H), 8,03 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,71 (д, J=17,3 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,38-7,19 (м, 3H), 7,08-6,98 (м, 1H), 6,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,80 (с, 3H) ppm.

Пример 46

5-[[2-Метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (202)

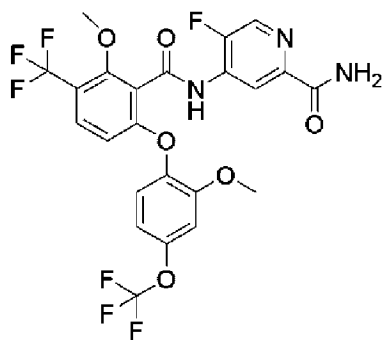


[00991] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 45, из соединения 193. Выход требуемого продукта после очистки методом HPLC составлял 22

мг (36%). ESI-MS m/z рассчитано 545,10, обнаружено 546,1 (M+1)+;544,0 (M-1)-; время удерживания: 3,29 минуты (метод E). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,31 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,01-7,97 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 47

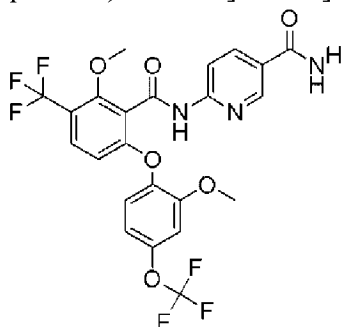
5-Фтор-4-(2-метокси-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси)-3-(трифторметил)бензамидо)пиколинамид (128)



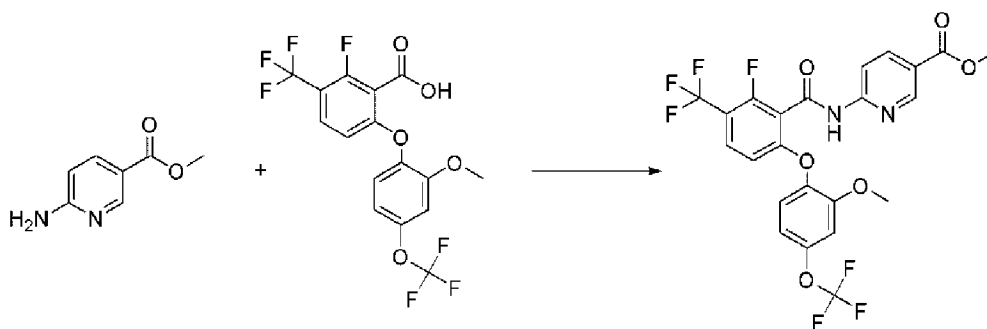
[00992] Соединение 128 получали методом, описанным выше в примере 33.

Пример 48

6-[[2-Метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксамид (205)



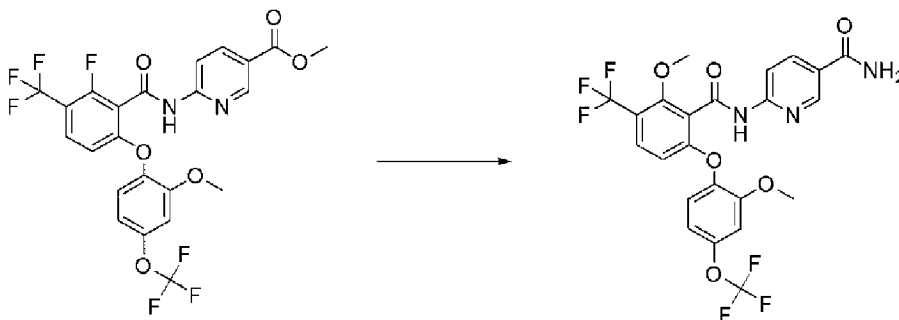
[00993] Стадия 1. Метил 6-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксилат



[00994] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (100 мг, 0,241 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) и оксалилхлорид (70

мкл, 0,8024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Продукт растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли по каплям к раствору метил 6-аминопиридин-3-карбоксилата (33 мг, 0,22 ммоль) и ТЕА (210 мкл, 1,507 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 6-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксилата (15 мг, 11%) в виде желтовато-белого воскообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 548,08, обнаружено 549,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,11 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (с, 1H), 8,87 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,52-8,45 (м, 1H), 8,37 (ддд, J=8,3, 4,8, 2,3 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 1H), 7,41 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,24-7,09 (м, 1H), 6,96-6,86 (м, 3H), 6,88-6,81 (м, 2H), 6,58 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,36 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 1,38-1,21 (м, 3H) ppm.

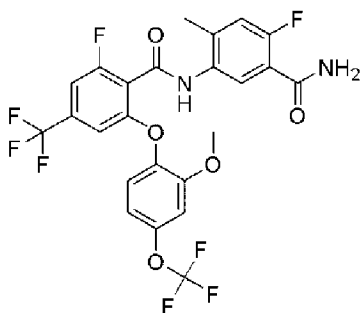
[00995] Стадия 2. 6-[[2-Метокси-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксамид (205)



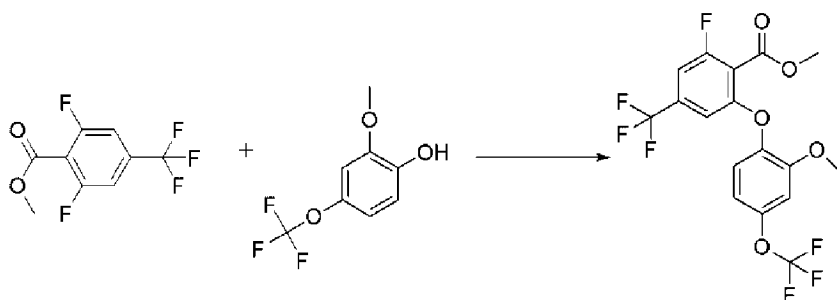
[00996] Метил 6-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксилат (15 мг, 0,027 ммоль) растворяли в аммиаке (2 мл 7 М в метаноле, 14 ммоль) в герметизированной пробирке и перемешивали при 45°C в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество аммиака (1 мл 7 М в метаноле, 7 ммоль), и смесь нагревали в течение еще 48 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 6-[[2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-3-карбоксамид (0,4 мг, 2%). ESI-MS m/z рассчитано 545,10, обнаружено 545,96 (M+1)⁺; 543,96 (M-1)⁻; время удерживания (метод E): 3,24 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (с, 1H), 8,49-8,24 (м, 2H), 7,62 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,95 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (с, 3H) ppm.

Пример 49

2-Фтор-5-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метилбензамид (139)

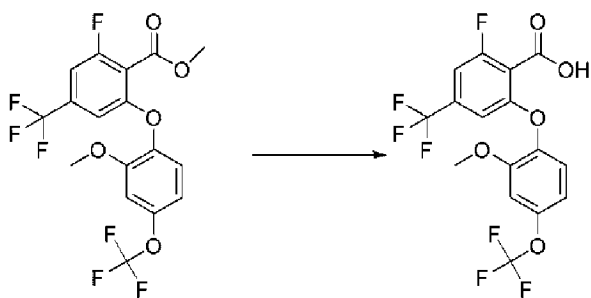


[00997] Стадия 1. Метил 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоат



[00998] К раствору метил 2,6-дифтор-4-(трифторметил)-бензоата (1,173 г, 4,885 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (1,017 г, 4,886 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,816 г, 14,78 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и слои разделяли. Органический слой промывали дополнительным количеством раствора хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала метил 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоат (2,168 г, 104%), содержащий, согласно данным ЯМР, 0,3 эквивалента DMF. ESI-MS m/z рассчитано 428,05, обнаружено 429,0 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод F): 1,14 минуты (цикл 1,5 минуты).

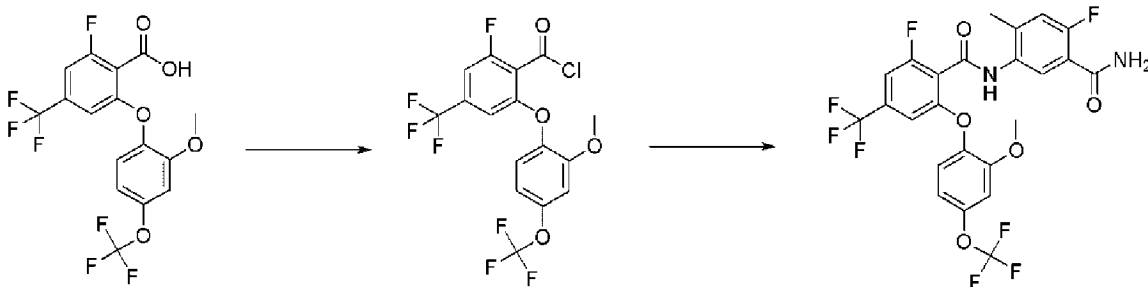
[00999] Стадия 2. 2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензойная кислота



[001000] В колбу, загруженную метил 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоатом (5,71 г, 13,3 ммоль) в THF (60 мл), добавляли водный раствор NaOH (58 мл 2 М, 116 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Растворитель испаряли, и остаток охлаждали до 0°C, подкисляли с помощью 2 М HCl и экстрагировали дихлорметаном (3х). Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (5,3 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 414,03, обнаружено 412,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,73 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,12-7,08 (м, 1H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 3,73 (с, 3H) ppm. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -58,44, -63,89, -108,83 (д, J=9,0 Гц) ppm.

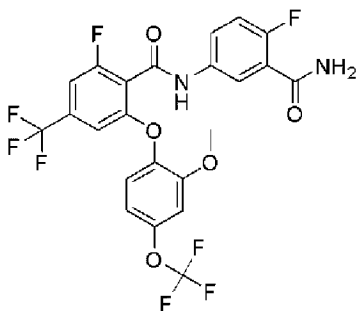
[001001] Стадия 3. 2-Фтор-5-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метил-бензамид (139)



[001002] К раствору 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (100 мг, 0,227 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли DMF (12 мкл, 0,16 ммоль), затем осторожно добавляли оксалилхлорид (36 мкл, 0,41 ммоль). Через 5 минут ледяную баню удаляли, и реакционную смесь подогревали до комнатной температуры в течение 40 минут. Раствор концентрировали под вакуумом и отгоняли в виде азеотропной смеси с дихлорметаном (2х) с получением 2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензоил-хлорида. Остаток растворяли в THF (1,8 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли DIEA (123 мкл, 0,706 ммоль), затем 5-амино-2-фтор-4-метилбензамид (полученный, как описано в синтезе 4, 40 мг, 0,24 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Очистка методом HPLC (0-100% ацетонитрил/0,1% NH₃ в воде) с последующей лиофилизацией продуктовых фракций давала 2-фтор-5-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-4-метилбензамид (45 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 564,09, обнаружено 565,0 (M+1)+; время удерживания (метод E): 3,37 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,05 (ddd, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,82 (1H, s), 3,83 (с, 3H), 2,27 (с, 3H) ppm. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -57,34, -62,02, -112,85 (д, J=8,6 Гц), -116,80 (тд, J=9,7, 8,5, 4,6 Гц) ppm.

Пример 50

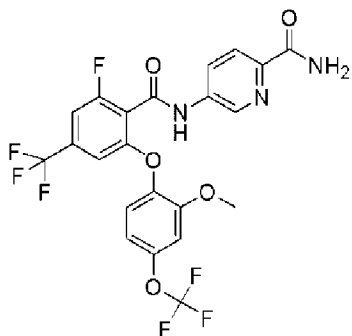
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (140)



[001003] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 49, из 2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензоилхлорида и 5-амино-2-фторбензамида. Выход требуемого продукта после очистки методом HPLC составлял (70 мг, 56%). ESI-MS m/z рассчитано 550,08, обнаружено 551,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,35 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,00 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 7,24 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,03 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -57,35, -62,04, -112,69 (д, $J=8,6$ Гц), -119,00 (д, $J=3,0$ Гц) ppm.

Пример 51

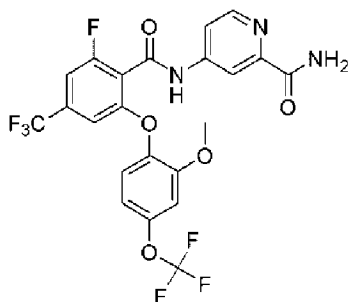
5-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (187)



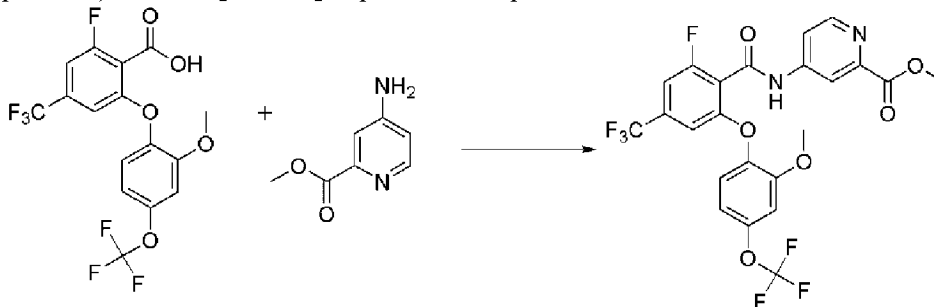
[001004] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 49, из 2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензоилхлорида и 5-амино-пиридин-2-карбоксамида. Выход требуемого продукта после очистки методом HPLC составлял (30 мг, 23%). ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,0 ($M+1$)+; 531,8 ($M-1$)-; время удерживания (метод E): 3,28 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,33 (с, 1H), 8,85 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,10-8,00 (м, 2H), 7,69 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,33 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06-6,98 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,30 (с, 17H) ppm.

Пример 52

4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (163)

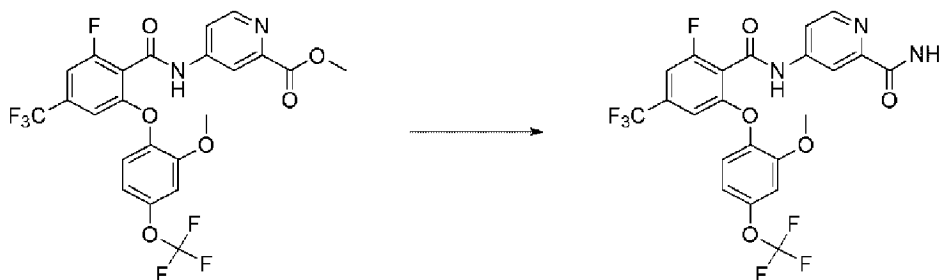


[001005] Стадия 1. Метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001006] К раствору 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (200 мг, 0,483 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (4 мкл, 0,05 ммоль) и оксалилхлорид (145 мкл, 1,66 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в дихлорметане (3,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (95 мг, 0,62 ммоль), затем триэтиламин (360 мкл, 2,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подогрели до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (30-70% этилацетат/петролейный эфир) дала метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат (129 мг, 49%). ESI-MS m/z рассчитано 548,08, обнаружено 549,0 (M+1)⁺; время удерживания: 1,04 минуты (цикл 1,5 минуты).

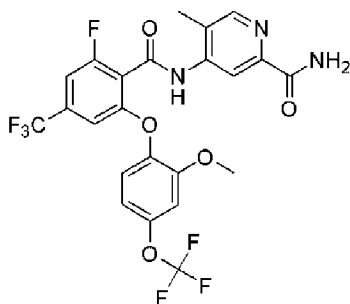
[001007] Стадия 2. 4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (163)



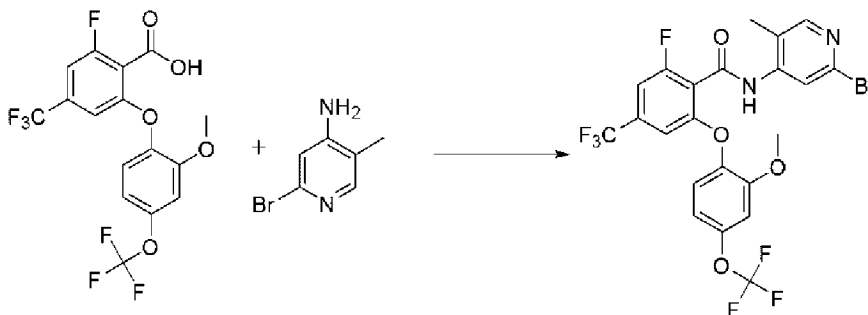
[001008] Раствор метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (129 мг, 0,235 ммоль) в аммиаке (3,8 мл 7 М в метаноле, 26,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (44 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,42 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,41 (с, 1H), 8,68-8,48 (м, 1H), 8,31 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,86 (д, J=1,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 53

4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (153)



[001009] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид



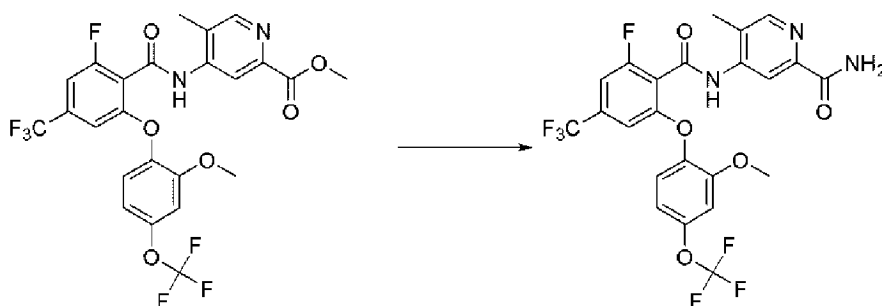
[001010] К раствору 2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (1,80 г, 4,35 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли по каплям DMF (36 мкл, 0,47 ммоль) и оксалилхлорид (1,30 мл, 14,9 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в дихлорметане (25 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (1,10 г, 5,88 ммоль), затем триэтиламин (3,2 мл, 23 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подогрели до температуры окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамида (618 мг, 24%). ESI-MS m/z рассчитано 582,00, обнаружено 585,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,15 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001011] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилат

[001012] К раствору N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамида (618 мг, 1,06 ммоль) в метаноле (11 мл) и триэтиламине (337 мкл, 2,42 ммоль) добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (180 мг, 0,2204 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь затем нагревали при 75°C в атмосфере монооксида углерода в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (30-80% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (346 мг, 58%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 562,10, обнаружено 563,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,05 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001013] Стадия 3. 4-[[2-Фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамида (153)

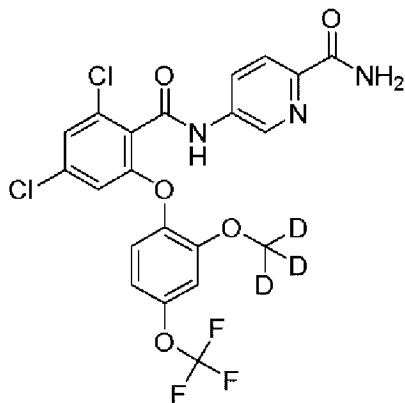


[001014] Смесь метил 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (28,5 мг, 0,051 ммоль) и аммиака (1,4 мл 4 М в метаноле, 5,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамида (5 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 547,10, обнаружено 548,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,45 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,55 (с, 1H), 8,48 (с, 2H), 8,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,79-7,55 (м, 2H), 7,45-7,22 (м, 2H), 7,05 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,31 (с, 3H) ppm.

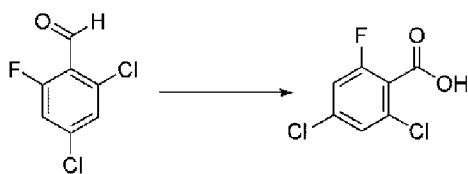
Пример 54

5-[[2,4-Дихлор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-

фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (183)

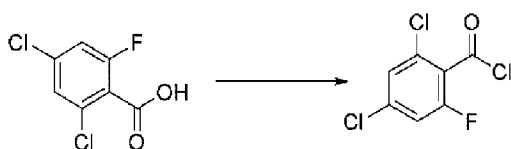


[001015] Стадия 1. 2,4-Дихлор-6-фторбензойная кислота



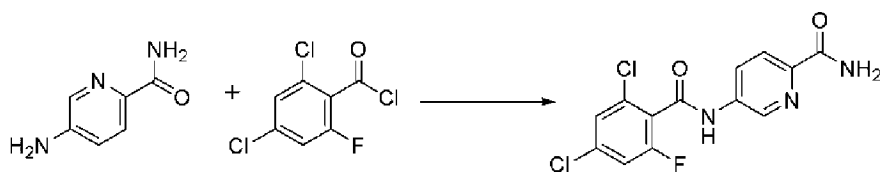
[001016] К раствору 2,4-дихлор-6-фторбензальдегида (1,0 г, 5,2 ммоль), 2-метил-2-бутена (1,8 г, 2,7 мл, 26 ммоль) и гидрата дигидрофосфата натрия (2,14 г, 15,5 ммоль) в смеси трет-БуОН (5,0 мл)/ацетонитрил (3,25 мл)/вода (5,0 мл) при 0°C добавляли хлорит натрия (1,41 г, 15,5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при этой температуре в течение 1 часа, затем подкисляли с помощью 1 М HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали 1 М HCl и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Затем твердое вещество растирали со смесью 20% диэтиловый эфир/гексан, фильтровали и промывали дополнительным количеством смеси 20% диэтиловый эфир/гексан с получением 2,4-дихлор-6-фторбензойной кислоты (700 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,29 (уш.с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H) ppm.

[001017] Стадия 2. 2,4-Дихлор-6-фторбензоилхлорид



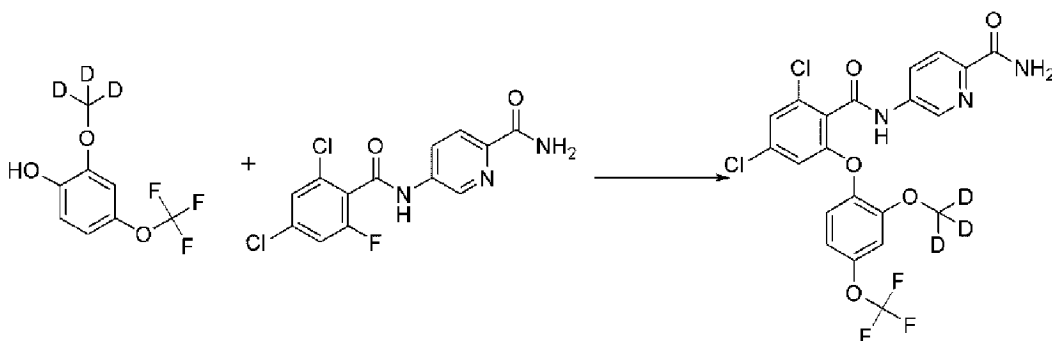
[001018] К раствору 2,4-дихлор-6-фторбензойной кислоты (5,1 г, 24,4 ммоль) и DMF (173 мкл, 2,23 ммоль) в дихлорметане (51 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (10,2 мл, 117 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере N₂. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Растворитель испаряли под вакуумом с получением 2,4-дихлор-6-фтор-бензоилхлорида.

[001019] Стадия 3. 5-[(2,4-Дихлор-6-фтор-ензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамид



[001020] К раствору 2,4-дихлор-6-фторбензоилхлорида (2,5 г, 11,0 ммоль) и DIEA (4,8 мл, 27 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (25 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 5-аминопиридин-2-карбоксамид (1,51 г, 11,0 ммоль) в дихлорметане (12,5 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), и полученную суспензию фильтровали с получением 5-[(2,4-дихлор-6-фторбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид (1,2 г, 33%). ESI-MS m/z рассчитано 326,99, обнаружено 328,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,16 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,34 (с, 1H), 8,88-8,82 (м, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,12-8,01 (м, 2H), 7,76 (дкв, J=4,2, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H) ppm.

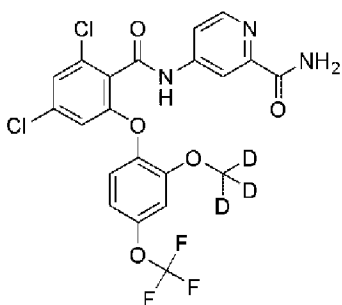
[001021] Стадия 4. 5-[[2,4-Дихлор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (183)



[001022] К раствору 5-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамид (44 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (28 мг, 0,13 ммоль), затем K₂CO₃ (56 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), фильтровали и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) с получением 5-[[2,4-дихлор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (41 мг, 58%). ESI-MS m/z рассчитано 518,05, обнаружено 518,9 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,83 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,23 (с, 1H), 8,86 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,13-7,99 (м, 2H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,00 (м, 1H) 6,76 (д, J=1,8 Гц, 1H) ppm.

Пример 55

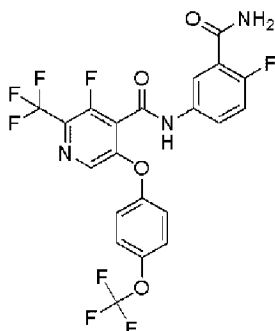
4-[[2,4-Дихлор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (179)



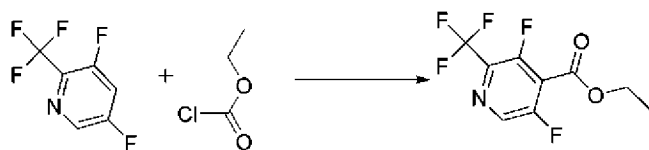
[001023] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 54, из 4-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид и 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенола. Выход требуемого продукта после очистки методом HPLC составлял 10 мг (13%). ESI-MS m/z рассчитано 518,04, обнаружено 518,9 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,6 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,31 (с, 1H), 8,54 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,01 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=1,8$ Гц, 1H) ppm.

Пример 56

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-фтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (62)



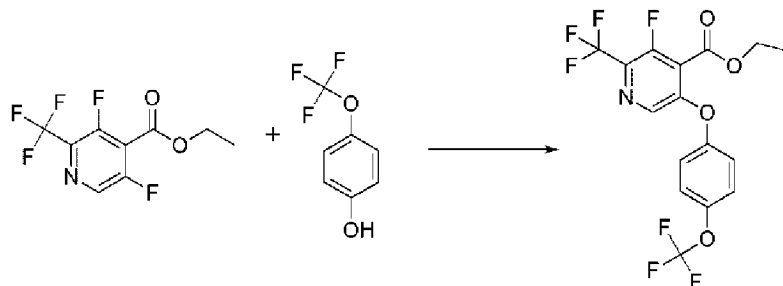
[001024] Стадия 1. Этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат



[001025] Раствор 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридина (9,0 г, 49 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали диизопропиламидом лития (27 мл 2 М в смеси этилбензол/THF/гептан, 54,00 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -65°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 минут, затем добавляли по каплям хлорэтилформиат (6,1 мл, 63,8 ммоль) в течение 10 минут, поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже -65°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем подогревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли и

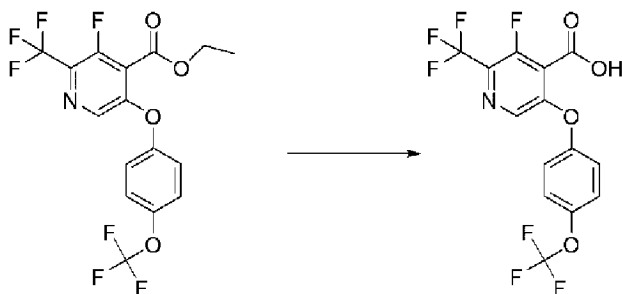
промывали водой и концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/петролейный эфир) давала этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (7,4 г, 59%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 4,46 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) ppm.

[001026] Стадия 2. Этил 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат



[001027] Загруженные в колбу этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (1,87 г, 7,33 ммоль) и 4-(трифторметокси)фенол (950 мкл, 7,33 ммоль) в DMA (20 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали одной порцией Cs_2CO_3 (4,78 г, 14,7 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала этил 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (2,22 г, 73%) ESI-MS m/z рассчитано 413,05, обнаружено 414,2 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 2,16 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 4,31 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) ppm.

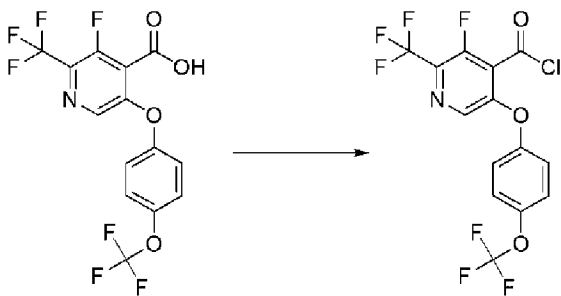
[001028] Стадия 3. 3-Фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновая кислота



[001029] К раствору этил 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилата (2,22 г, 5,37 ммоль) в THF (22 мл) добавляли водный раствор NaOH (20 мл 3 М, 60 ммоль), затем твердый NaOH (500 мг, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем

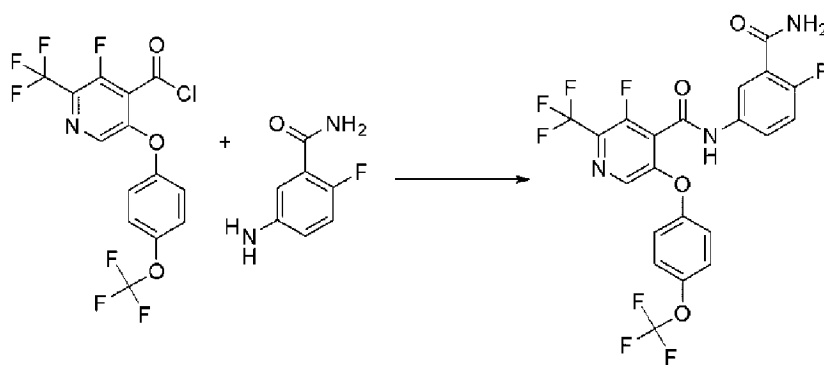
охлаждали до 0°C и медленно подкисляли с помощью 6 М НСl. Полученный осадок фильтровали и промывали водой. Водный фильтрат экстрагировали дихлорметаном и объединяли с осадком. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (1,97 г, 95%) ESI-MS m/z рассчитано 385,02, обнаружено 386,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,73 минуты (цикл 3 минуты).

[001030] Стадия 4. 3-Фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонилхлорид



[001031] К раствору 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,519 ммоль) и DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (70 мкл, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил- хлорида.

[001032] Стадия 5. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (62)

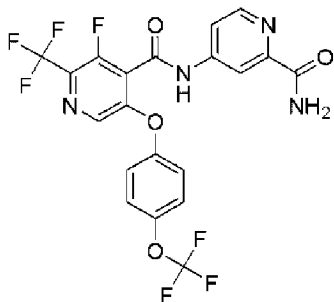


[001033] Раствор 5-амино-2-фторбензамида (78 мг, 0,51 ммоль) и DIEA (250 мкл, 1,44 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C обрабатывали с помощью раствора 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонилхлорида (200 мг, 0,496 ммоль) в смеси THF (3 мл)/дихлорметан (2 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали с помощью 1 М НСl (2x), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под

вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-80% этилацетат/гексаны) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (68 мг, 26%). ESI-MS m/z рассчитано 521,06, обнаружено 522,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,74 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,18 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,90 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 3H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,30 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H) ppm.

Пример 57

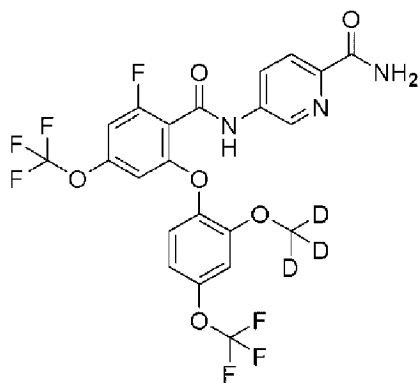
N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (61)



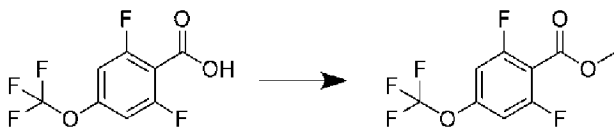
[001034] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 56, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 5). Выход требуемого продукта после очистки составлял 76 мг (30%). ESI-MS m/z рассчитано 504,07, обнаружено 505,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,74 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,59 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H) ppm.

Пример 58

5-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (173)

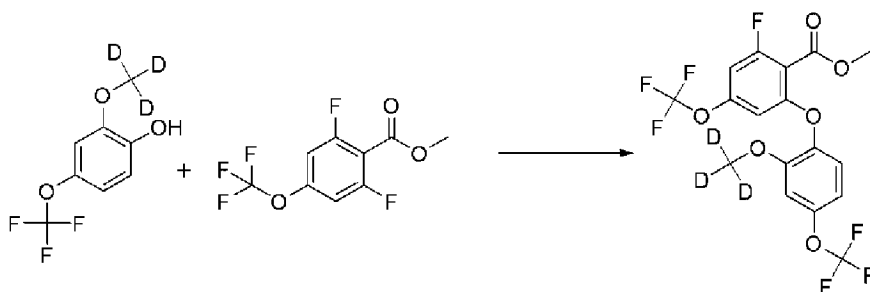


[001035] Стадия 1. Метил 2,6-дифтор-4-(трифторметокси)-бензоат



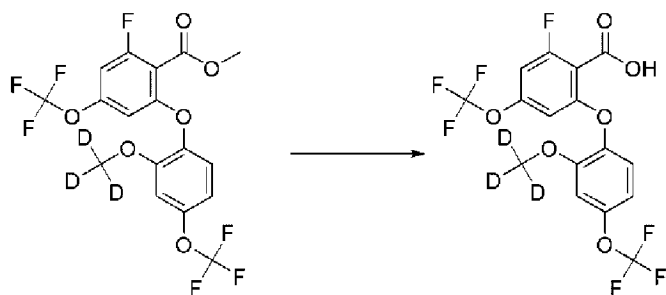
[001036] Серную кислоту (300 мкл, 5,63 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дифтор-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (677 мг, 2,80 ммоль) в метаноле (6,5 мл), и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 14 часов. Добавляли к реакционной смеси дополнительное количество серной кислоты (300 мкл, 5,628 ммоль) и перемешивали при 65°C в течение еще 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и осторожно концентрировали под вакуумом при низкой температуре (внимание: продукт является летучим) с получением метил 2,6-дифтор-4-(трифторметокси)бензоата (580 мг, 81%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56-7,45 (м, 2H), 3,91 (с, 3H) ppm.

[001037] Стадия 2. Метил 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоат



[001038] Метил 2,6-дифтор-4-(трифторметокси)бензоат (550 мг, 2,15 ммоль), 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (461 мг, 2,18 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,38 г, 7,29 ммоль) в DMF (7 мл) перемешивали при 75°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) давала метил 2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоат (700 мг, 73%) в виде бесцветной вязкой жидкости. ESI-MS m/z рассчитано 447,06, обнаружено 448,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод C): 3,06 минуты (цикл 5 минут).

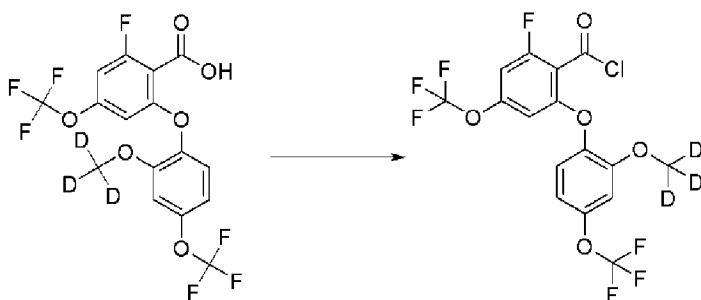
[001039] Стадия 3. 2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензойная кислота



[001040] Раствор метил 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоата (660 мг, 1,48 ммоль) в метаноле

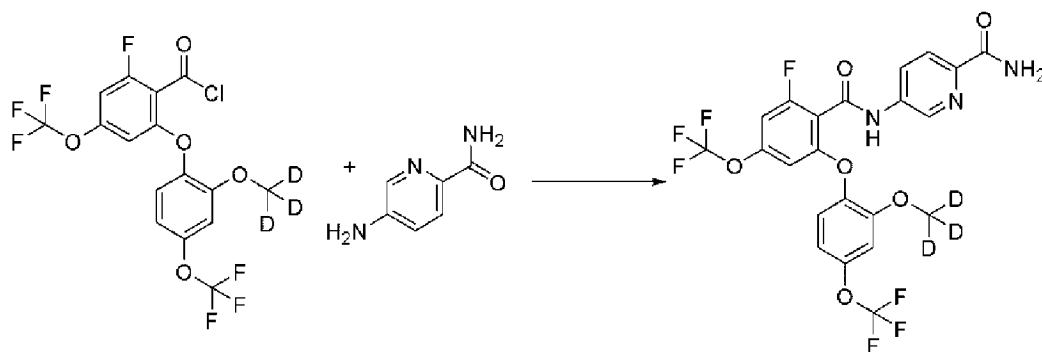
(6 мл) обрабатывали водным раствором NaOH (6 мл 1 М, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество водного раствора NaOH (4,5 мл 1 М, 4,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4,5 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH~1 с помощью 12 М HCl, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (592 мг, 92%) в виде вязкой желтой жидкости. ESI-MS m/z рассчитано 433,05, обнаружено 434,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,71 минуты (цикл 1 минута).

[001041] Стадия 4. 2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоилхлорид



[001042] К раствору 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (200 мг, 0,462 ммоль) и DMF (20 мкл, 0,26 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (300 мкл, 3,44 ммоль) в атмосфере N₂. Через 10 минут ледяную баню удаляли, и реакционную смесь подогревали до комнатной температуры в течение 20 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта пиперидина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил-хлорида.

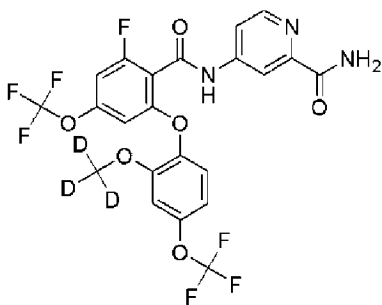
[001043] Стадия 5. 5-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (173)



[001044] К перемешиваемой суспензии 5-аминопиридин-2-карбоксамида (47 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и DIEA (80 мкл, 0,46 ммоль) при 0°C добавляли по каплям холодную суспензию 2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметокси)бензоилхлорида (104 мг, 0,230 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Через 10 минут удаляли ледяную баню, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (24 мг, 19%). ESI-MS m/z рассчитано 552,10, обнаружено 552,9 ($M+1$)+; время удерживания (метод C): 2,57 минуты. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,26 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,26 (дд, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 8,07-7,95 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,43-7,25 (м, 2H), 7,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,08-6,93 (м, 1H), 6,56 (с, 1H) ppm.

Пример 59

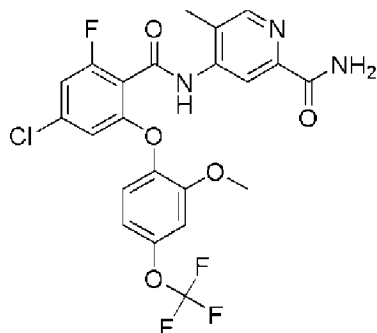
4-[[2-Фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (172)



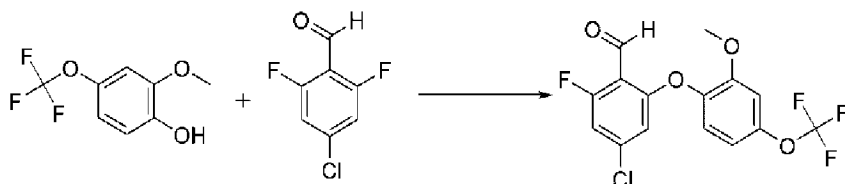
[001045] В колбу загружали 2-фтор-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензойную кислоту (полученную, как описано в примере 58, 100 мг, 0,231 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметил]амино]-пиридин-2-карбоксамида (полученный, как описано в синтезе 1, 81 мг, 0,25 ммоль) и трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (8,5 мг, 0,024 ммоль) в 2-пропаноле (1,5 мл) и нагревали при 80°C на воздухе в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и 1 M HCl. Два слоя разделяли, и водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (40 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 552,10, обнаружено 553,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод C): 2,56 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,54 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,48-7,27 (м, 2H), 7,21 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,08-6,93 (м, 1H), 6,56 (с, 1H) ppm.

Пример 60

4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (130)

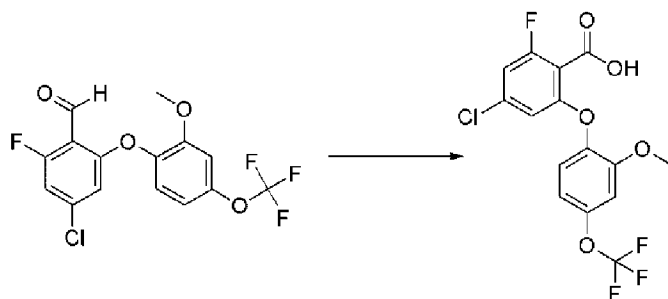


[001046] Стадия 1. 4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегид



[001047] 2-Метокси-4-(трифторметокси)фенол (2,3 г, 11,1 ммоль), Cs₂CO₃ (4,8 г, 14,7 ммоль) и 4-хлор-2,6-дифтор-бензальдегид (2,0 г, 11,3 ммоль) смешивали в DMF (12 мл) и перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегида (3,4 г, 84%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 364,01, обнаружено 365,1 (M+1)+; время удерживания (метод F): 1,08 минуты (цикл 1,5 минуты).

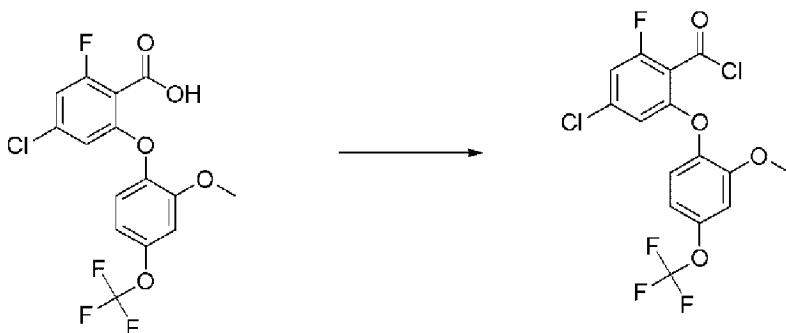
[001048] Стадия 2. 4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001049] Суспензию 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегида (3,40 г, 9,32 ммоль) и гидрата дигидрофосфата натрия (1,3 г, 10,8 ммоль) в смеси третбутиловый спирт (20 мл)/ вода (10 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором 2-метил-2-бутена (14 мл 2 М в THF, 28 ммоль), затем порциями добавляли хлорит натрия (1,3 г, 11,50 ммоль) в течение 30 минут. Смесь подогрели до

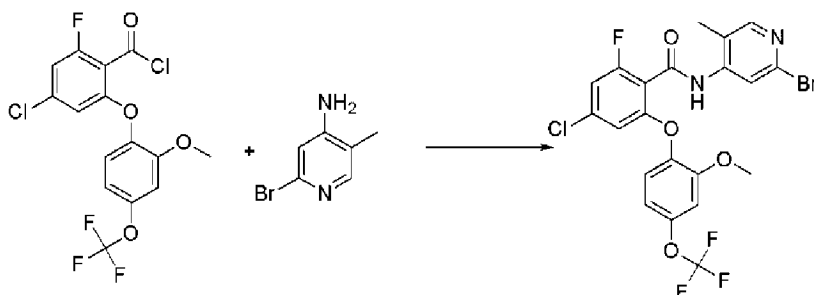
комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 1-2 с помощью 2 М HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили (картридж для разделения фаз) и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (3,82 г, 108%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 380,01, обнаружено 379,1 (M-1); время удерживания (метод F): 0,71 минуты (1,5 минут).

[001050] Стадия 3. 4-Хлор-2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)бензоилхлорид



[001051] К охлаждаемому льдом раствору 4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (1,5 г, 3,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли DMF (33 мкл, 0,43 ммоль) и оксалилхлорид (1,1 мл, 12,6 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси)бензоилхлорида.

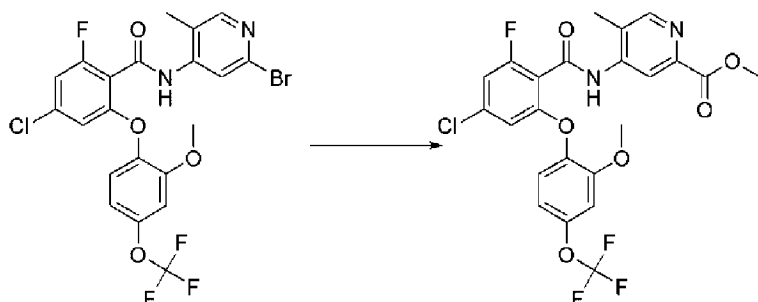
[001052] Стадия 4. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид



[001053] К раствору 4-хлор-2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)бензоилхлорида (3,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (900 мг, 4,81 ммоль) и триэтиламин (2,7 мл, 19 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-20% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензамид

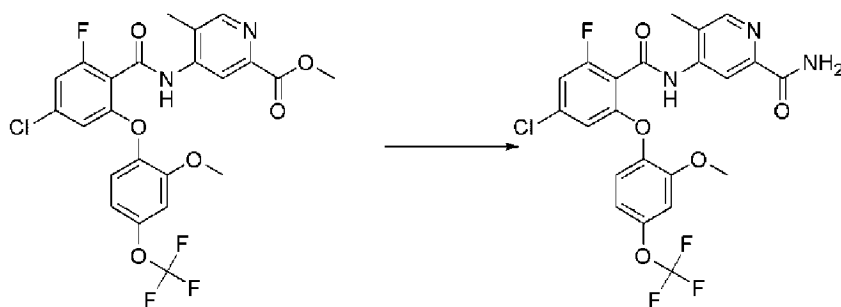
(742 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 547,98, обнаружено 551,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,13 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001054] Стадия 5. Метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001055] К раствору N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамида (742 мг, 1,35 ммоль) в метаноле (13 мл) и триэтиламине (430 мкл, 3,09 ммоль) добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (229 мг, 0,280 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 75°C в атмосфере монооксида углерода в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Целит промывали метанолом, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (30-80% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (593 мг, 83%) в виде бледно-желтого прозрачного масла. ESI-MS m/z рассчитано 528,07, обнаружено 529,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,03 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001056] Стадия 6. 4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксаимид (130)

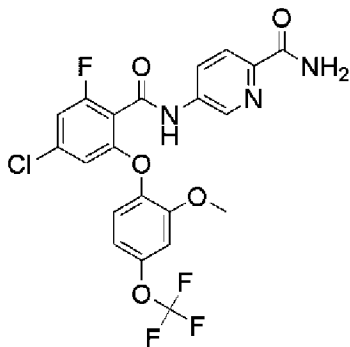


[001057] Смесь метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилата (35 мг, 0,07 ммоль) и аммиака (1,83 мл 7 М в метаноле, 12,81 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли акцептор SPM32 на основе диоксида кремния и металла (150 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксаимид (6,8 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 513,07, обнаружено 514,0

(M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,37 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 8,04 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,35 (дд, J=29,9, 8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12-6,95 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,29 (с, 3H) ppm.

Пример 61

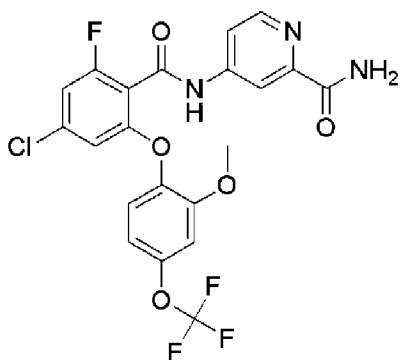
5-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (185)



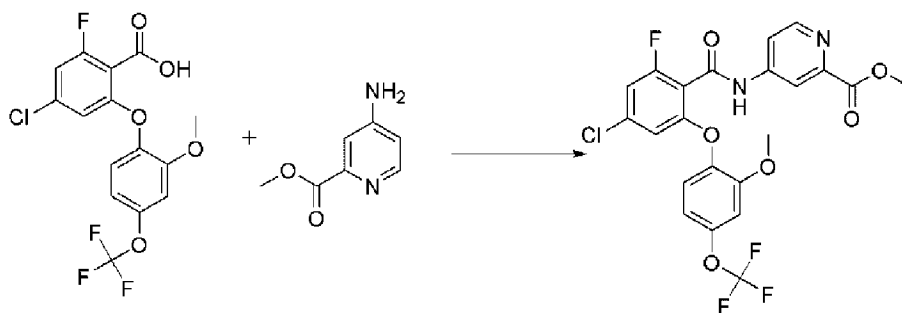
[001058] Это соединение получали таким же методом, как N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]бензамид (пример 60, стадия 4), за исключением того, что использовали 5-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 65 мг (45%). ESI-MS m/z рассчитано 499,06, обнаружено 499,9 (M+1)⁺; 497,9 (M-1)⁻; время удерживания (метод E): 3,15 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,20 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,06-7,97 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,39 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,64 (т, J=1,5 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm.

Пример 62

4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (170)

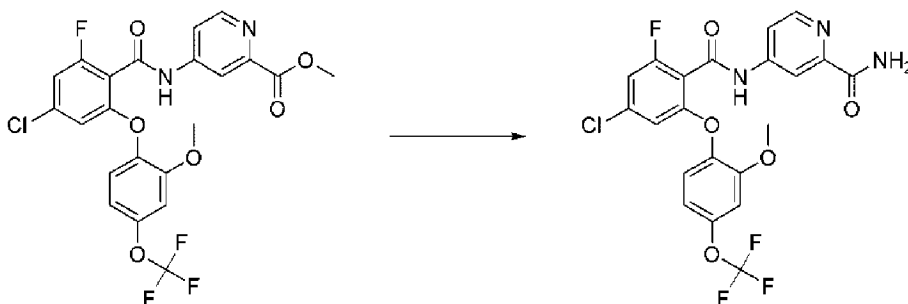


[001059] Стадия 1. Метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001060] Это соединение получали таким же методом, как N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]бензамид (пример 60, стадия 4), за исключением того, что использовали метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 280 мг (69%). ESI-MS m/z рассчитано 514,06, обнаружено 515,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,01 минуты (цикл 1,5 минуты).

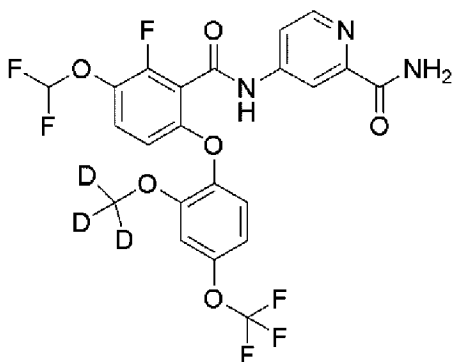
[001061] Стадия 2. 4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (170)



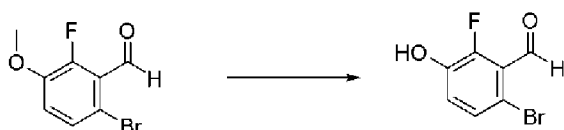
[001062] Метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (270 мг, 0,525 ммоль) перемешивали в аммиаке (8,4 мл 7 М в метаноле, 58,8 ммоль) в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с этилацетатом и эфиром с получением 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (212 мг, 78%). ESI-MS m/z рассчитано 499,06, обнаружено 500,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,32 минуты (цикл 5 минут). 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,30 (с, 1H), 8,64-8,48 (м, 1H), 8,30 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,49-7,15 (м, 3H), 7,01 (ддд, $J=8,7, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,64 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

Пример 63

4-[[3-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (155)

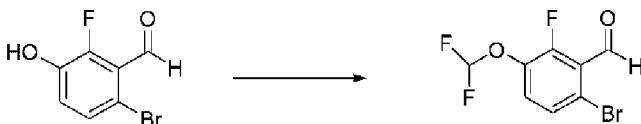


[001063] Стадия 1. 6-Бром-2-фтор-3-гидроксибензальдегид



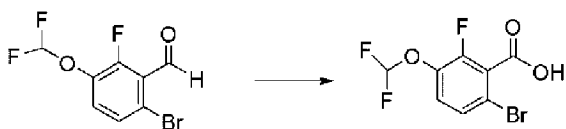
[001064] Раствор 6-бром-2-фтор-3-метоксибензальдегида (2,0 г, 8,6 ммоль) в дихлорметане (45 мл) в атмосфере N₂ из баллона охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям трибромид бора (10 мл 1 М, 10 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0°C, и избыток трибромида бора гасили насыщенным раствором NaHCO₃. Добавляли воду, и раствор экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-2-фтор-3-гидроксибензальдегида (1,26 г, 67%). ESI-MS m/z рассчитано 217,94, обнаружено 220,9 (M+2)⁺; время удерживания (метод А): 0,41 минуты (цикл 1 минута).

[001065] Стадия 2. 6-Бром-3-(дифторметокси)-2-фтор-бензальдегид



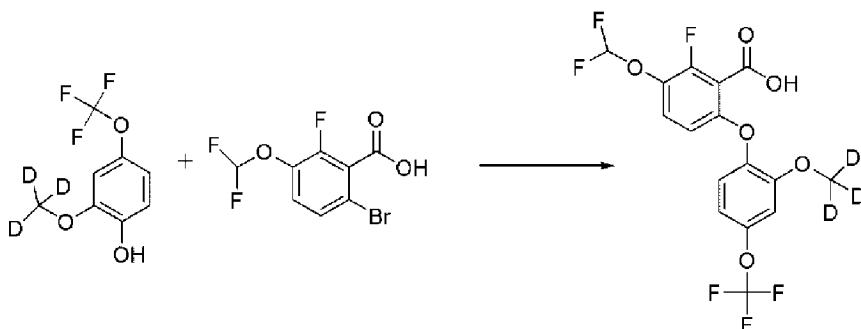
[001066] Загруженные в колбу 6-бром-2-фтор-3-гидрокси-бензальдегид (610 мг, 2,79 ммоль), хлордифторацетат натрия (910 мг, 5,97 ммоль), K₂CO₃ (385 мг, 2,79 ммоль), DMF (10 мл) и воду (1 мл) нагревали в атмосфере N₂ при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) давала 6-бром-3-(дифторметокси)-2-фторбензальдегид (280 мг, 37%). ESI-MS m/z рассчитано 267,93, обнаружено 270,9 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,57 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (ддт, J=8,9, 8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=72,6 Гц, 1H) ppm.

[001067] Стадия 3. 6-Бром-3-(дифторметокси)-2-фтор-бензойная кислота



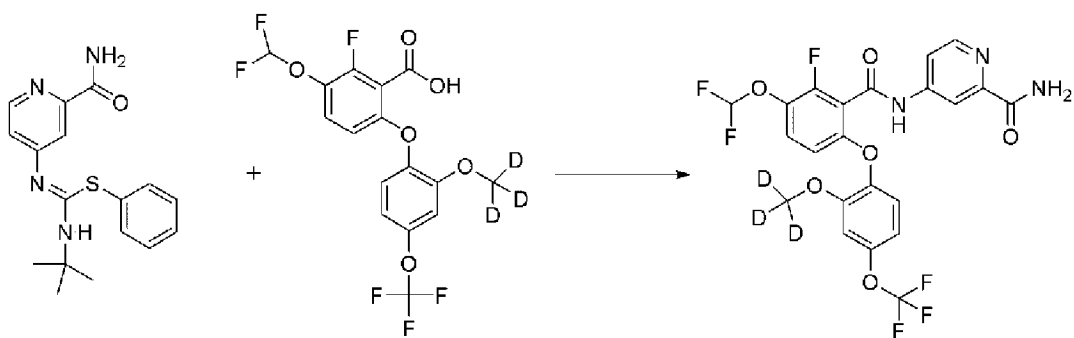
[001068] К раствору 6-бром-3-(дифторметокси)-2-фтор-бензальдегида (580 мг, 2,16 ммоль) в трет-БуОН (6 мл), воде (3 мл) и ацетонитриле (3 мл) добавляли гидрат дигидрофосфата натрия (395 мг, 3,29 ммоль), затем 2-метил-2-бутен (1,7 мл, 16 ммоль) и порциями добавляли хлорит натрия (300 мг, 3,312 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь доводили до pH~2 раствором 1 М HCl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-3-(дифторметокси)-2-фторбензойной кислоты (575 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 283,93, обнаружено 287,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,43 минуты (цикл 1 минута).

[001069] Стадия 4. 3-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001070] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-3-(дифторметокси)-2-фторбензойную кислоту (570 мг, 2,00 ммоль), 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (423 мг, 2,00 ммоль) и Cs₂CO₃ (820 мг, 2,51 ммоль) и толуол (7 мл). Через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 10 минут, затем добавляли йодид меди(I) (170 мг, 0,893 ммоль). Колбу продували N₂, герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 4 часов. Смесь охлаждали, затем разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли с помощью HCl, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) давала 3-(дифтор-метокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]бензойную кислоту (280 мг, 34%). ESI-MS m/z рассчитано 415,06, обнаружено 416,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,69 минуты (цикл 3 минуты).

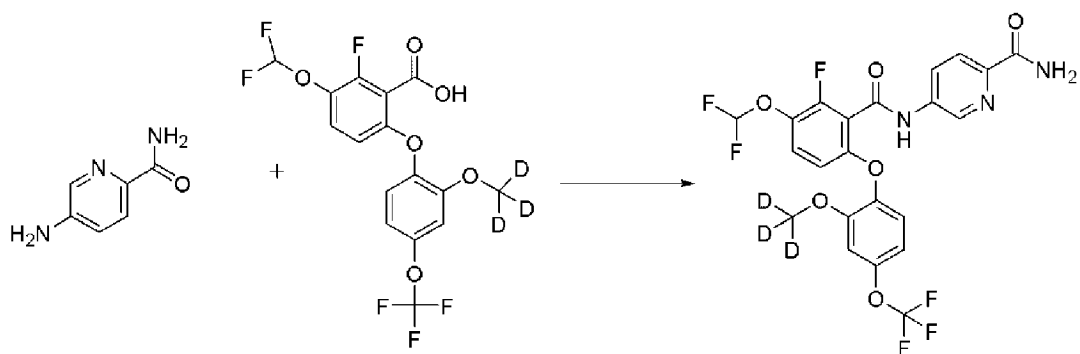
[001071] Стадия 5. 4-[[3-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (155)



[001072] В колбу загружали 3-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (75 мг, 0,18 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метиле]амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в синтезе 1, 62 мг, 0,19 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (3,1 мг, 0,0088 ммоль) в 2-пропанол (1,25 мл) и нагревали при 83°C на воздухе в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток распределяли между дихлорметаном и 1N HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала 4-[[3-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (20 мг, 21%). ESI-MS m/z рассчитано 534,10, обнаружено 535,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,63 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,50-7,22 (м, 3H), 7,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,07-6,92 (м, 1H), 6,62 (дд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H) ppm.

Пример 64

5-[[3-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (198)

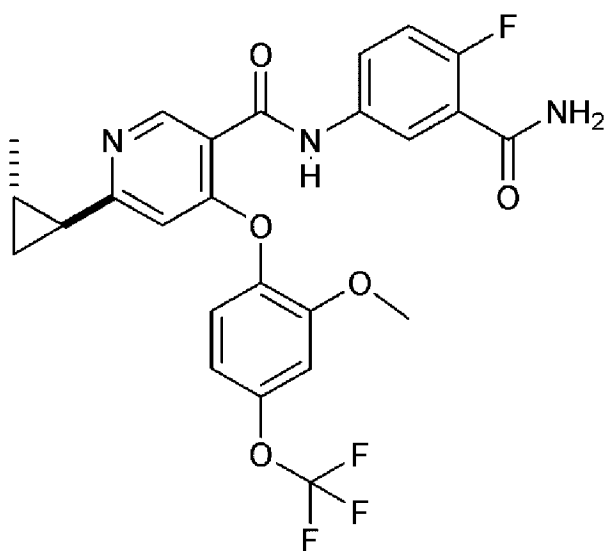


[001073] К раствору 3-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (100 мг, 0,241 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и DMF (19 мкл, 0,24 ммоль) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (21 мкл, 0,24 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 30 минут. Раствор затем добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 5-аминопиридин-2-карбоксамид (50 мг, 0,36 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и DIEA (210 мкл, 1,20 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь

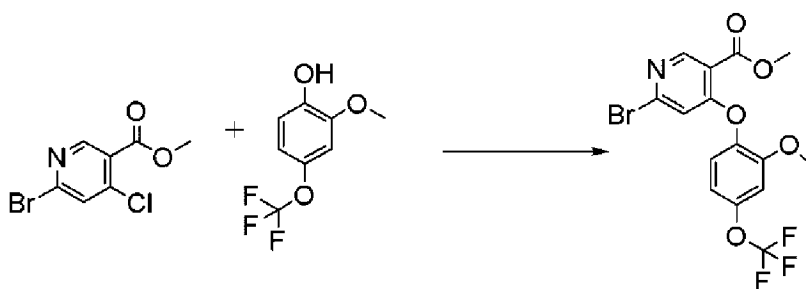
подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали с помощью 1 М HCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 5-[[3-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (36 мг, 27%). ESI-MS m/z рассчитано 534,11, обнаружено 535,3 (M+)⁺; время удерживания (метод В): 1,63 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,27 (с, 1H), 8,91-8,74 (м, 1H), 8,27 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,10-7,96 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,49-7,01 (м, 4H), 6,99 (ддт, J=8,8, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=9,2, 1,6 Гц, 1H) ppm.

Пример 65

Рацемический транс-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)-пиридин-3-карбоксамид (106)



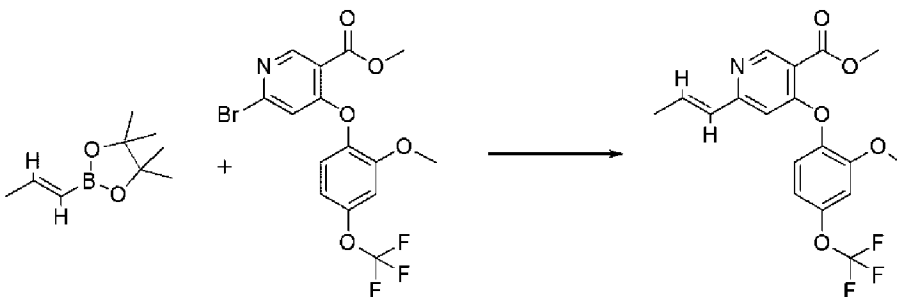
[001074] Стадия 1. Метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



[001075] К раствору метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилата (8,48 г, 33,9 ммоль), растворенного в безводном DMF (85 мл), в атмосфере N₂ при 0°C добавляли одной порцией 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (7,05 г, 33,9 ммоль), затем Cs₂CO₃ (33,1 г, 102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Смесь распределяли между этилацетатом и концентрированным соевым раствором, и слои

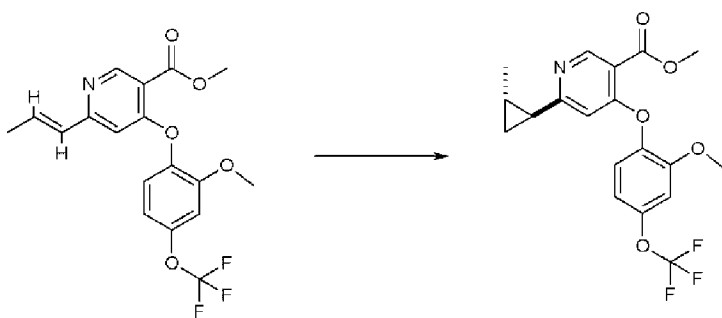
разделяли. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (11,5 г, 80%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 420,98, обнаружено 422,06 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,75 минуты (цикл 1 минута). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,69 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (с, 3H) ppm.

[001076] Стадия 2. Метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-[(Е)-проп-1-енил]пиридин-3-карбоксилат



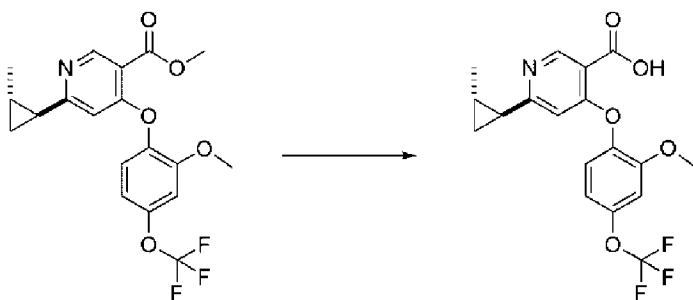
[001077] Метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоксилат (2,0 г, 4,74 ммоль), пинаколовый эфир транс-1-пропенилбороновой кислоты (955 мг, 5,68 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (170 мг, 0,232 ммоль) смешивали с ацетонитрилом (20 мл), водным раствором K_2CO_3 (12 мл 2 М, 24 ммоль) и DMF (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, затем температуру понижали до 40°C, и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли эфиром и промывали насыщенным 50% водным раствором NaHCO_3 и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (80 г силикагеля, 0-40% этилацетат/гексаны) давала метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[(Е)-проп-1-енил]пиридин-3-карбоксилат (1,325 г, 73%). ESI-MS m/z рассчитано 383,10, обнаружено 384,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,6 минуты (цикл 1 минута). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,04 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,89-6,77 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,46 (дд, $J=15,4, 1,7$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 1,84 (дд, $J=6,9, 1,7$ Гц, 3H) ppm.

[001078] Стадия 3. Рацемический метил транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксилат



[001079] К перемешиваемой суспензии триметилсульфония йодида (1,15 г, 5,23 ммоль) в DMSO (10 мл) и THF (10 мл) добавляли одной порцией третбутоксид калия (600 мг, 5,35 ммоль) в атмосфере N₂. Через 30 минут, добавляли раствор метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[(E)-проп-1-енил]пиридин-3-карбоксилата (1000 мг, 2,609 ммоль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) давала рацемический метил транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)-пиридин-3-карбоксилат (750 мг, 72%). ESI-MS m/z рассчитано 397,11, обнаружено 398,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,61 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 1,80 (дт, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 1,40-1,27 (м, 1H), 1,15-1,09 (м, 1H), 1,08 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,76 (ддд, J=8,2, 6,0, 3,5 Гц, 1H) ppm.

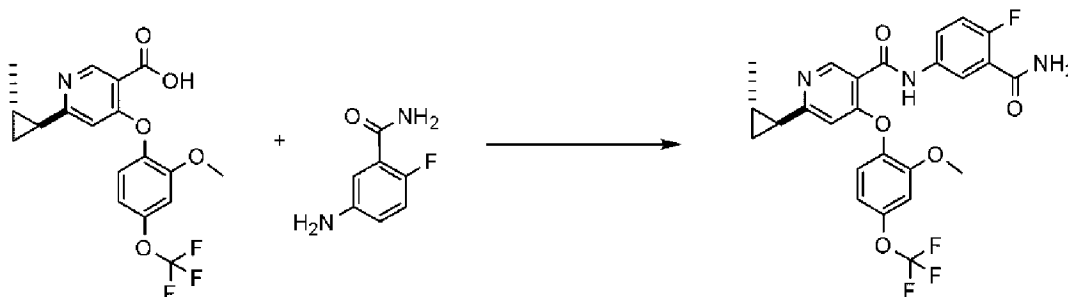
[001080] Стадия 4. Рацемическая транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоновая кислота



[001081] Раствор рацемического метил транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксилата (750 мг, 1,89 ммоль) в метаноле (5 мл) при 0°C обрабатывали холодным водным раствором NaOH (3,8 мл 1 М, 3,8 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали. Неочищенную реакцию смесь распределяли между 1 N HCl и дихлорметаном. Дихлорметановый слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением рацемической транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)-пиридин-3-карбоновой кислоты (720 мг, 99%). ESI-MS m/z рассчитано 383,10, обнаружено 384,3 (M+1)⁺; время

удерживания (метод А): 0,51 минуты (цикл 1 минута). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,00 (дт, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 1,54-1,40 (м, 1H), 1,28 (дт, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,03-0,91 (м, 1H) ppm.

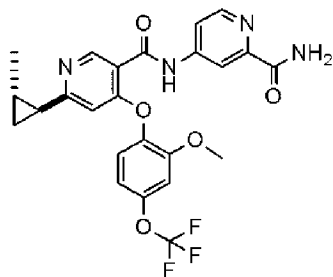
[001082] Стадия 5. Рацемический транс-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метил-циклопропил)пиридин-3-карбоксамид (106)



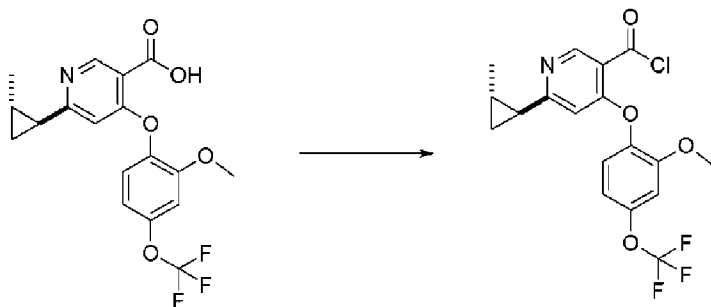
[001083] Рацемическую транс-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоновую кислоту (103 мг, 0,269 ммоль) и НАТУ (103 мг, 0,271 ммоль) смешивали в DMF (1 мл) и DIEA (94 мкл, 0,54 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли одной порцией 5-амино-2-фторбензамид (62 мг, 0,40 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным 50% водным раствором NaHCO₃ и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-15% метанол/дихлорметан) давала рацемический транс-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (135 мг, 95%). ESI-MS m/z рассчитано 519,14, обнаружено 520,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,36 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J=8,9, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,07 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,81 (дт, J=8,5, 4,4 Гц, 1H), 1,38-1,25 (м, 1H), 1,16-1,11 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,74 (ддд, J=9,0, 5,9, 3,6 Гц, 1H) ppm. Очистка методом SFC (36% метанол/64% CO₂, колонка ChiralPak IG (250×21,2 мм) 5 мкм, расход =70 мл/мин) давала разделенные энантиомеры *rel*-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (113) и *rel*-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-((1R,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (114). Абсолютную стереохимию энантиомеров 113 и 114 не определяли.

Пример 66

Рацемический транс-4-(4-(2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси)-6-(2-метилциклопропил)никотинамидо)пиколинамид (109)

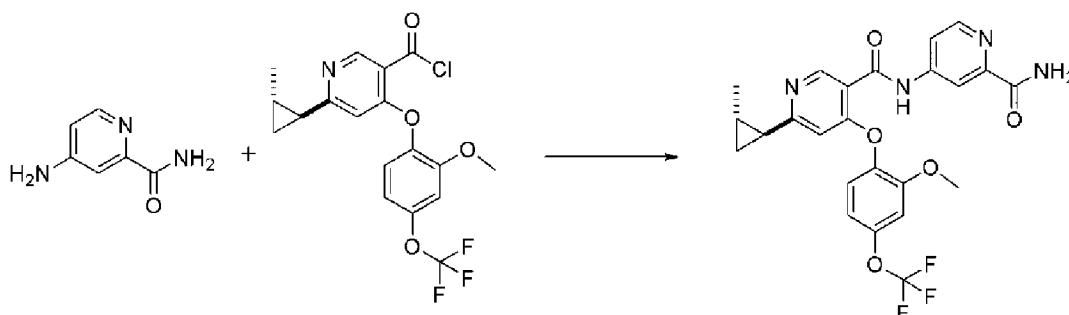


[001084] Стадия 1. Рацемический транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбонил-хлорид



[001085] К суспензии рацемической транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты (460 мг, 1,20 ммоль) и DMF (9 мкл, 0,1162 ммоль) в дихлорметане (7 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (315 мкл, 3,61 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Конверсию в требуемый хлорангидрид контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем испаряли с дихлорметаном (3×55 мл) с получением рацемического транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)-пиридин-3-карбонилхлорида.

[001086] Стадия 2. Рацемический транс-N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метил-циклопропил)пиридин-3-карбоксамид (109)

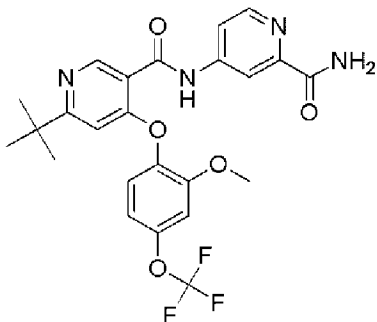


[001087] 4-Аминопиридин-2-карбоксамид (102 мг, 0,744 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,5 мл) и DIEA (260 мкл, 1,49 ммоль) и охлаждали до -10°C. Холодный раствор (-10°C) рацемического транс-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбонилхлорида (240 мг, 0,597 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору амина. Полученную суспензию медленно подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. Добавляли

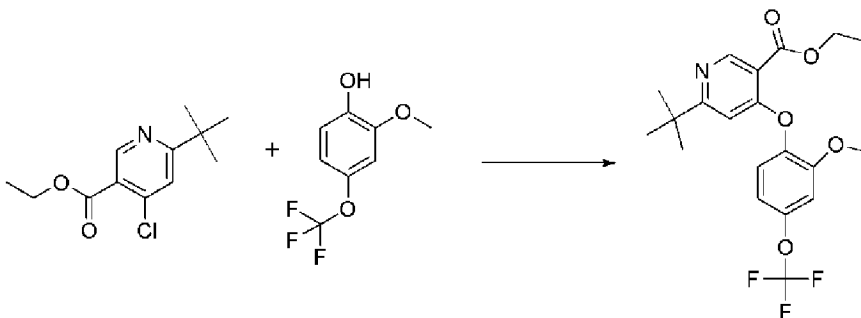
DMF (0,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным 50% водным раствором карбоната натрия, водой и концентрированным соевым раствором. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (40 г силикагеля, 0-10% метанол/дихлорметан). Дополнительная хроматография на силикагеле (40 г силикагеля, 0-40% этилацетат/дихлорметан) давала рацемический транс-N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (85 мг, 27%). ESI-MS m/z рассчитано 502,15, обнаружено 503,4 (M+)⁺; время удерживания (метод В): 1,41 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,82 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,83 (дт, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 1,39-1,28 (м, 1H), 1,16-1,12 (м, 1H), 1,10 (д, J=5,9 Гц, 3H), 0,80-0,70 (м, 1H) ppm. Очистка методом SFC (36% метанол/64% CO₂, колонка ChiralPak IG (250×21,2 мм) 5 мкм, расход =70 мл/мин) давала разделенные энантиомеры rel-N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-((1S,2S)-2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (111) и rel-N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-((1R,2R)-2-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (112). Абсолютную стереохимию энантиомеров 111 и 112 не определяли.

Пример 67

6-третбутил-N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (93)

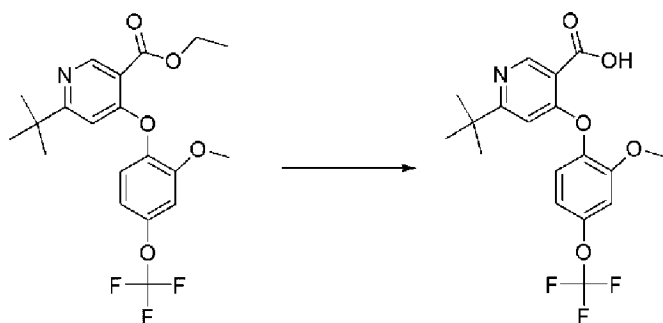


[001088] Стадия 1. Этил 6-третбутил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



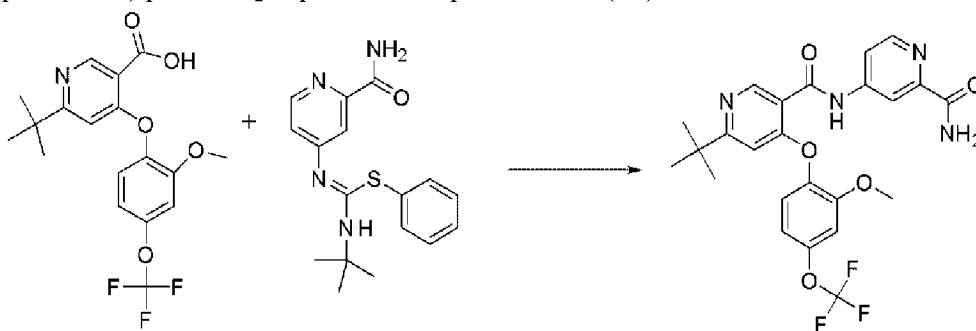
[001089] Загруженные в колбу этил 6-третбутил-4-хлор-пиридин-3-карбоксилат (1,56 г, 6,45 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (1,5 г, 7,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (6,3 г, 19 ммоль) в DMF (15 мл) нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили 1N раствором HCl, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) давала этил 6-третбутил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (1,92 г, 72%). ESI-MS m/z рассчитано 413,15, обнаружено 414,1 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод А): 0,7 минуты (цикл 1 минута).

[001090] Стадия 2. 6-Третбутил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновая кислота



[001091] К раствору этил 6-третбутил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (1,90 г, 4,60 ммоль) в метаноле (20 мл) и воде (15 мл) добавляли твердый NaOH (1,8 г, 45,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C и медленно подкисляли с помощью 6N HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-третбутил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,64 г, 93%). ESI-MS m/z рассчитано 385,1137, обнаружено 386,2 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,41 минуты (цикл 3 минуты).

[001092] Стадия 3. 6-Третбутил-N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (93)

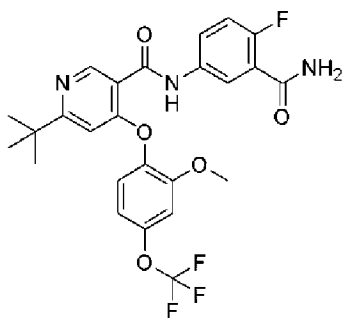


[001093] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении загружали 6-третбутил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоновую кислоту (200 мг, 0,519 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метилен]амино]пиридин-

2-карбоксамид (полученный, как описано в синтезе 1, 188 мг, 0,572 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (5,3 мг, 0,015 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) и нагревали при 83°C на воздухе в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель испаряли. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала 6-третбутил-N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-карбоксамид (83 мг, 32%). ESI-MS m/z рассчитано 504,16, обнаружено 505,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,5 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=8,8, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,22 (с, 9H) ppm.

Пример 68

6-Третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (94)

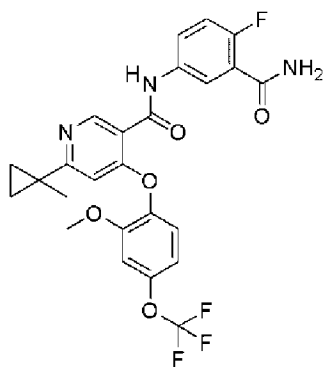


[001094] К раствору 6-третбутил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (полученной, как описано в примере 67, стадия 2, 200 мг, 0,519 ммоль), 5-амино-2-фторбензамида (80 мг, 0,52 ммоль) и HATU (218 мг, 0,573 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-метилморфолин (200 мкл, 1,82 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl). Продуктовые фракции нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоксамид (155 мг, 57%). ESI-MS m/z рассчитано 521,16, обнаружено 522,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,49 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,54 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,00 (дд, J=6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,69 (д, J=14,6 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,06 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 1,21 (с, 9H) ppm.

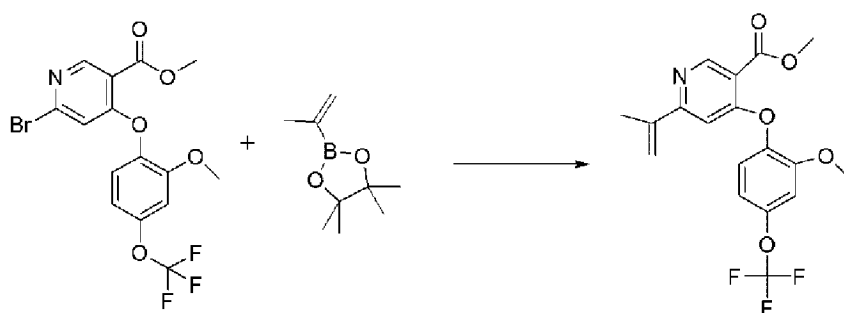
Пример 69

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-

метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (102)

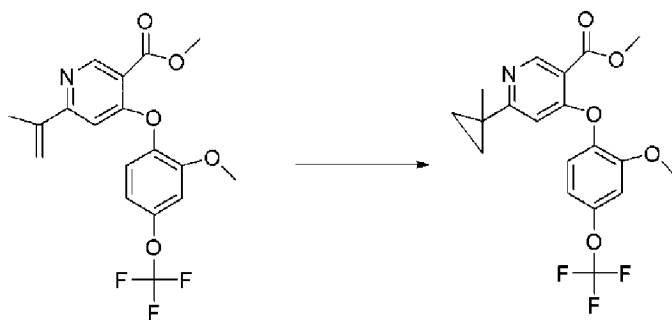


[001095] Стадия 1. Метил 6-изопропенил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



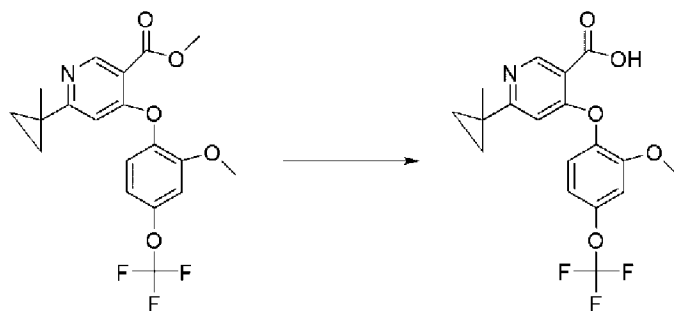
[001096] Колбу, загруженную метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилатом (1,96 г, 4,64 ммоль), пинаколовым эфиром изопропенилбороновой кислоты (1,04 г, 6,19 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (380 мг, 0,465 ммоль) и водным раствором K₂CO₃ (5 мл 2 М, 10 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) продували аргоном и нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) давала метил 6-изопропенил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-карбоксилат (1,09 г, 61%). ESI-MS m/z рассчитано 383,10, обнаружено 384,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,65 минуты (цикл 3 минуты).

[001097] Стадия 2. Метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксилат



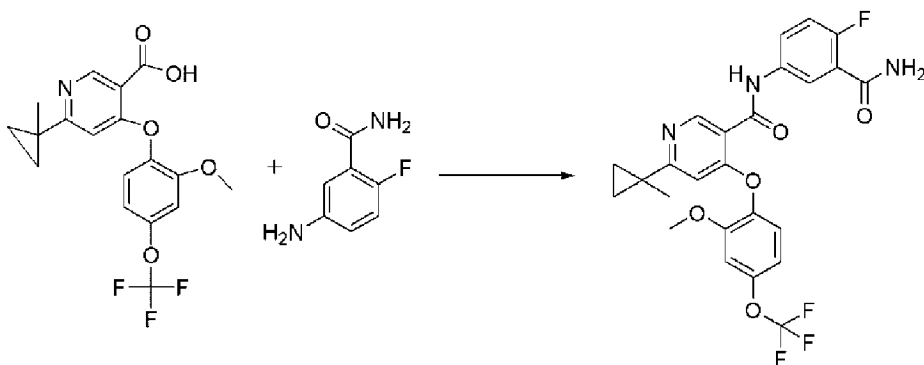
[001098] К перемешиваемой суспензии триметилсульфоний йодида (1,38 г, 6,26 ммоль) в DMSO (12 мл) и THF (12 мл) добавляли одной порцией третбутоксид калия (703 мг, 6,26 ммоль) в атмосфере N₂. Через 30 минут, добавляли раствор метил 6-изопропенил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (1,20 г, 3,13 ммоль) в THF (1 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов, затем распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали водой и концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) давала метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксилат (486 мг, 39%). ESI-MS m/z рассчитано 397,11, обнаружено 398,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,72 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,17 (кв, J=3,5 Гц, 2H), 0,83 (кв, J=3,6 Гц, 2H) ppm.

[001099] Стадия 3. 4-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоновая кислота



[001100] В колбу, загруженную метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксилатом (500 мг, 1,26 ммоль) в метаноле (5 мл), THF (5 мл) и воде (5 мл) добавляли твердый NaOH (510 мг, 12,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в воде, охлаждали на ледяной бане и медленно обрабатывали с помощью 6 М HCl. Полученную суспензию экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты (469 мг, 97%). ESI-MS m/z рассчитано 383,10, обнаружено 384,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,34 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,05 (дкв, J=8,7, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,44 (д, J=1,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 1,23 (с, 3H), 1,16 (кв, J=3,5 Гц, 2H), 0,83 (кв, J=3,6 Гц, 2H) ppm.

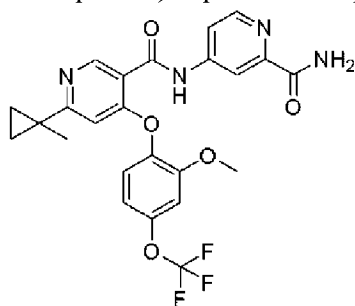
[001101] Стадия 4. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метилциклопропил)-пиридин-3-карбоксамид (102)



[001102] К раствору 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты (127 мг, 0,331 ммоль), 5-амино-2-фторбензамида, (51 мг, 0,33 ммоль) и НАТУ (139 мг, 0,364 ммоль) в DMF (1,3 мл) добавляли 4-метил-морфолин (109 мкл, 0,994 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl). Продуктовые фракции нейтрализовывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Фракции экстрагировали дихлорметаном, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метил-циклопропил)пиридин-3-карбоксамид (100 мг, 58%). ESI-MS m/z рассчитано 519,14, обнаружено 520,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,52 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,43 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=7,6, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=13,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,07 (ддд, J=8,7, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,15 (кв, J=3,4 Гц, 2H), 0,82 (кв, J=3,6 Гц, 2H) ppm.

Пример 70

N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (105)

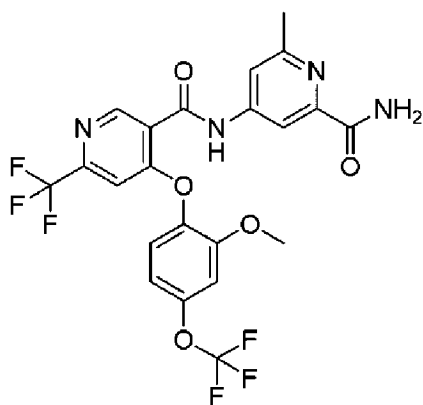


[001103] Раствор 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоновой кислоты (102 мг, 0,266 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метиле]амино]-пиридин-2-карбоксамид (полученного, как описано в синтезе 1, 88 мг, 0,27 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железа (2,6 мг, 0,007 ммоль) в 2-пропанол (1,5 мл) нагревали при 80°C на воздухе в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-

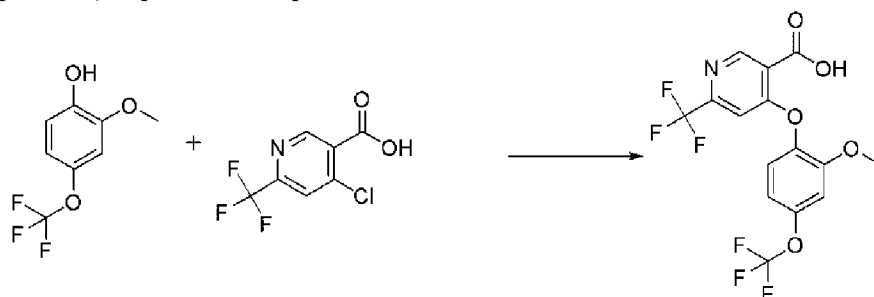
(трифторметокси)фенокси]-6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-карбоксамид (26 мг, 19%). ESI-MS m/z рассчитано 502,15, обнаружено 503,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,44 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,86 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,52 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,17 (кв, $J=3,5$ Гц, 2H), 0,84 (кв, $J=3,6$ Гц, 2H) ppm.

Пример 71

4-[[4-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифтор-метил)пиридин-3-карбонил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоксамид (84)



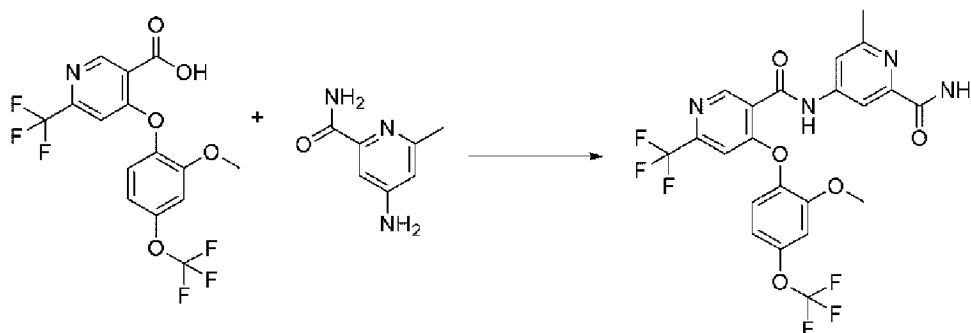
[001104] Стадия 1. 4-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновая кислота



[001105] 4-Хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновую кислоту (8,00 г, 35,5 ммоль), тонкоизмельченный K_2CO_3 (14,7 г, 106 ммоль) и 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (7,35 г, 35,3 ммоль) смешивали в DMF (65 мл) в сосуде для проведения реакций при повышенном давлении объемом 150 мл и нагревали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, и промывали водным раствором HCl (180 мл 1 М, 180,0 ммоль), водой и концентрированным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество суспендировали в смеси приблизительно 1:30 дихлорметан/гексан. Суспензию фильтровали и промывали той же смесью растворителей дихлорметан/гексан. Полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (8,83 г,

63%). ESI-MS m/z рассчитано 397,04, обнаружено 398,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,68 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,80 (уш.с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

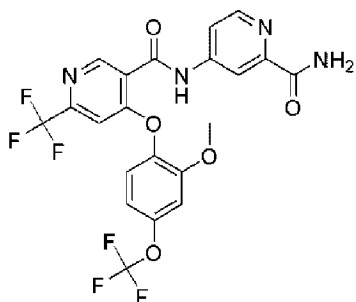
[001106] Стадия 2. 4-[[4-[2-Метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]-6-метил-пиридин-2-карбоксамид (84)



[001107] К раствору 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (75 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (3,6 мл) при 0°C добавляли DMF (7,5 мкл, 0,097 ммоль) и оксалилхлорид (68 мкл, 0,78 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры в течение 30 минут и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (3,6 мл) и добавляли 4-амино-6-метилпиридин-2-карбоксамид (40 мг, 0,26 ммоль), затем триэтиламин (120 мкл, 0,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DMSO и очищали методом HPLC (10-95% ацетонитрил/0,05% ТФА в воде). Продуктовые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 4-[[4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]амино]-6-метил-пиридин-2-карбоксамид трифторацетата (2 мг, 2%) в виде белого порошка. ESI-MS m/z рассчитано 530,10, обнаружено 531,1 (M+1)⁺; 529,0 (M-1)⁻; время удерживания (метод Е): 3,24 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,96 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,22-8,16 (м, 1H), 7,96 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,01 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,64 (м, 3H) ppm.

Пример 72

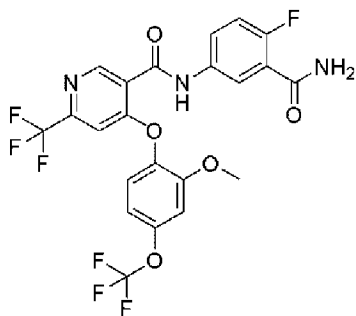
N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (34)



[001108] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 71, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 550 мг (34%). ESI-MS m/z рассчитано 516,09, обнаружено 517,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,67 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,29 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,57 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93-7,86 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,10-7,03 (м, 2H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 73

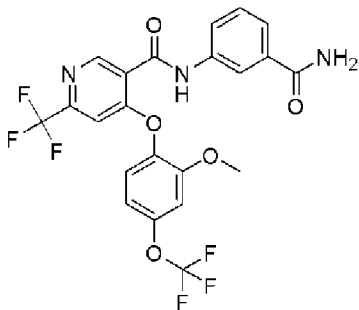
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (30)



[001109] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 71, за исключением того, что использовали 5-амино-2-фторбензамид на стадии образования амида (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 2,2 г (66%). ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,78 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,81 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=6,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,82 (ддд, $J=8,9, 4,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,09 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

Пример 74

N-(3-Карбамоилфенил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (29)

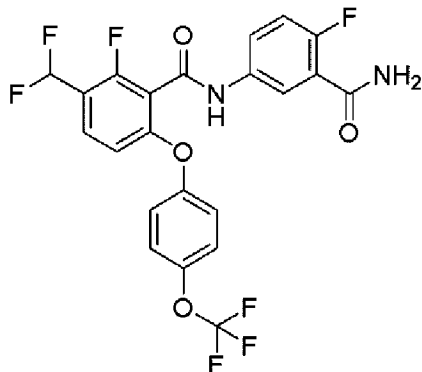


[001110] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 71, за исключением того, что использовали 3-аминобензамид на стадии образования амида (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 43 мг (58%). ESI-MS m/z рассчитано 515,09, обнаружено 516,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,77 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,17 (т, $J=1,9$

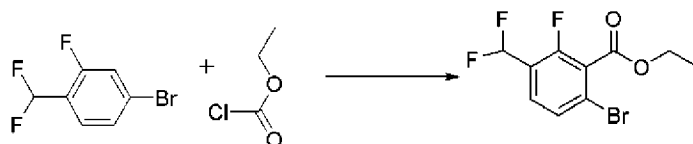
Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85 (ддд, J=8,2, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,09 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

Пример 75

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (74)



[001111] Стадия 1. Этил 6-бром-3-(дифторметил)-2-фтор-бензоат



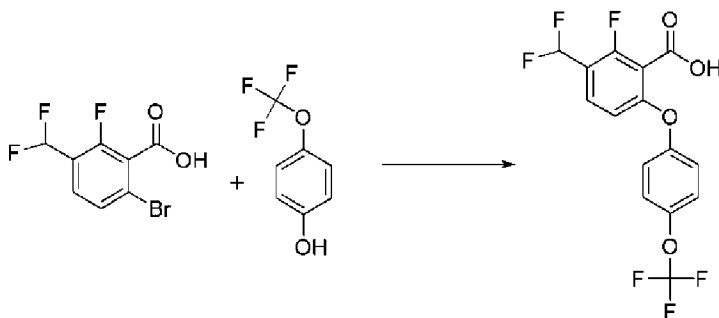
[001112] 4-Бром-1-(дифторметил)-2-фторбензол (4,90 г, 21,8 ммоль) растворяли в безводном THF (20 мл) в атмосфере N₂ и охлаждали до -78°C. Затем раствор LDA (11 мл 2 М в THF/гептан/бензол, 22 ммоль) разбавляли безводным THF (500 мл), и этот раствор добавляли по каплям к реакционной смеси в течение 1 часа при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Продолжали перемешивание при -78°C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям этилхлороформиат (4,2 мл, 44 ммоль) в виде раствора в THF (6 мл) при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-3% этилацетат/гексаны) давала этил 6-бром-3-(дифторметил)-2-фтор-бензоат (2,77 г, 43%). ESI-MS m/z рассчитано 295,97, обнаружено 299,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,72 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,72 (г, J=8,2, 7,6 Гц, 2H), 7,23 (т, J=53,9 Гц, 1H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

[001113] Стадия 2. 6-Бром-3-(дифторметил)-2-фторбензойная кислота



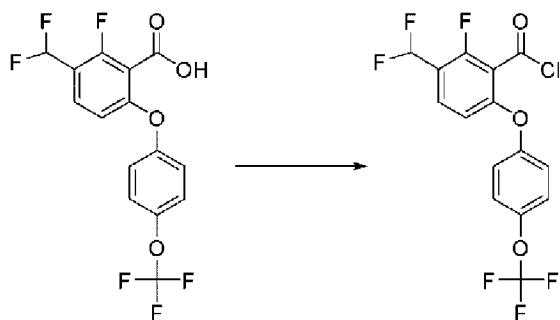
[001114] К раствору этил 6-бром-3-(дифторметил)-2-фтор-бензоата (2,5 г, 8,4 ммоль) в метаноле (25 мл) и воде (25 мл) добавляли NaOH (3,4 г, 85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно гасили с помощью 6N HCl, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-3-(дифторметил)-2-фторбензойной кислоты (1,4 г, 62%). ESI-MS m/z рассчитано 267,95, обнаружено 271,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,42 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,37 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,24 (т, J=53,9 Гц, 1H) ppm.

[001115] Стадия 3. 3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



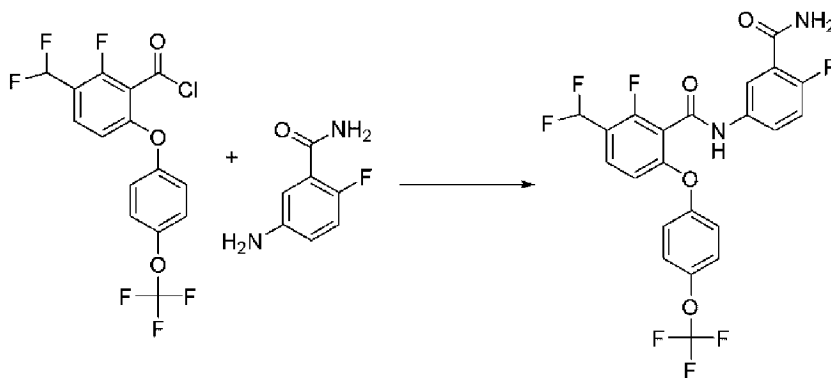
[001116] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-3-(дифторметил)-2-фторбензойную кислоту (1,00 г, 3,72 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (485 мкл, 3,74 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,5 г, 4,6 ммоль) и толуол (12 мл). Через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 10 минут, и затем добавляли йодид меди(I) (285 мг, 1,50 ммоль). Колбу продували N₂, герметизировали, и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 5 часов. Смесь охлаждали, затем распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли с помощью HCl, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) давала 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (760 мг, 56%). ESI-MS m/z рассчитано 366,03, обнаружено 367,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,75 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,99 (с, 1H), 7,71 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,39-7,06 (м, 3H), 6,92 (д, J=8,7 Гц, 1H) ppm.

[001117] Стадия 4. 3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорид



[001118] К раствору 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (170 мг, 0,464 ммоль) и DMF (35 мкл, 0,45 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (70 мкл, 0,80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида.

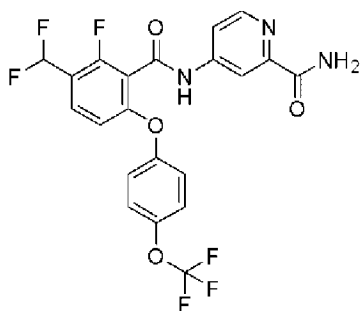
[001119] Стадия 5. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (74)



[001120] К раствору 5-амино-2-фторбензамида (60 мг, 0,39 ммоль) и DIEA (150 мкл, 0,861 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли суспензию 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида (150 мг, 0,390 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой промывали с помощью 1 М HCl (2x), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензамид (75 мг, 38%). ESI-MS m/z рассчитано 502,08, обнаружено 503,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,72 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,98 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 4H), 7,46 (дкв, J=7,7, 1,0 Гц, 2H), 7,42-7,10 (м, 4H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H) ppm.

Пример 76

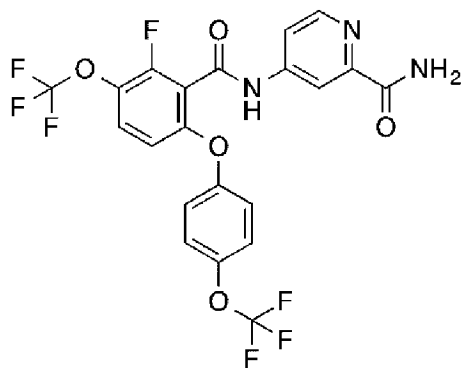
4-[[3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (83)



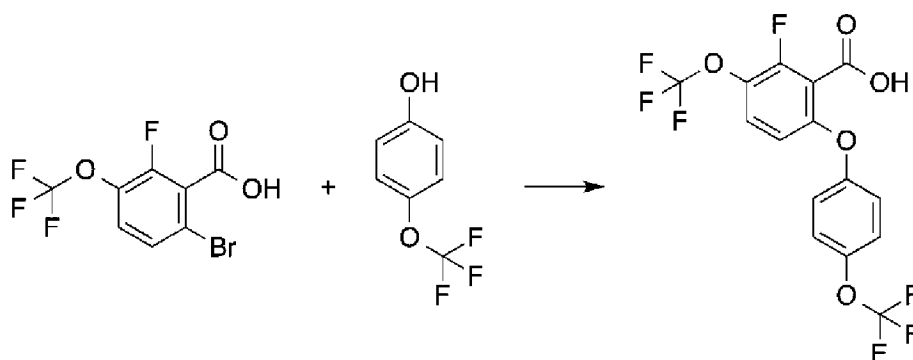
[001121] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении загружали 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метилен]амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в синтезе 1, 99 мг, 0,30 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (2,4 мг, 0,007 ммоль) и 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (полученную, как описано в примере 75, стадия 3, 100 мг, 0,273 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) и нагревали при 83°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал растворяли в дихлорметане и промывали с помощью 1 М HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (82 мг, 62%). ESI-MS m/z рассчитано 485,08, обнаружено 486,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,84 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,42 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83-7,71 (м, 2H), 7,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,46 (дкв, J=7,8, 1,0 Гц, 2H), 7,41-7,11 (м, 3H), 6,91 (д, J=8,7 Гц, 1H) ppm.

Пример 77

4-[[2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (243)

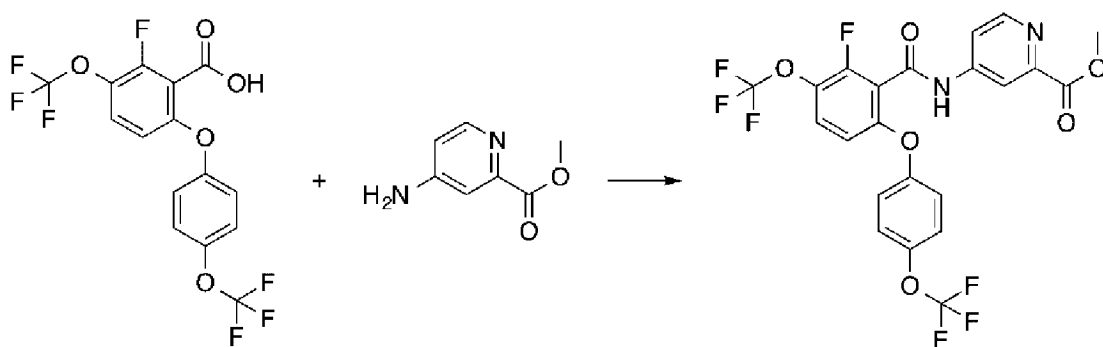


[001122] Стадия 1. 2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001123] Суспензию 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)-бензойной кислоты (400 мг, 1,32 ммоль), 4-(трифторметокси)фенола (190 мкл, 1,47 ммоль) и карбоната цезия (950 мг, 2,92 ммоль) в толуоле (8 мл) нагревали до 100°C и затем добавляли йодид меди(I) (53 мг, 0,28 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем подкисляли до pH 2 с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (2×100 мл), концентрированным солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (500 мг, 95%) в виде коричневого смолистого твердого вещества, которую использовали на следующей стадии без очистки.

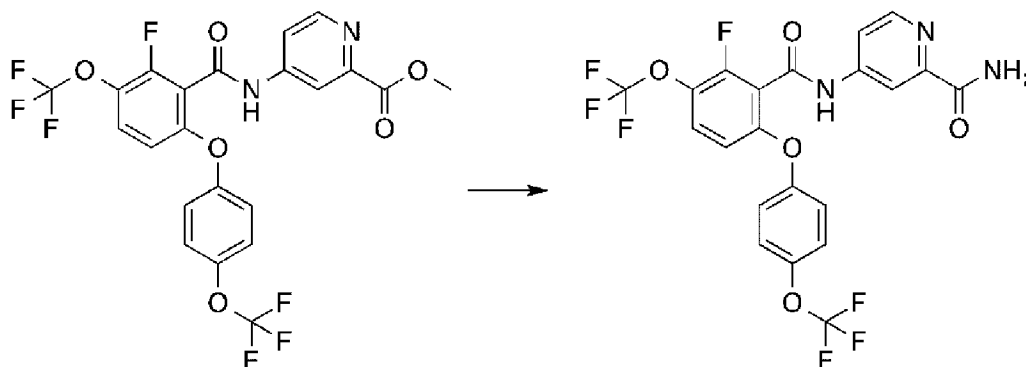
[001124] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001125] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (400 мг, 1,0 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли DMF (13 мкл, 0,17 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (420 мкл, 4,82 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (6 мл) и добавляли по каплям к раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (275 мг, 1,81 ммоль) и триэтиламина (1,3 мл, 9,33 ммоль) в DCM (6 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогрели до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением метил 4-[[2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (65 мг, 12%) в виде

прозрачного воскообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 534,07, обнаружено 535,6 (M+1)+; 533,6 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,97 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,13 (с, 1H), 8,51 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=5,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,21 (ддкв, $J=9,5, 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,14 (дтд, $J=8,5, 2,3, 1,3$ Гц, 2H), 7,06-6,94 (м, 2H), 6,58 (дд, $J=9,2, 1,8$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H) ppm.

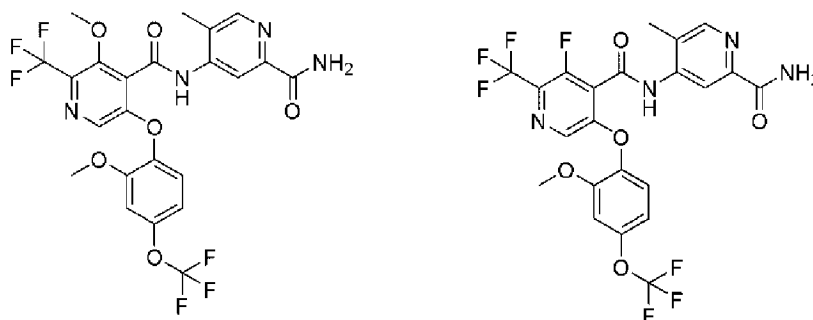
[001126] Стадия 3. 4-[[2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (243)



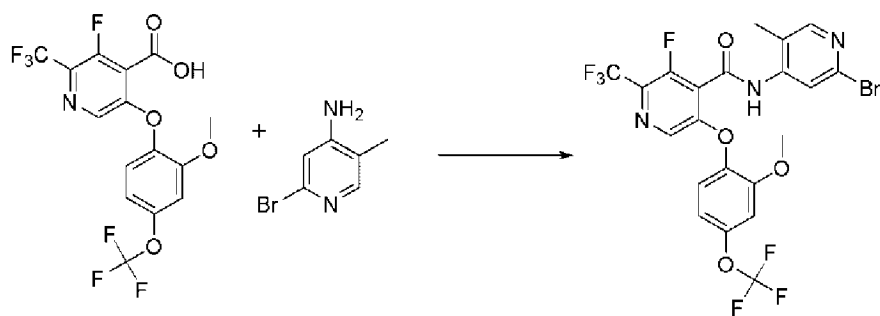
[001127] Метил 4-[[2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0,19 ммоль) растворяли в аммиаке (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-[[2-фтор-3-(трифторметокси)-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (243, 58 мг, 50%). ESI-MS m/z рассчитано 519,07, обнаружено 520,3 (M+1)+; время удерживания (метод E): 3,29 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,10 (с, 1H), 8,42 (с, 2H), 8,13 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,28 (ддд, $J=9,4, 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 2H), 6,62 (дд, $J=9,2, 1,7$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J=4,6$ Гц, 1H) ppm.

Пример 78

N-(2-Карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (144) и N-(2-карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (143)

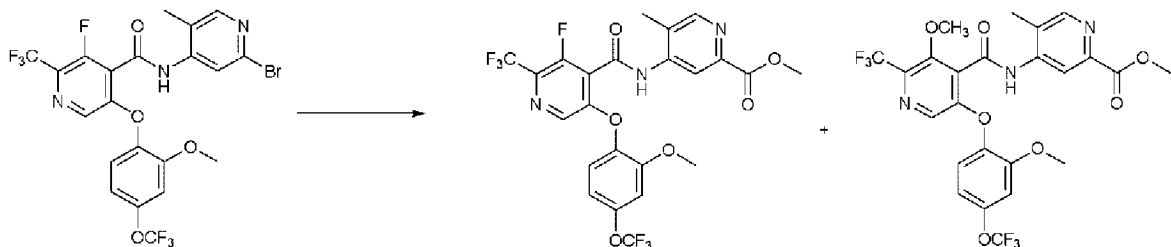


[001128] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид



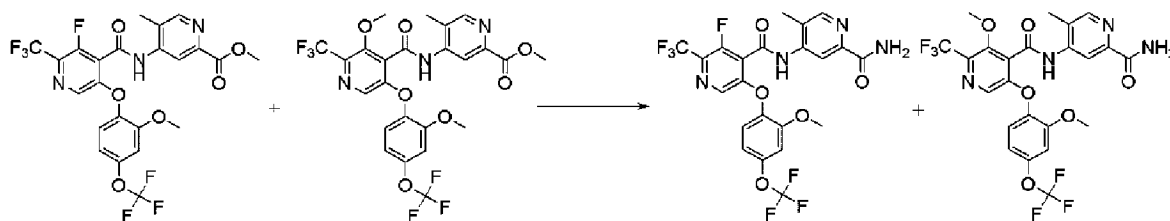
[001129] Это соединение получали таким же методом как соединение метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (пример 12, стадия 4), за исключением того, что использовали 2-бром-5-метилпиридин-4-амин на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 282 мг (67%). ESI-MS m/z рассчитано 583,00, обнаружено 585,0 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод F): 1,14 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001130] Стадия 2. Метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат и метил 4-[[3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамида (282 мг, 0,483 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли триэтиламин (143 мкл, 1,03 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (80 мг, 0,0980 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь затем нагревали до 75°C в атмосфере монооксида углерода в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (30-80% этилацетат/петролейный эфир) давала 1:1 смесь (378 мг) метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата; ESI-MS m/z рассчитано 563,09, обнаружено 564,0 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод F): 1,02 минуты (цикл 1,5 минуты); и метил 4-[[3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата; ESI-MS m/z рассчитано 575,11, обнаружено 576,0 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод F): 1,01 минуты.

[001131] Стадия 3. N-(2-карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)-пиридин-4-карбоксамид (143) и N-(2-карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифтор-метил)пиридин-4-карбоксамид (144)



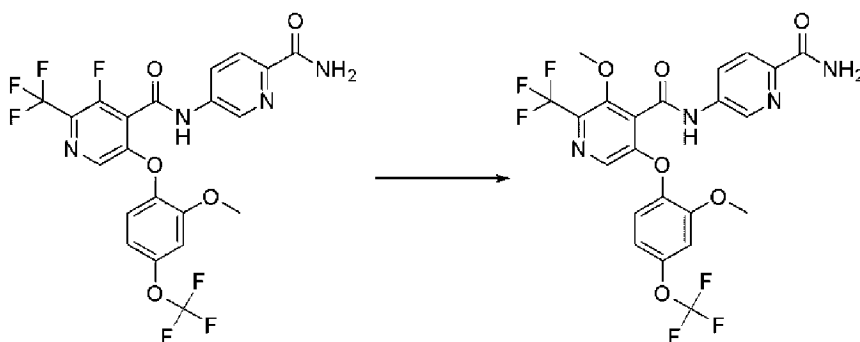
[001132] Смесь метил 4-[[3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (приблизительно 195 мг, 0,34 ммоль), метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(три-фторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (приблизительно 189 мг, 0,34 ммоль) и аммиака (9,4 мл 4 М в метаноле, 37,6 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Добавляли акцептор SPM32 на основе диоксида кремния и металла (150 мг), и реакцию смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с последующей очисткой методом SFC (колонка Daicel Chiralpak AD-H (250 × 10 мм, размер частиц 5 мкм), изократический цикл с 15% метанола и раствором 20 mM аммиака (безводным) (подвижная фаза В). Подвижная фаза А=диоксид углерода в сверхкритическом состоянии. Подвижная фаза В=метанол с 20 mM аммиака. Расход=10 мл/мин. Детекция: УФ при 280 нм. Температура колонки=35°C) давала:

143: N-(2-карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (83, 7,0 мг, 4%). ESI-MS m/z рассчитано 548,0931, обнаружено 549,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,23 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,49 (д, J=4,4 Гц, 2H), 8,26-8,05 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,32 (с, 3H) ppm; и

144: N-(2-карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (82, 53,9 мг, 28%). ESI-MS m/z рассчитано 560,11304, обнаружено 561,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,19 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,58-8,42 (м, 2H), 8,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,65 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,33 (с, 3H) ppm.

Пример 79

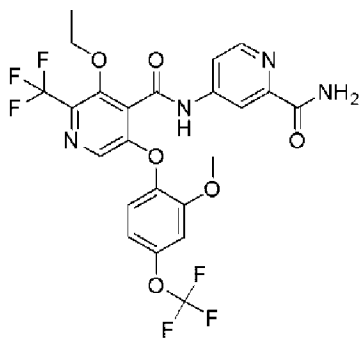
N-(6-Карбамоил-3-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (203)



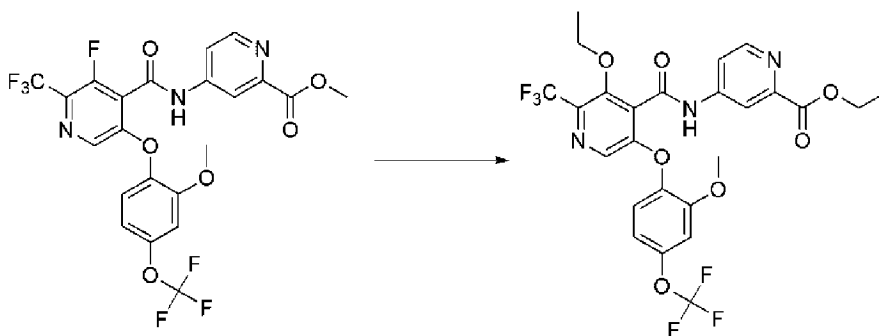
[001133] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении добавляли N-(6-карбамоил-3-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (194, полученный, как описано в примере 12, 54 мг, 0,010 ммоль), затем метоксид натрия (1 мл 0,5 М, 0,5 ммоль). Реакционный флакон герметизировали и нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали 2 каплями трифторуксусной кислоты для остановки реакции и разбавляли с помощью DMSO. Очистка методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) давала N-(6-карбамоил-3-пиридил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (8,5 мг, 14%). ESI-MS m/z рассчитано 546,10, обнаружено 547,1 (M+1)+; 545,0 (M-1)-; время удерживания: 3,14 минуты (метод E). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 2H), 8,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,26 (1H, перекрыт пиком растворителя), 6,98-6,90 (м, 2H), 5,52 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,87 (с, 3H) ppm.

Пример 80

N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-3-этокси-5-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (206)

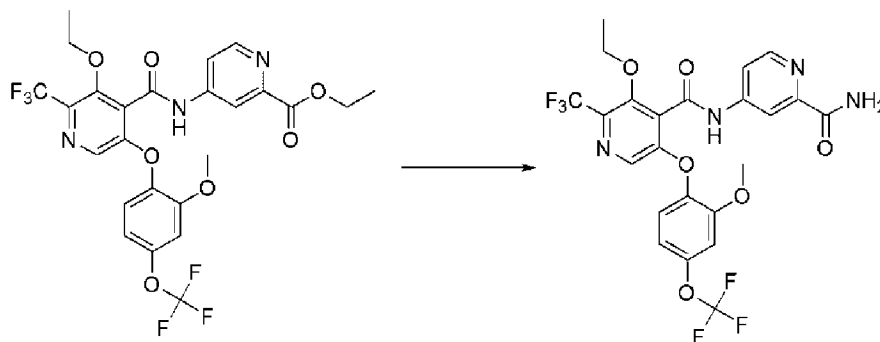


[001134] Стадия 1. Этил 4-[[3-этокси-5-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-пиридин-2-карбоксилат



[001135] Метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (полученный, как описано в примере 12, стадия 4, 190 мг, 0,346 ммоль) растворяли в этаноле (2,0 мл, 35 ммоль) и обрабатывали этоксидом натрия (35 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 72 часов. Добавляли дополнительное количество этоксида натрия (35 мг, 0,5143 ммоль), и реакционную смесь нагревали в течение еще 72 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного этил 4-[[3-этокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (150 мг, 74% выход неочищенного продукта). ESI-MS m/z рассчитано 589,13, обнаружено 590,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,02 минуты (цикл 1,5 минуты).

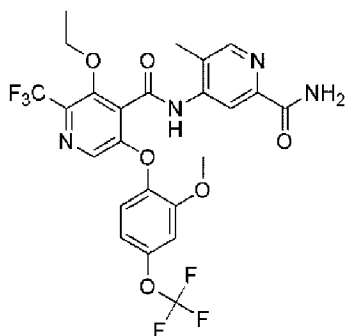
[001136] Стадия 2. N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-3-этокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксаимид (206)



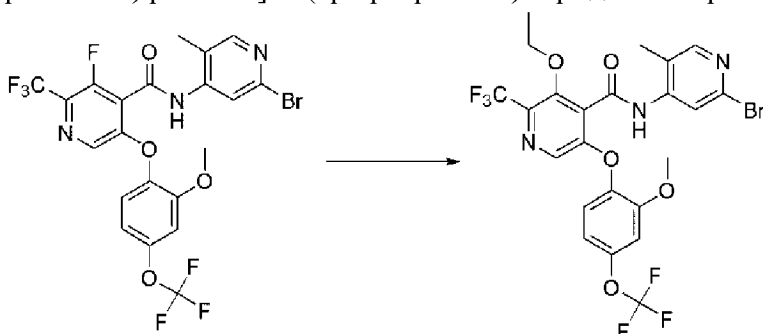
[001137] Этил 4-[[3-этокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (150 мг, 0,254 ммоль) растворяли в растворе аммиака (4,1 мл 7 М, 28,70 ммоль) и перемешивали в течение 72 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (0-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-этокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамида (45 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 560,11, обнаружено 561,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,4 минуты (цикл 5 минут). 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,47 (с, 1H), 8,57 (дд, $J=5,5$, 0,7 Гц, 1H), 8,32 (дд, $J=2,2$, 0,7 Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30-7,08 (м, 1H), 7,11-6,89 (м, 1H), 4,19 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,0$ Гц, 3H) ppm.

Пример 81

N-(2-Карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-этоксипиридин-4-карбоксамид (210)
 (трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (210)

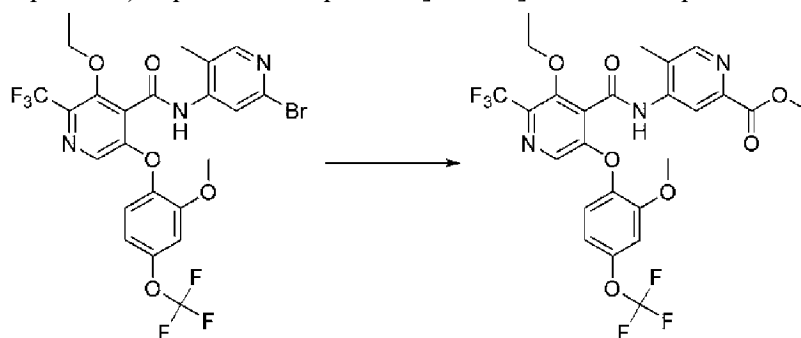


[001138] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-3-этоксипиридин-4-карбоксамид (трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид



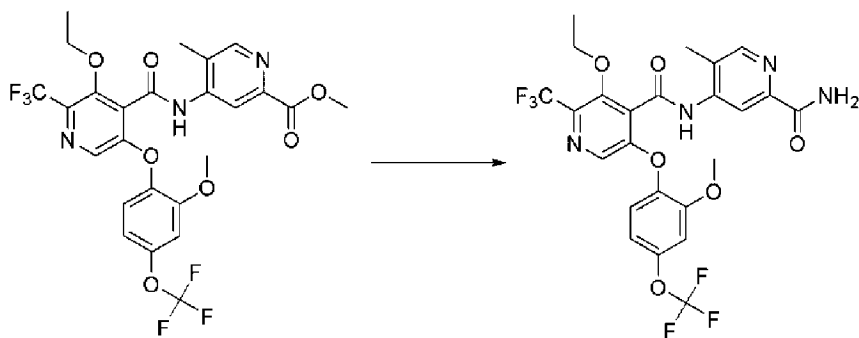
[001139] N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (полученный, как описано в примере 83, стадия 1, 180 мг, 0,308 ммоль) растворяли в этаноле (1,8 мл) и обрабатывали этоксидом натрия (31 мг, 0,4555 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 72 часов, затем обрабатывали дополнительным количеством этоксида натрия (31 мг, 0,4555 ммоль) и нагревали в течение еще 72 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-этоксипиридин-4-карбоксамид (трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид. ESI-MS m/z рассчитано 609,03, обнаружено 612,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,13 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001140] Стадия 2. Метил 4-[[3-Этоксипиридин-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001141] N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-этоксипиридин-4-карбоксамид (150 мг, 0,246 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл), и добавляли триэтиламин (80 мкл, 0,5740 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (42 мг, 0,051 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 75°C в атмосфере монооксида углерода в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (30-80% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-[[3-этоксипиридин-2-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (40 мг, 28%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 589,13, обнаружено 590,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 0,98 минуты (цикл 1,5 минуты).

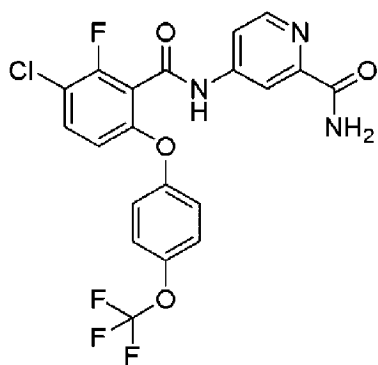
[001142] Стадия 3. N-(2-Карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-этоксипиридин-4-карбоксамид (210)



[001143] Раствор метил 4-[[3-этоксипиридин-2-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (40 мг, 0,068 ммоль) в аммиаке (1,5 мл 7 М в метаноле, 10,50 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением N-(2-карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-этоксипиридин-4-карбоксамид (19 мг, 49%). ESI-MS m/z рассчитано 574,13, обнаружено 575,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,4 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 8,48 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,11-6,98 (м, 1H), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 3H) ppm.

Пример 82

4-[[3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (70)

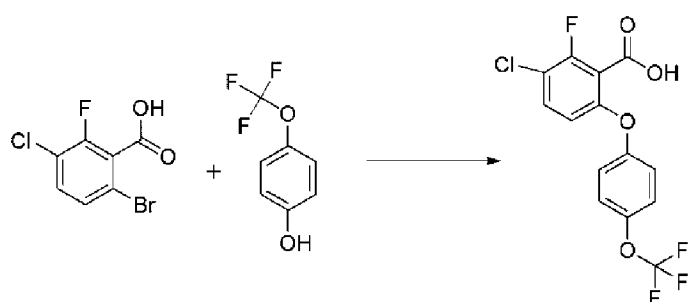


[001144] Стадия 1. 6-Бром-3-хлор-2-фторбензойная кислота



[001145] К раствору 6-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (1,00 г, 4,211 ммоль) в смеси трет-БуОН (7 мл) и воды (5 мл) добавляли гидрат дигидрофосфата натрия (0,600 г, 5,00 ммоль) и 2-метил-2-бутен (9,5 мл 2 М, 19 ммоль). Затем добавляли одной порцией хлорит натрия (0,600 г, 5,307 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1М HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (0,900 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 251,90, обнаружено 209,0 (M+1)+ (масса декарбоксилированного фрагмента); время удерживания (метод F): 0,36 минуты (цикл 1,5 минуты).

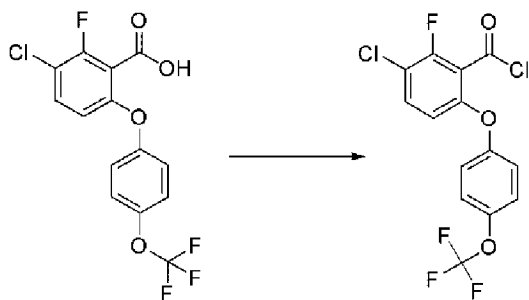
[001146] Стадия 2. 3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензойная кислота



[001147] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-3-хлор-2-фторбензойную кислоту (1,00 г, 3,95 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (0,705 г, 3,96 ммоль), Cs₂CO₃ (1,29 г, 3,94 ммоль) и толуол (12 мл). Через реакцию смесь барботировали N₂ в течение 10 минут, и затем добавляли йодид меди(I) (0,375 г, 1,97 ммоль). Колбу продували N₂, герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 1 часа. Смесь охлаждали, затем разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли с помощью HCl, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над

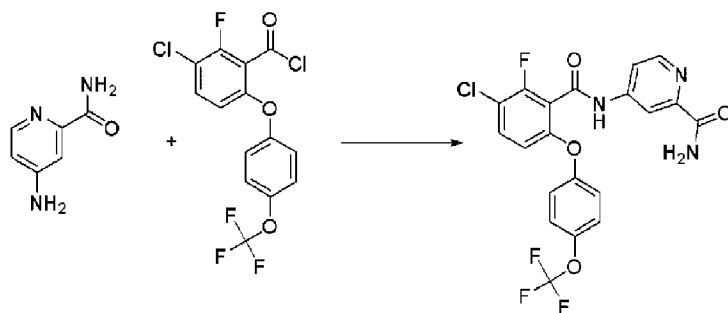
Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% метанол/дихлорметан) давала 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (0,820 г, 59%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 349,9969, обнаружено 351,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,02 (с, 1H), 7,69 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,92 (дд, $J=9,0, 1,5$ Гц, 1H) ppm.

[001148] Стадия 3. 3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензоилхлорид



[001149] К раствору 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензойной кислоты (300 мг, 0,856 ммоль) и DMF (23 мкл, 0,29 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (164 мг, 113 мкл, 1,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Растворитель испаряли под вакуумом с получением 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил-хлорида.

[001150] Стадия 4. 4-[[3-Хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (70)

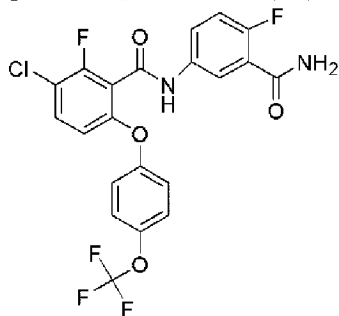


[001151] К раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамид (37 мг, 0,27 ммоль) и DIEA (94 мкл, 0,54 ммоль) в THF (1 мл) при 0°C добавляли раствор 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоилхлорида (100 мг, 0,271 ммоль) в THF (1,0 мл) и дихлорметане (1,0 мл) при 0°C . Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (15 мг, 11%). ESI-MS m/z рассчитано 469,05, обнаружено 470,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,74 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d6) δ 11,39 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,77 (дд, J=5,7, 2,3 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,41 (дкв, J=7,8, 1,0 Гц, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,93 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1H) ppm.

Пример 83

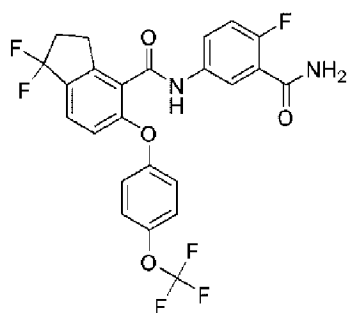
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (73)



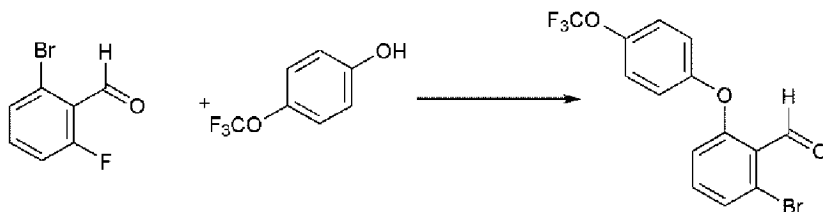
[001152] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 82, за исключением того, что использовали 5-амино-2-фторбензамид на стадии образования амида (стадия 4). Выход требуемого продукта после очистки составлял 57 мг (43%). ESI-MS m/z рассчитано 486,04, обнаружено 487,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,76 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 7,92 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,74-7,64 (м, 4H), 7,41 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,29-7,18 (м, 3H), 6,89 (дд, J=9,1, 1,4 Гц, 1H) ppm.

Пример 84

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-1,1-дифтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]индан-4-карбоксамид (190)



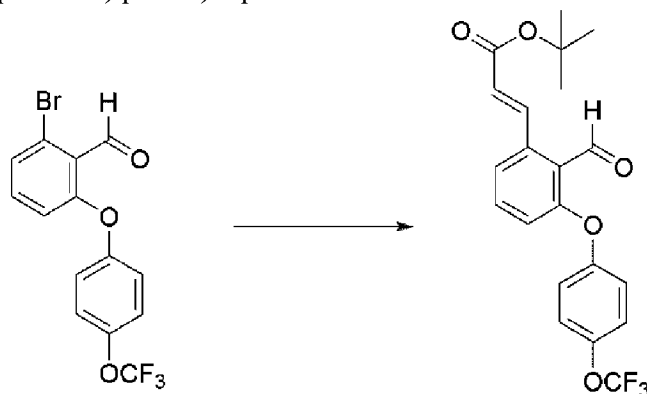
[001153] Стадия 1. 2-бром-6-(4-(трифторметокси)фенокси)-бензальдегид



[001154] Смесь 2-бром-6-фторбензальдегида (10,2 г, 50 ммоль), 4-(трифторметокси)фенола (6,5 мл, 50 ммоль), K_2CO_3 (13,8 г, 100 ммоль) в DMF (100 мл) продували N_2 и нагревали при 70°C в течение 2 часов. Добавляли воду (300 мл), и

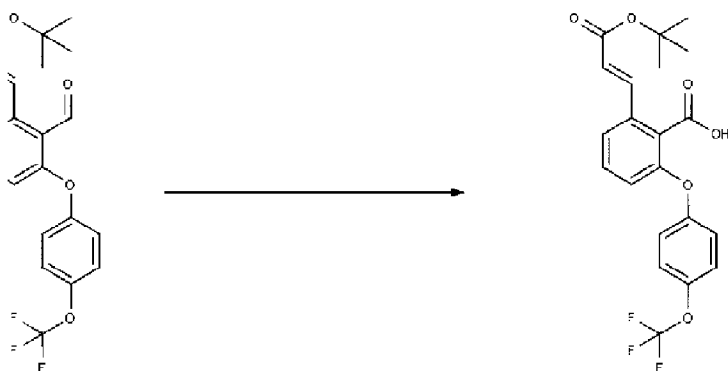
реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя дихлорметан, с получением 2-бром-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бенzalдегида (16,2 г, 89%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 361,96, обнаружено 363,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод G): 3,49 минуты (цикл 6 минут).

[001155] Стадия 2. (E)-третбутил 3-(2-формил-3-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)акрилат



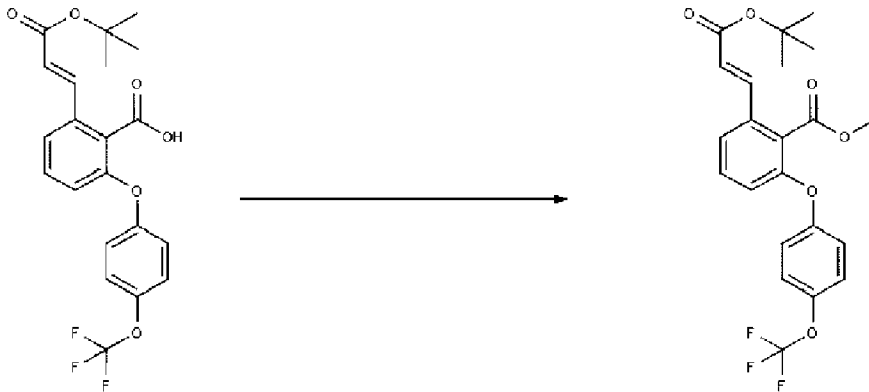
[001156] Смесь 2-бром-6-(4-(трифторметокси)фенокси)-бенzalдегида (15,0 г, 41,5 ммоль), ацетата палладия (466 мг, 2,08 ммоль), три-о-толилфосфина (1,26 г, 4,15 ммоль) и третбутилакрилата (9,0 мл, 62 ммоль) в триэтилаmine (17 мл) и толуоле (85 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 часов. Добавляли воду (100 мл) и 1 М водный раствор HCl (100 мл), и реакционную смесь экстрагировали гексаном (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) с получением (E)-третбутил 3-(2-формил-3-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)акрилата (9,02 г, 53%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 408,12, обнаружено 408,8 (M+1)⁺; время удерживания (метод G): 4,07 минуты (цикл 6 минут).

[001157] Стадия 3. (E)-2-(3-третбутокси-3-оксопроп-1-енил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензойная кислота



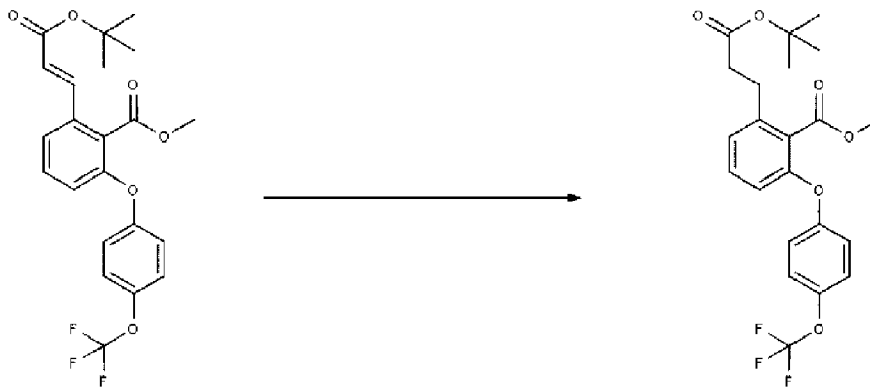
[001158] К смеси (Е)-третбутил 3-(2-формил-3-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)акрилата (7,52 г, 18,4 ммоль) и 2-метил-2-бутена (23,5 мл, 221 ммоль) в трет-БуОН (235 мл) добавляли раствор хлорит натрия (11,1 г, 123 ммоль) и одноосновного фосфата натрия (14,0 г, 101 ммоль) в воде (80 мл) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем разбавляли раствором 2:1 вода:концентрированный солевой раствор (750 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (750 мл). Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением (Е)-2-(3-третбутоксипроп-1-енил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)-бензойной кислоты (7,88 г, 101%) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания (метод G): 3,59 минуты (цикл 6 минут).

[001159] Стадия 4. (Е)-метил 2-(3-третбутоксипроп-1-енил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензоат



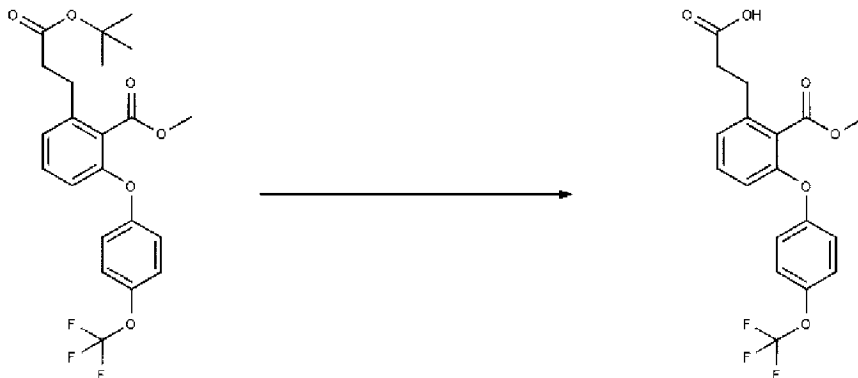
[001160] К (Е)-2-(3-третбутоксипроп-1-енил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензойной кислоте (7,88 г, 18,4 ммоль) и K_2CO_3 (2,54 г, 18,4 ммоль) в ацетоне (75 мл) добавляли метилиодид (3,4 мл, 55 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (450 мл) и промывали водой и концентрированным солевым раствором (2x). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (Е)-метил 2-(3-третбутоксипроп-1-енил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензоата (7,36 г, 91%) в виде масла янтарного цвета. Время удерживания (метод G): 4,06 минуты (цикл 6 минут).

[001161] Стадия 5. Метил 2-(3-третбутоксипроп-1-енил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензоат



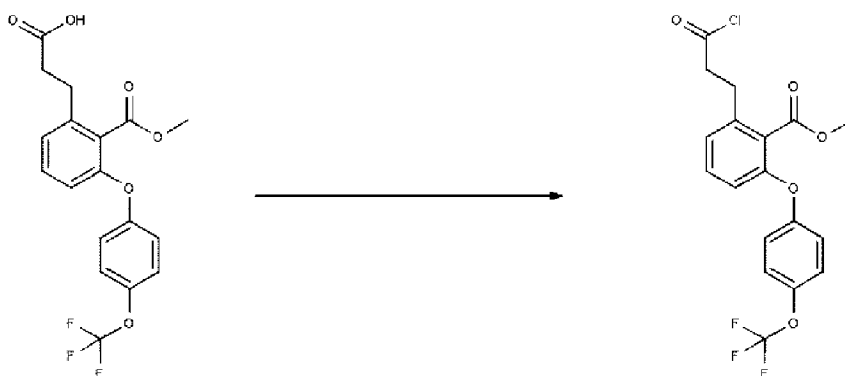
[001162] К (E)-метил 2-(3-третбутокси-3-оксопроп-1-енил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензоату (7,36 г, 16,8 ммоль) и 10% палладию на угле (2 г) добавляли метанол (75 мл), и реакционную смесь нагревали при 40°C в атмосфере водорода в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением метил 2-(3-третбутокси-3-оксопропил)-6-(4-(трифторметокси)-фенокси)бензоата (6,70 г, 91%) в виде масла янтарного цвета. ESI-MS m/z рассчитано 440,14, обнаружено 441,3 (M+1)+; время удерживания (метод H): 4,19 минуты (цикл 12 минут).

[001163] Стадия 6. 3-(2-(метоксикарбонил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)пропановая кислота



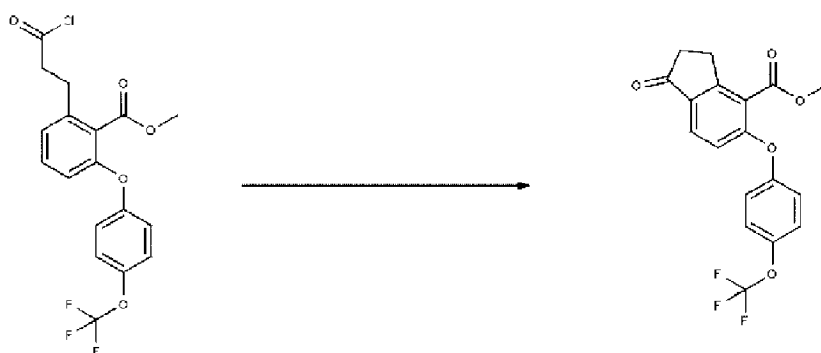
[001164] К 2-(3-третбутокси-3-оксопропил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензоату (6,70 г, 15,2 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл, 152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, затем смесь концентрировали два раза с 1,2-дихлорэтаном (2×15 мл). Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) с получением 3-(2-(метоксикарбонил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)пропановой кислоты (5,14 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 384,08, обнаружено 384,9 (M+1)+; время удерживания (метод G): 3,16 минуты (цикл 6 минут).

[001165] Стадия 7. Метил 2-(3-хлор-3-оксопропил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензоат



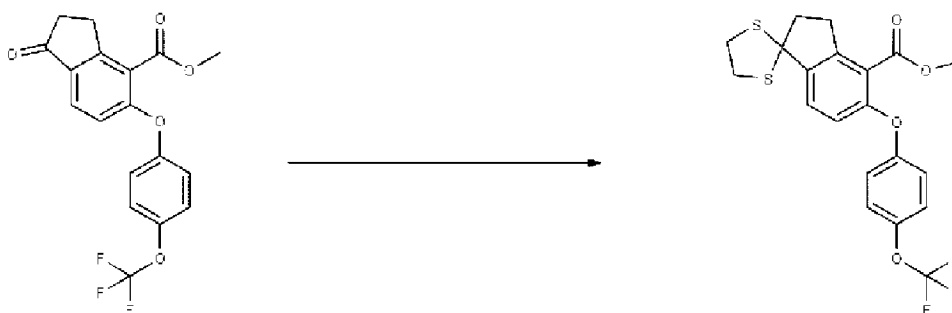
[001166] К раствору 3-(2-(метоксикарбонил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)фенил)пропановой кислоты (4,17 г, 10,8 ммоль) в дихлорметане (44 мл) добавляли оксалилхлорид (1,8 мл, 21,7 ммоль), затем DMF (5 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и затем концентрировали два раза с 1,2-дихлорэтаном (10 мл) с получением метил 2-(3-хлор-3-оксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)-бензоата (4,24 г, 97%) в виде масла, который непосредственно использовали на следующей стадии.

[001167] Стадия 8. Метил 1-оксо-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилат



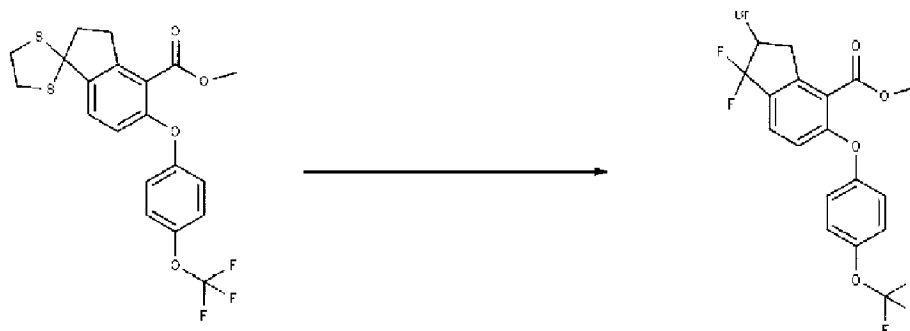
[001168] Суспензию трихлорида алюминия (2,96 г, 22,2 ммоль) в дихлорметане (100 мл) охлаждали до 0°C, и добавляли в течение 5 минут раствор метил 2-(3-хлор-3-оксипропил)-6-(4-(трифторметокси)фенокси)бензоата (3,57 г, 8,87 ммоль) в дихлорметане (17 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем выливали в ледяную воду (200 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), и органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) с получением метил 1-оксо-5-(4-(трифторметокси)фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилата (2,76 г, 85%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 366,07, обнаружено 366,7 (M+1)⁺; время удерживания (метод G): 3,28 минуты (цикл 6 минут). ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 2,62-2,76 (м, 2H) 3,14-3,28 (м, 2H) 3,80 (с, 3H) 7,06 (д, J=8,35 Гц, 1H) 7,19 (д, J=9,01 Гц, 2H) 7,44 (д, J=9,01 Гц, 2H) 7,80 (д, J=8,46 Гц, 1H) ppm.

[001169] Стадия 9. Метил 5-(4-(трифторметокси)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-[1,3]дитиолан]-4-карбоксилат



[001170] Раствор метил 1-оксо-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилата (1,59 г, 4,35 ммоль) и этан-1,2-дитиола (550 мкл, 6,52 ммоль) в дихлорметане (17 мл) охлаждали на ледяной бане и добавляли эфират трифторида бора (2,0 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляли 2 М водный раствор NaOH (25 мл), и смесь экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) с получением метил 5-(4-(трифторметокси)фенокси)-2,3-дигидроспиро-[инден-1,2'-[1,3]дитиолан]-4-карбоксилата (1,57 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z* рассчитано 442,05, обнаружено 442,8 (M+1)+; время удерживания (метод G): 3,98 минуты (цикл 6 минут).

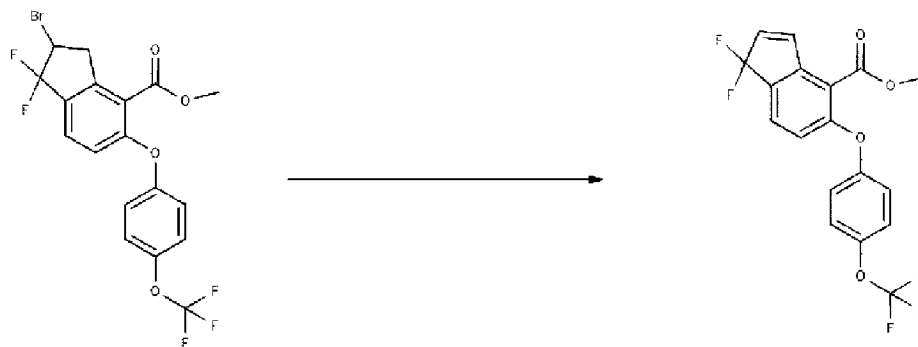
[001171] Стадия 10. Метил 2-бром-1,1-дифтор-5-(4-(трифтор-метокси)фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилат



[001172] К раствору дибромантина (2,9 г, 10,2 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при -78°C добавляли 70% HF/пиридин (3,0 мл, 1173 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям раствор метил 5-(4-(трифторметокси)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-[1,3]дитиолан]-4-карбоксилата (1,13 г, 2,55 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). Через 1 час, удаляли баню с сухим льдом, и реакционную смесь подогрели до комнатной температуры, и затем выливали в 2 М водный раствор NaOH (50 мл) и насыщенный водный раствор бисульфита натрия (7,5 мл). Смесь подщелачивали путем добавления 2 М водного раствора NaOH и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) с получением метил 2-бром-1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)фенокси)-2,3-дигидро-1H-

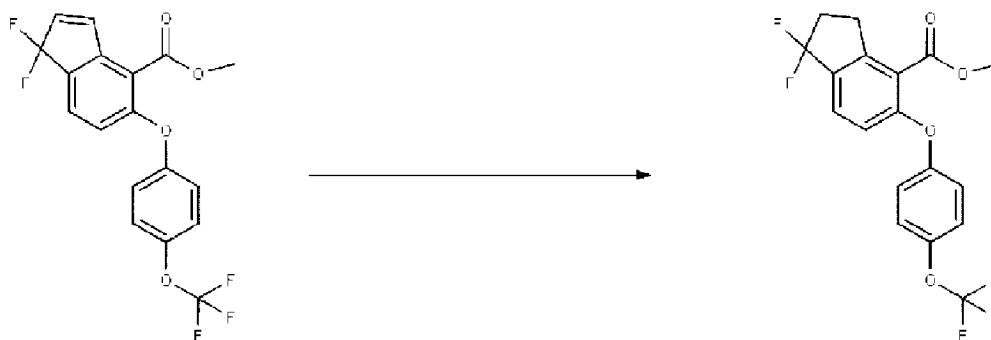
инден-4-карбоксилата (779 мг, 47%) в виде бесцветного масла. Время удерживания (метод G): 3,30 минуты (цикл 6 минут).

[001173] Стадия 11. Метил 1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)-1H-инден-4-карбоксилат



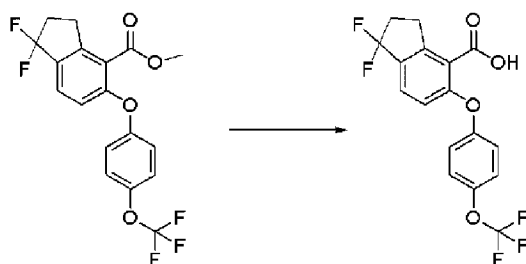
[001174] К раствору метил 2-бром-1,1-дифтор-5-(4-(трифтор-метокси)фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилата (779 мг, 1,67 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (0,38 мл, 2,50 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре, добавляли 2 М водный раствор HCl (25 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% дихлорметан/гексаны) с получением метил 1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)фенокси)-1H-инден-4-карбоксилата (595 мг, 92%) в виде желтого масла. Время удерживания (метод G): 3,15 минуты (цикл 6 минут).

[001175] Стадия 12. Метил 1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилат



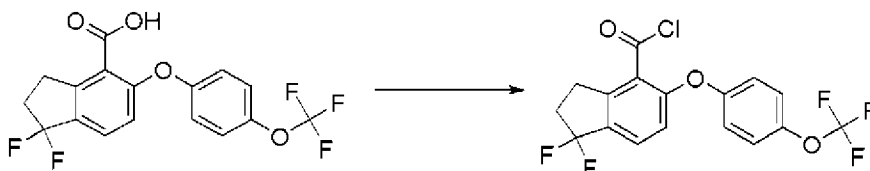
[001176] К раствору метил 1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)-1H-инден-4-карбоксилата (484 мг, 1,25 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли 10% палладия на угле (100 мг), и реакционную смесь гидрировали в реакторе Парра с мешалкой при давлении 0,41 МПа в течение 18 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-40% дихлорметан/гексаны) давала метил 1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилат (461 мг, 91%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 388,07, обнаружено 389,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод G): 3,71 минуты (цикл 6 минут).

[001177] Стадия 13. 1,1-Дифтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]индан-4-карбоновая кислота



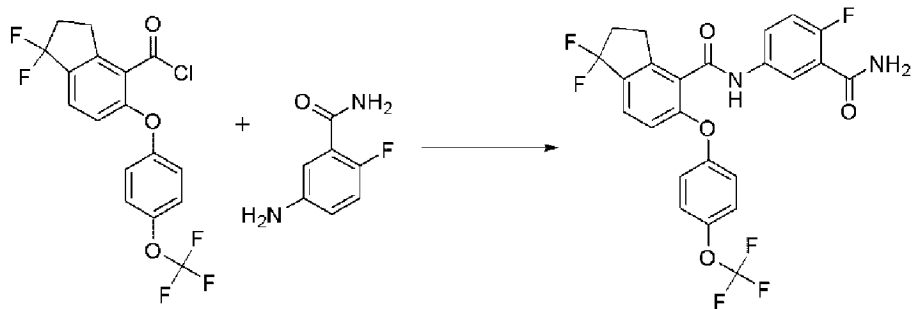
[001178] Смесь метил 1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоксилата (393 мг, 1,01 ммоль), гидрат гидроксида лития (168 мг, 4,00 ммоль), THF (2 мл), метанол (2 мл) и воды (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением 1,1-дифтор-5-(4-(трифторметокси)-фенокси)-2,3-дигидро-1H-инден-4-карбоновой кислоты (417 мг, 96%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 374,06, обнаружено 374,9 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод G): 3,25 минуты (цикл 6 минут). ^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 2,63 (дд, $J=13,95, 6,81$ Гц, 2H) 3,09 (уш.с, 2H) 6,88-7,15 (м, 3H) 7,36 (д, $J=8,46$ Гц, 2H) 7,59 (д, $J=7,80$ Гц, 1H) ppm.

[001179] Стадия 14. 1,1-Дифтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]индан-4-карбонилхлорид



[001180] К раствору 1,1-дифтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]индан-4-карбоновой кислоты (272 мг, 0,726 ммоль) и DMF (20 мкл, 0,26 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (400 мкл, 4,59 ммоль) в атмосфере N_2 . Ледяную баню удаляли через 10 минут, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта пиперидина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 1,1-дифтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]индан-4-карбонилхлорида.

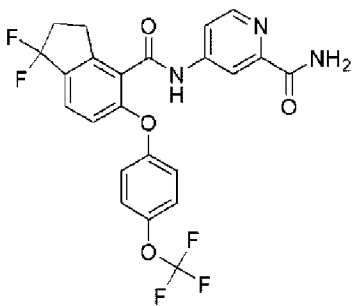
[001181] Стадия 15. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-1,1-дифтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]индан-4-карбоксамид (190)



[001182] Суспензию 5-амино-2-фторбензамида (42 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и DIEA (63 мкл, 0,36 ммоль) охлаждали до 0°C. Суспензию холодного 1,1-дифтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]индан-4-карбонилхлорида (71 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору амина. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, затем подогревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-1,1-дифтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]индан-4-карбоксамида (42,5 мг, 46%). ESI-MS m/z рассчитано 510,10, обнаружено 511,0 (M+1)+; время удерживания (метод C): 2,51 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 7,96 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 3H), 7,55-7,31 (м, 2H), 7,29-7,17 (м, 3H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,21-2,98 (м, 2H), 2,78-2,59 (м, 2H) ppm.

Пример 85

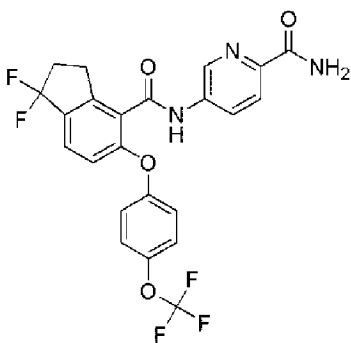
4-[[1,1-Дифтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]индан-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (191)



[001183] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 84, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамида на стадии образования амида (стадия 15). Выход требуемого продукта после очистки составлял 30 мг (41%). ESI-MS m/z рассчитано 493,1061, обнаружено 494,0 (M+1)+; время удерживания (метод C): 2,46 минуты (цикл 5 минут). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,15 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=9,2, 1,0 Гц, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,19-3,06 (м, 2H), 2,68 (тт, J=13,3, 7,0 Гц, 2H) ppm.

Пример 86

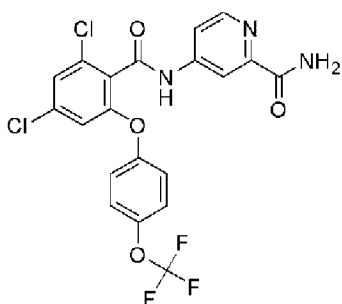
5-[[1,1-Дифтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]индан-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (192)



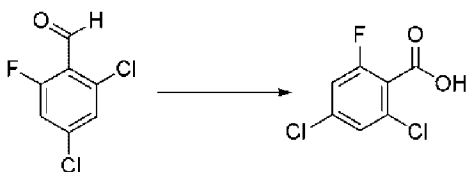
[001184] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 84, за исключением того, что использовали 5-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 15). Выход требуемого продукта после очистки составлял 34 мг (43%). ESI-MS m/z рассчитано 493,11, обнаружено 494,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод C): 2,45 минуты (цикл 5 минут). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 8,82 (дд, $J=2,5, 0,7$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,06-7,98 (м, 2H), 7,71 (дд, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,41 (дт, $J=8,0, 1,0$ Гц, 2H), 7,27-7,16 (м, 2H), 7,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,17-3,07 (м, 2H), 2,68 (тт, $J=14,2, 6,9$ Гц, 2H) ppm.

Пример 87

4-[[2,4-Дихлор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (180)



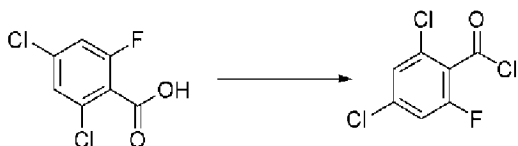
[001185] Стадия 1. 2,4-Дихлор-6-фторбензойная кислота



[001186] К раствору 2,4-дихлор-6-фторбензальдегида (1,00 г, 5,18 ммоль), 2-метил-2-бутена (1,82 г, 2,74 мл, 25,9 ммоль) и гидрата дигидрофосфата натрия (2,14 г, 15,5 ммоль) в трет-БуОН (5 мл)/ацетонитрил (3,25 мл)/вода (5 мл) при 0°C добавляли хлорит натрия (1,41 г, 15,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1N раствором HCl и концентрированным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Растирание со смесью 20% диэтиловый эфир/гексан и фильтрация давали 2,4-дихлор-6-фторбензойную кислоту

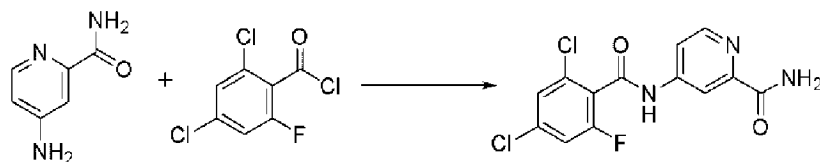
(700 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,29 (уш.с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H) ppm.

[001187] Стадия 2. 2,4-Дихлор-6-фторбензоилхлорид



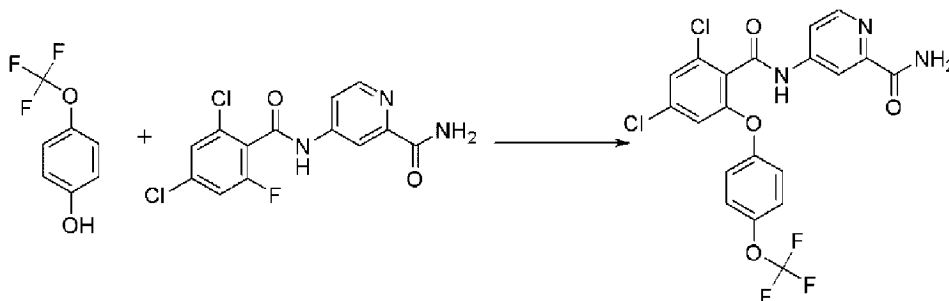
[001188] К 2,4-дихлор-6-фторбензойной кислоте (5,10 г, 24,4 ммоль) и DMF (173 мкл, 2,23 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (10,2 мл, 117 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере N₂. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2,4-дихлор-6-фтор-бензоилхлорида.

[001189] Стадия 3. 4-[(2,4-Дихлор-6-фтор-бензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамид



[001190] К 4-аминопиридин-2-карбоксамиду (1,51 г, 11,0 ммоль) и DIEA (4,8 мл, 27,5 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (25 мл), охлажденному при 0°C, добавляли по каплям раствор 2,4-дихлор-6-фтор-бензоилхлорида (2,5 г, 11 ммоль) в дихлорметане (12,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду, и полученный осадок фильтровали и сушили с получением 4-[(2,4-дихлор-6-фторбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид (1,05 г, 29%). ESI-MS m/z рассчитано 327,00, обнаружено 328,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,16 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,42 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,88-7,51 (м, 4H) ppm.

[001191] Стадия 4. 4-[[2,4-Дихлор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (180)

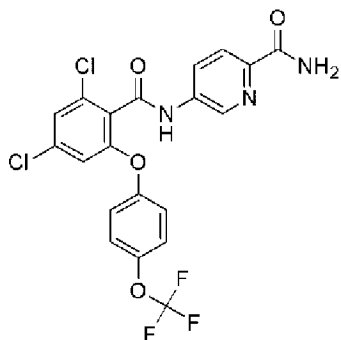


[001192] К 4-[(2,4-дихлор-6-фторбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамиду (45 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 4-(трифторметокси)фенол (24 мг, 18 мкл, 0,14 ммоль), затем K₂CO₃ (57 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[2,4-

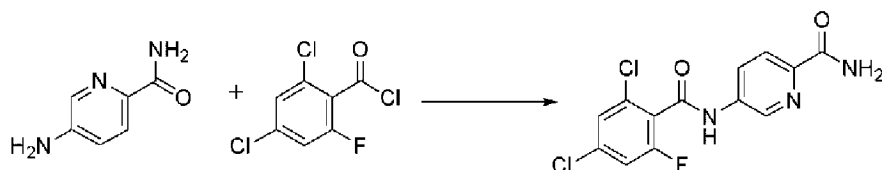
дихлор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (38 мг, 57%). ESI-MS m/z рассчитано 485,02, обнаружено 485,85 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,36 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,67 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,2, 1,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,13 (д, J=1,8 Гц, 1H) ppm. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -57,13 ppm.

Пример 88

5-[[2,4-Дихлор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (184)

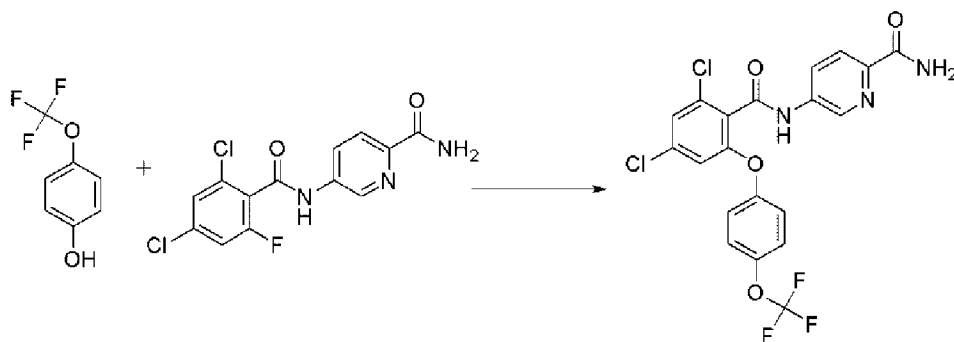


[001193] Стадия 1. 5-[(2,4-Дихлор-6-фторбензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамид



[001194] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 87, стадия 3, за исключением того, что использовали 5-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 1,2 г (33%). ESI-MS m/z рассчитано 327,00, обнаружено 328,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,16 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,34 (с, 1H), 8,88-8,82 (м, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,12-8,01 (м, 2H), 7,76 (дкв, J=4,2, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H) ppm.

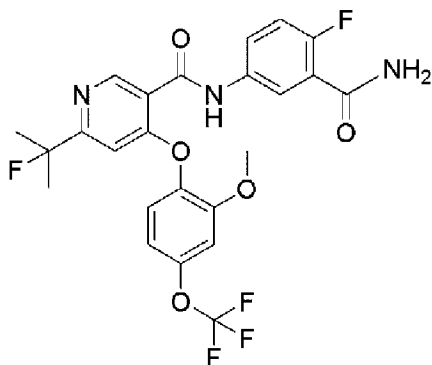
[001195] Стадия 2. 5-[[2,4-Дихлор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (184)



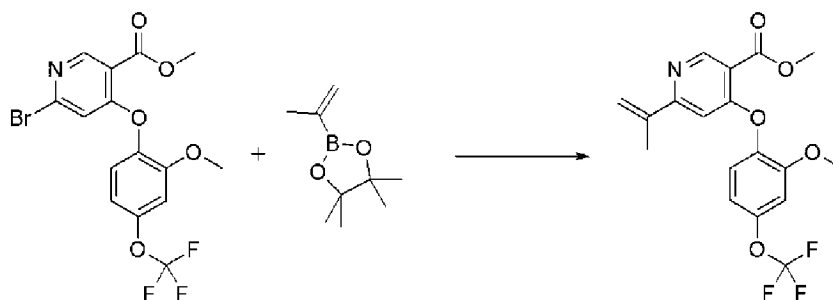
[001196] К раствору 5-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамида (44 мг, 0,13 ммоль) в DMF добавляли 4-(трифторметокси)фенол (24 мг, 17 мкл, 0,13 ммоль), затем K_2CO_3 (56 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), фильтровали и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 5-[[2,4-дихлор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (36 мг, 53%). ESI-MS m/z рассчитано 485,02, обнаружено 485,8 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,81 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (с, 1H), 8,86 (дд, $J=2,5, 0,7$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,13-7,99 (м, 2H), 7,61-7,48 (м, 2H), 7,27 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,00 (м, 1H) 6,76 (д, $J=1,8$ Гц, 1H) ppm.

Пример 89

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамида (103)



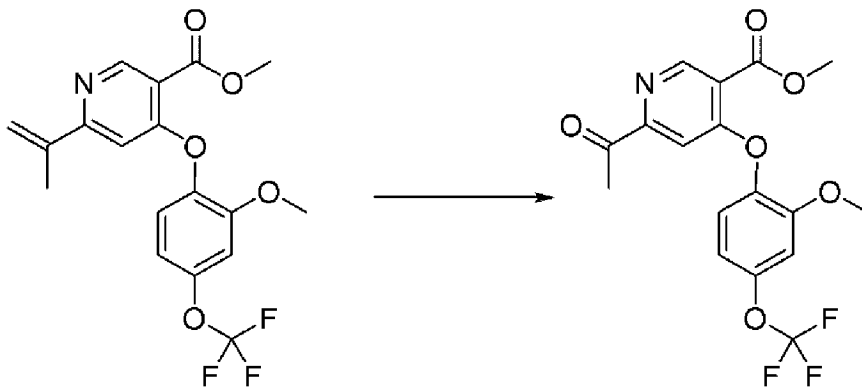
[001197] Стадия 1. Метил 6-изопропенил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



[001198] Смесь метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (полученного, как описано в примере 65, стадия 1, 12,0 г, 28,4 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (1,86 г, 2,28 ммоль) суспендировали в безводном ацетонитриле (120 мл) в атмосфере N_2 . К реакционной смеси добавляли пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (4,93 г, 28,5 ммоль), затем водный раствор K_2CO_3 (29 мл 2 M, 57 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 6 часов. Смесь охлаждали, распределяли между водой и дихлорметаном, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством дихлорметана (2x), и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-25% этилацетат/гексаны) давала метил 6-изопропенил-4-

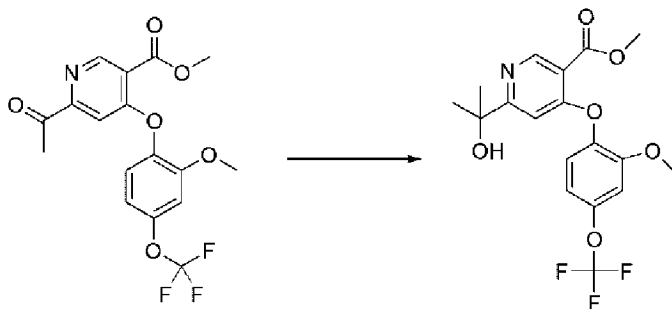
[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-карбоксилат (8,1 г, 74%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 383,10, обнаружено 384,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,69 минуты (цикл 1 минута).

[001199] Стадия 2. Метил 6-ацетил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



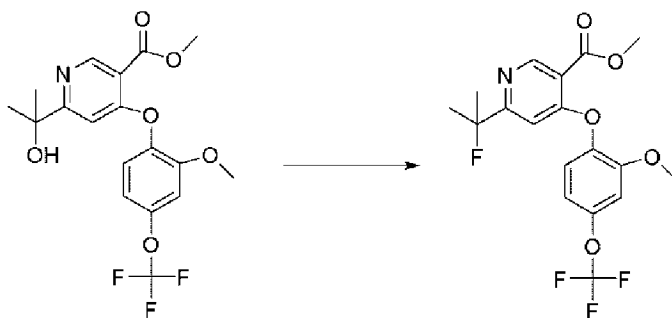
[001200] Метил 6-изопропенил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (4,0 г, 10 ммоль) растворяли в THF (20 мл)/ацетон (20 мл) и затем добавляли воду (20 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем обрабатывали гидратом трихлорида рутения (150 мг, 0,665 ммоль), затем добавляли порциями перйодат натрия (9,0 г, 42 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакцию смесь подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и осадок на фильтре промывали дихлорметаном. Фильтрат затем разбавляли водой, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2x), и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) дала метил 6-ацетил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (3,1 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 385,08, обнаружено 386,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,70 минуты (цикл 1 минута). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,01 (д, $J=0,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,09 (ддкв, $J=8,8, 2,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=0,4$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 2,60 (с, 3H) ppm.

[001201] Стадия 3. Метил 6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



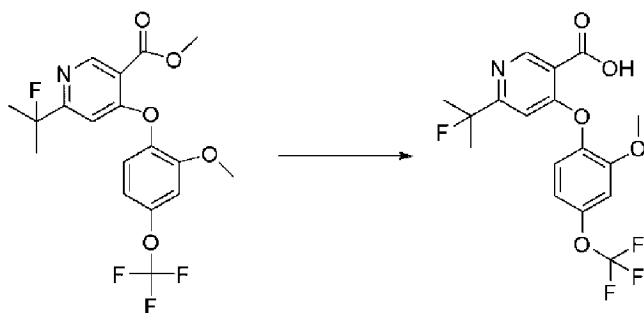
[001202] Метил 6-ацетил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоксилат (1,56 г, 4,05 ммоль) растворяли в безводном THF (40 мл) в атмосфере N₂, и раствор охлаждали до -78°C. Затем добавляли по каплям раствор бромида метилмагния (1,5 мл 3 М в THF, 4,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 10 минут и затем подогревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала метил 6-(1-гидрокси-1-метил-этил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (590 мг, 36%). ESI-MS m/z рассчитано 401,11, обнаружено 402,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,56 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 1,35 (с, 6H) ppm.

[001203] Стадия 4. Метил 6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



[001204] Метил 6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (574 мг, 1,43 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (6 мл) в атмосфере N₂ и охлаждали до -78°C. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям Deoxo-fluor (320 мкл, 1,74 ммоль) в виде раствора в дихлорметане (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (2х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) давала метил 6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (375 мг, 65%). ESI-MS m/z рассчитано 403,10, обнаружено 404,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,75 минуты (цикл 1 минута).

[001205] Стадия 5. 6-(1-Фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновая кислота



[001206]

Метил

6-(1-фтор-1-метил-этил)-4-[2-метокси-4-(три-

фторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (375 мг, 0,930 ммоль) растворяли в смеси метанол (1,5 мл)/ТНФ (1 мл) при комнатной температуре, и затем добавляли раствор NaOH (200 мг, 5,00 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли под вакуумом, и полученную белую суспензию растворяли в воде и охлаждали до 0°C. Раствор обрабатывали 6 М водным раствором HCl до pH 2. Полученную белую суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали водой. Затем осадок на фильтре сушили в эксикаторе, заполненным DrieRite, под высоким вакуумом с получением 6-(1-фтор-1-метил-этил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (285 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS *m/z* рассчитано 389,09, обнаружено 390,1 (M+1)+; время удерживания (метод А): 0,65 минуты (цикл 1 минута).

[001207] Стадия 6. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (103)

[001208]

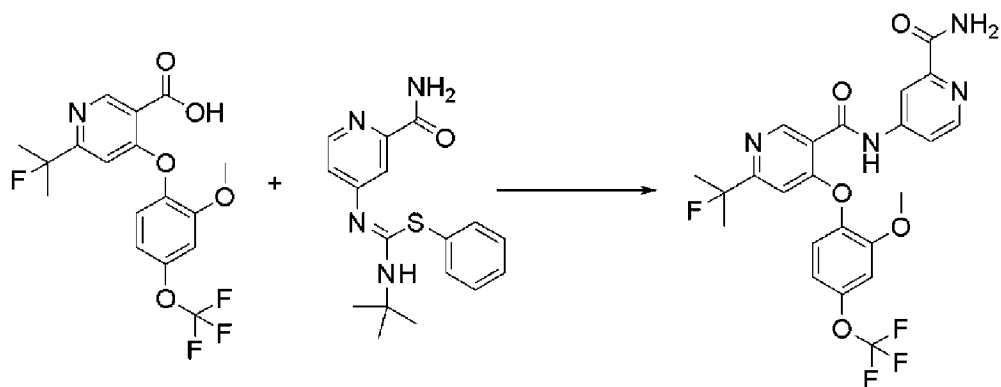
Смесь

6-(1-фтор-1-метил-этил)-4-[2-метокси-4-

(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (142 мг, 0,365 ммоль), 5-амино-2-фторбензамида (56 мг, 0,37 ммоль), HATU (140 мг, 0,368 ммоль) и 4-метилморфолина (111 мг, 1,10 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2x). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (134 мг, 69%). ESI-MS *m/z* рассчитано 525,13, обнаружено 526,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,71 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,70 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=14,6 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,23 (м, 2H), 7,10 (ддт, J=7,7, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,61 (д, J=22,3 Гц, 6H) ppm. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -56,86, -119,01 (дт, J=8,9, 5,5 Гц), -140,24 - -143,39 (м) ppm.

Пример 90

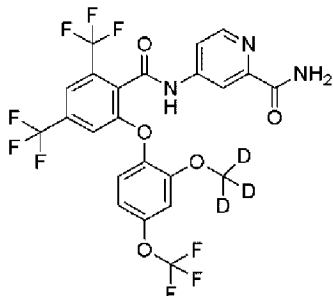
N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (104)



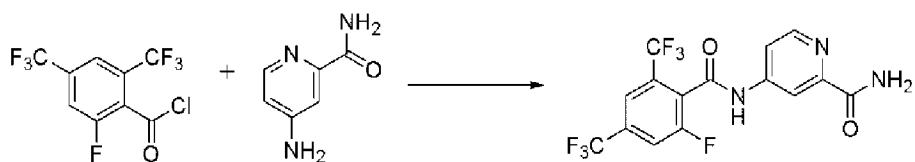
[001209] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(три-фторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновую кислоту (полученную, как описано в примере 95, стадия 5, 143 мг, 0,367 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанилметиле]амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в синтезе 1, 121 мг, 0,368 ммоль) и трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (3,9 мг, 0,011 ммоль) и 2-пропанол (1,4 мл). Реакционный сосуд герметизировали, и проводили перемешивание при 80°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/дихлорметан) давала N-(2-карбамоил-4-пиридил)-6-(1-фтор-1-метилэтил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-карбоксамид (93 мг, 49%). ESI-MS m/z рассчитано 508,14, обнаружено 509,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,59 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,07 (с, 1H), 8,74 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,10 (ддт, J=7,6, 2,8, 1,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J=1,4 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 1,61 (д, J=22,4 Гц, 6H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -56,87, -142,08 (р, J=22,5 Гц) ppm.

Пример 91

4-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (175)

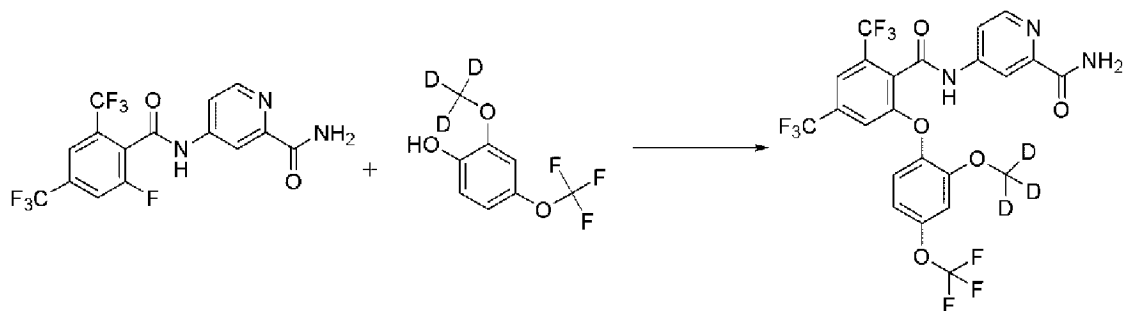


[001210] Стадия 1. 4-[[2-Фтор-4,6-бис(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид



[001211] К 2-фтор-4,6-бис(трифторметил)бензоилхлориду (1,20 г, 4,08 ммоль) и DIEA (1,8 мл, 10 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (12 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 4-аминопиридин-2-карбоксамид (560 мг, 4,08 ммоль) в дихлорметане (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой концентрировали досуха. Хроматография на силикагеле (1-5% метанол/дихлорметан) давала 4-[[2-фтор-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (400 мг, 11%). ESI-MS m/z рассчитано 395,05, обнаружено 396,6 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,55 минуты (цикл 1 минута).

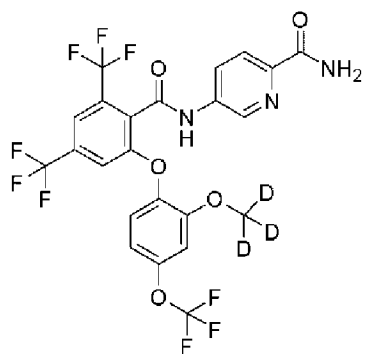
[001212] Стадия 2. 4-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (175)



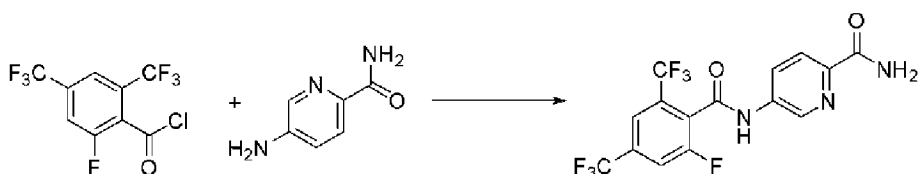
[001213] Смесь 4-[[2-фтор-4,6-бис(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (57 мг, 0,10 ммоль), 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенола (20 мг, 0,10 ммоль), K_2CO_3 (40 мг, 0,29 ммоль) в DMF (380 мкл) нагревали при 100°C. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли с помощью DMSO (1 мл). Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[2-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (42 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 586,10, обнаружено 587,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,84 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,46 (с, 1H), 8,60-8,52 (м, 1H), 8,29 (дд, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,79 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,23 (дд, $J=2,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,09-6,99 (м, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -56,87, -58,50, -61,65 ppm.

Пример 92

5-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (176)

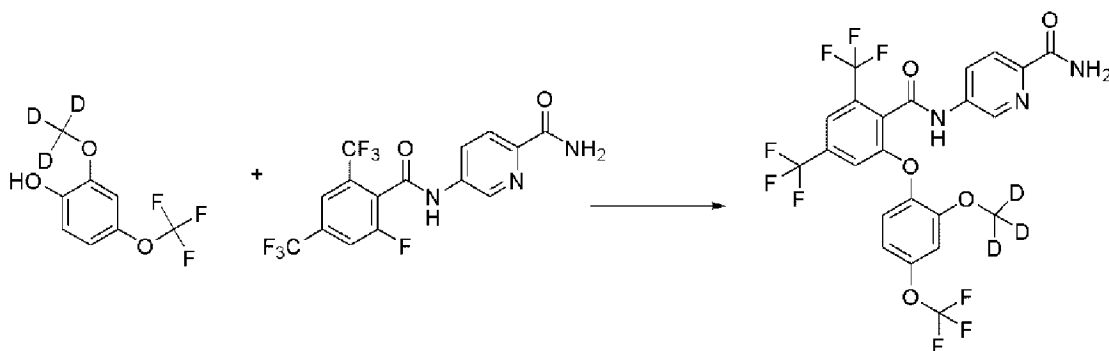


[001214] Стадия 1. 5-[[2-Фтор-4,6-бис(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид



[001215] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 91, стадия 1, за исключением того, что использовали 5-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 560 мг (49%). ESI-MS m/z рассчитано 395,05, обнаружено 396,2 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод В): 0,55 минуты (цикл 3 минуты).

[001216] Стадия 2. 5-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (176)

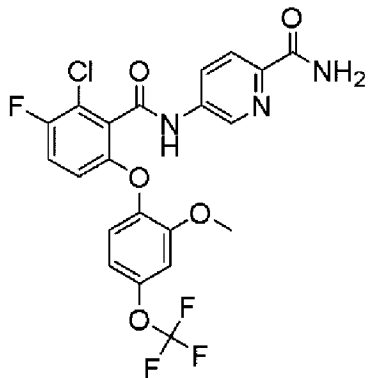


[001217] Смесь 5-[[2-фтор-4,6-бис(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (50 мг, 0,13 ммоль), 2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенола (27 мг, 0,13 ммоль) и K_2CO_3 (52 мг, 0,38 ммоль) в DMF (0,5 мл) нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли с помощью DMSO (1 мл) и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) с получением 5-[[2-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (39 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 586,10, обнаружено 587,2 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод В): 1,84 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,82 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,02

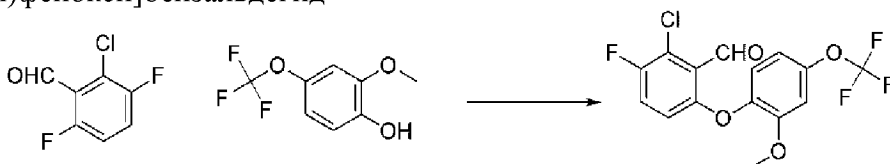
(д, J=2,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H) ppm.

Пример 93

5-[[2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (186)

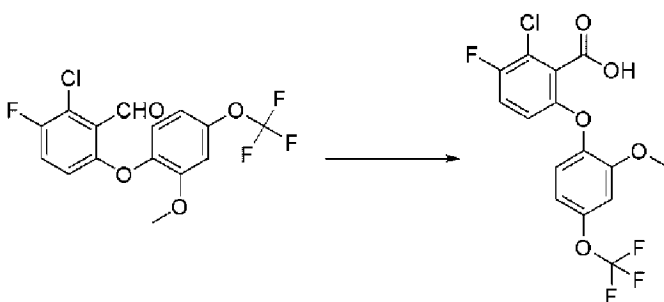


[001218] Стадия 1. 2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегид



[001219] Смесь 2-хлор-3,6-дифторбензальдегида (2,0 г, 11,3 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (2,4 г, 11,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,5 г, 13,8 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегида (3,6 г, 87%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 364,01, обнаружено 365,0 (M+1)+; время удерживания (метод F): 1,09 минуты (цикл 1,5 минуты).

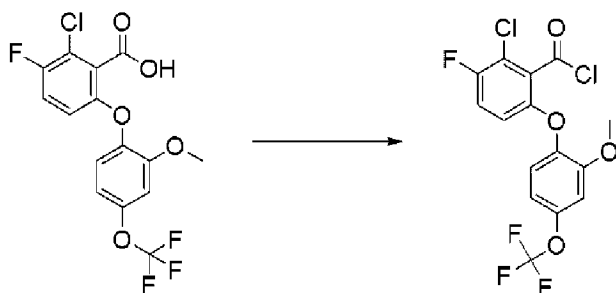
[001220] Стадия 2. 2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001221] К суспензии 2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегида (3,60 г, 9,87 ммоль) и гидрата дигидрофосфата натрия (1,40 г, 11,7 ммоль) в смеси трет-БуОН (20 мл)/вода (10 мл) при 0°C добавляли раствор 2-

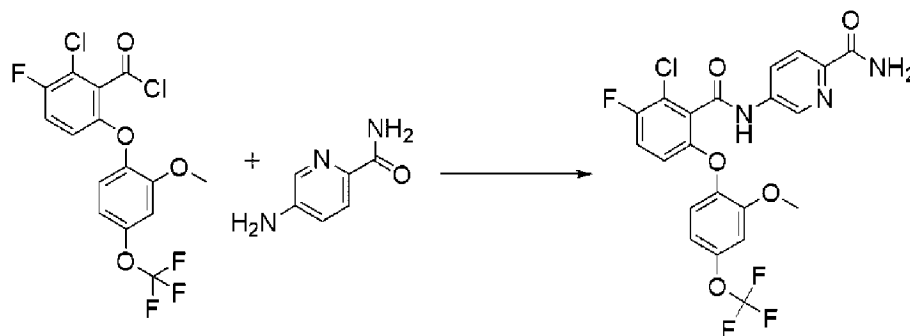
метил-2-бутена (15 мл 2 М в THF, 30 ммоль). Затем добавляли порциями хлорит натрия (1,40 г, 12,4 ммоль) в течение 30 минут. Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 1-2, используя 2М HCl, и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом с получением 2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (3,76 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 380,01, обнаружено 379,1 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,71 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001222] Стадия 3. 2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорид



[001223] Раствор 2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (100 мг, 0,263 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0°C. К раствору добавляли DMF (2 мкл, 0,03 ммоль), затем осторожно добавляли оксалилхлорид (35 мкл, 0,40 ммоль). Через 5 минут удаляли ледяную баню, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и отгоняли в виде азеотропной смеси с дихлорметаном с получением 2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида.

[001224] Стадия 4. 5-[[2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (186)

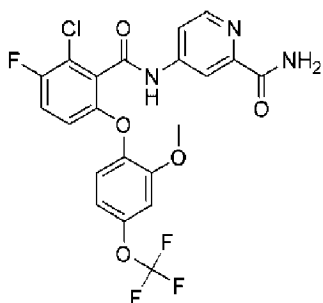


[001225] 2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоилхлорид растворяли в THF (2 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли DIEA (138 мкл, 0,792 ммоль) и 5-аминопиридин-2-карбоксамид (40 мг, 0,29 ммоль), и полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 минут и затем подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли

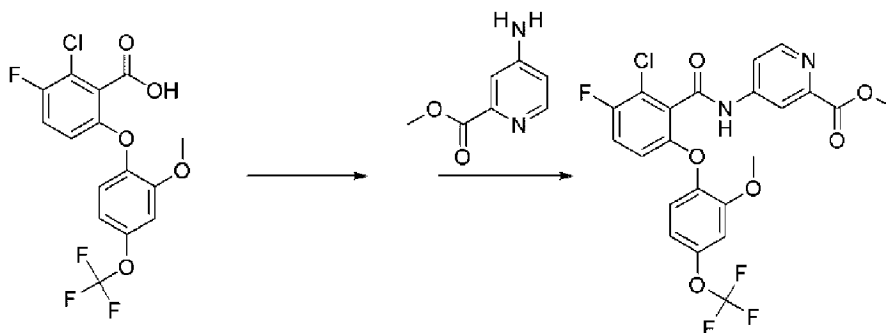
этилацетатом и промывали водой и концентрированным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала 5-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (85 мг, 64%). ESI-MS m/z рассчитано 499,06, обнаружено 500,0 (M+1)+; 497,9 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,01 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,25 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,09-7,99 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (т, J=9,0 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,98 (ддд, J=8,9, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=9,3, 3,9 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm.

Пример 94

4-[[2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (171)



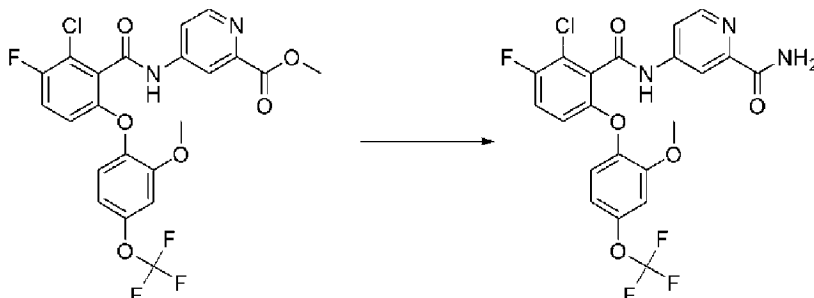
[001226] Стадия 1. Метил 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001227] К раствору 2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (300 мг, 0,788 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (7 мкл, 0,08 ммоль) и оксалилхлорид (235 мкл, 2,69 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в дихлорметане (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (159 мг, 1,05 ммоль), затем триэтиламин (422 мкл, 3,03 ммоль). Полученную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-

60% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (204 мг, 50%). ESI-MS m/z рассчитано 514,06, обнаружено 515,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 0,97 минуты (цикл 1,5 минуты).

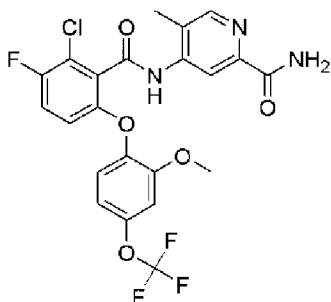
[001228] Стадия 2. 4-[[2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (171)



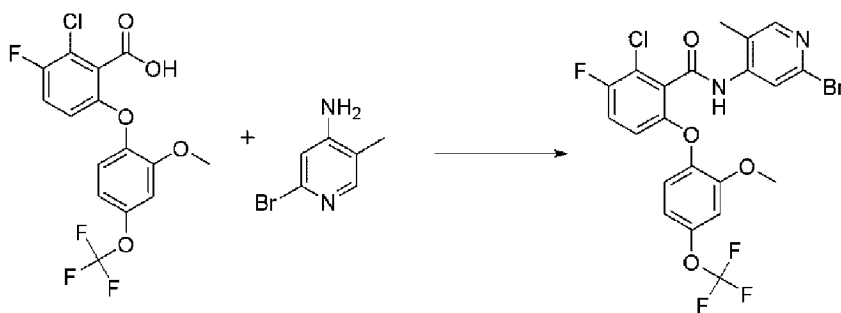
[001229] Раствор метил 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (204 мг, 0,3963 ммоль) в аммиаке (6,4 мл 7 М в метаноле, 44,80 ммоль) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (142,3 мг, 70%). ESI-MS m/z рассчитано 499,056, обнаружено 500,0 ($M+1$)+; время удерживания: 3,2 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,36 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,74-7,55 (м, 2H), 7,39-7,12 (м, 2H), 7,00 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=9,0, 1,4$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 95

4-[[2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамида (129)

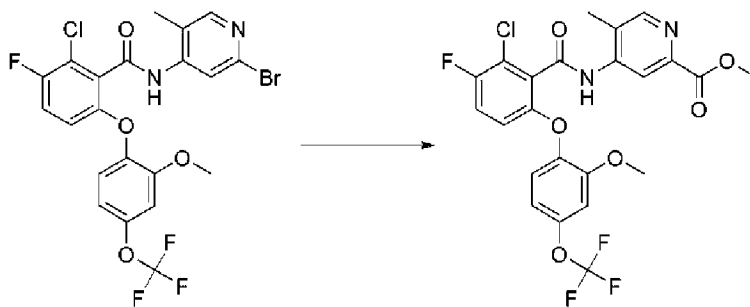


[001230] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид



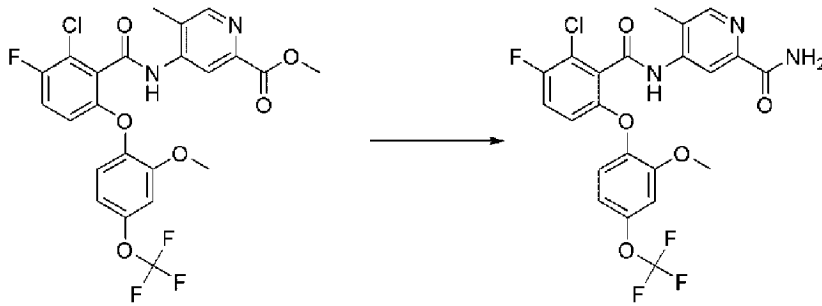
[001231] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 94, стадия 1, за исключением того, что использовали 2-бром-5-метилпиридин-4-амин на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 179 мг (29%). ESI-MS m/z рассчитано 547,98, обнаружено 551,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,10 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001232] Стадия 2. Метил 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001233] К раствору N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамида (179 мг, 0,186 ммоль) в метаноле (5 мл) и триэтиламина (40 мг, 0,3953 ммоль) в пробирке для проведения реакций при повышенном давлении добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (30 мг, 0,03674 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и пропускали через слой целита, элюируя метанолом. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (87 мг, 89%). ESI-MS m/z рассчитано 528,07, обнаружено 529,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 0,99 минуты (цикл 1,5 минуты).

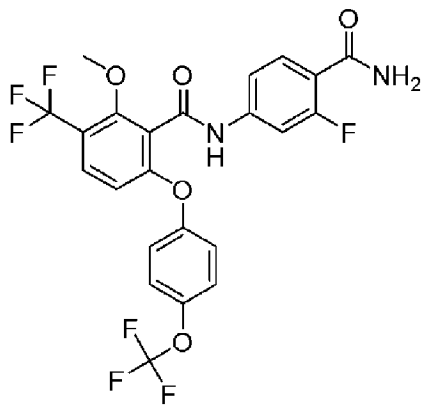
[001234] Стадия 3. 4-[[2-Хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (129)



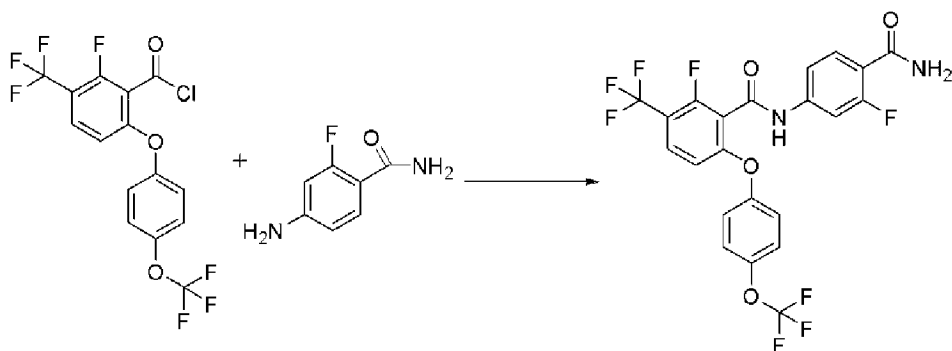
[001235] Смесь метил 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилата (87 мг, 0,16 ммоль) и аммиака (4,5 мл 7 М в метаноле, 31,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли акцептор SPM32 на основе диоксида кремния и металла (150 мг), и реакцию перемешивали в течение 15 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала 4-[[2-хлор-3-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (54 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 513,07, обнаружено 514,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,21 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,52 (с, 1H), 8,61-8,34 (м, 2H), 8,16-7,97 (м, 1H), 7,60 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,28-7,12 (м, 2H), 6,99 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J=9,2, 3,9$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,29 (с, 3H) ppm.

Пример 96

N-(4-Карбамоил-3-фторфенил)-2-метокси-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (132)

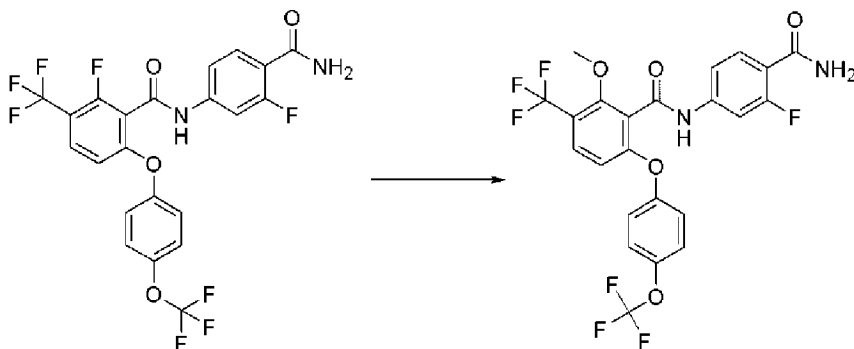


[001236] Стадия 1. N-(4-Карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (65)



[001237] Суспензию 4-амино-2-фторбензамида (122 мг, 0,790 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и DIEA (272 мкл, 1,56 ммоль) охлаждали до 0°C. Суспензию холодного 2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (полученного, как описано в примере 15, стадия 2, 314 мг, 0,780 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору амина. Через 10 минут, удаляли ледяную баню, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель испаряли в токе N₂, и остаток очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (298 мг, 74%). ESI-MS m/z рассчитано 520,07, обнаружено 521,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 2,56 минуты (цикл 1 минута); время удерживания (метод В): 1,85 минуты (цикл 3 минуты); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 7,88 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=13,0, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,49 (дд, J=9,1, 1,0 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,8 Гц, 1H).

[001238] Стадия 2. N-(4-Карбамоил-3-фторфенил)-2-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (132)

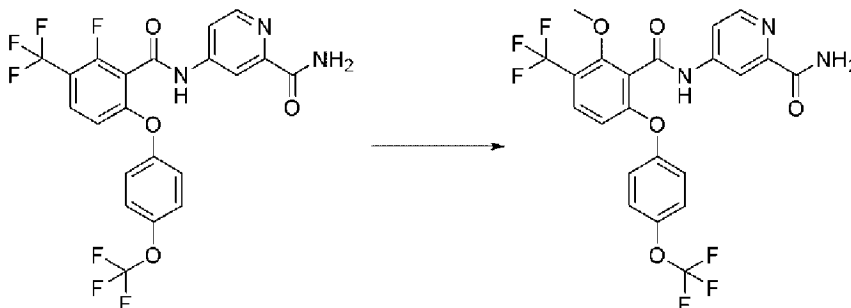


[001239] N-(4-Карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (65 мг, 0,12 ммоль) растворяли в растворе метоксида натрия (1 мл 0,5 М в метаноле, 0,5 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (14,6 мг, 22%). ESI-MS m/z рассчитано 532,09, обнаружено 533,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод С): 2,59 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,54 (д, J=16,9 Гц,

2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 7,42 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H) ppm.

Пример 97

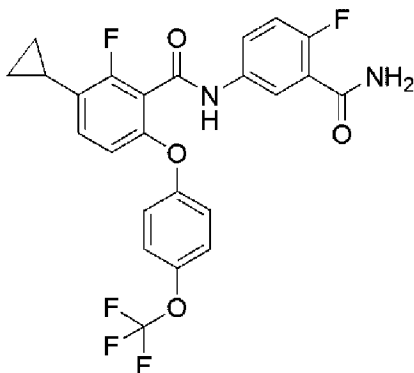
4-[[2-Метокси-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (91)



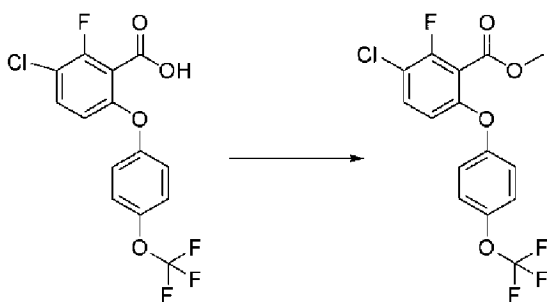
[001240] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 96, стадия 2, за исключением того, что использовали 4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(три-фторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид 48. Выход требуемого продукта после очистки составлял 8 мг (14%). ESI-MS m/z рассчитано 515,09, обнаружено 516,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 2H), 6,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H) ppm.

Пример 98

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (71)

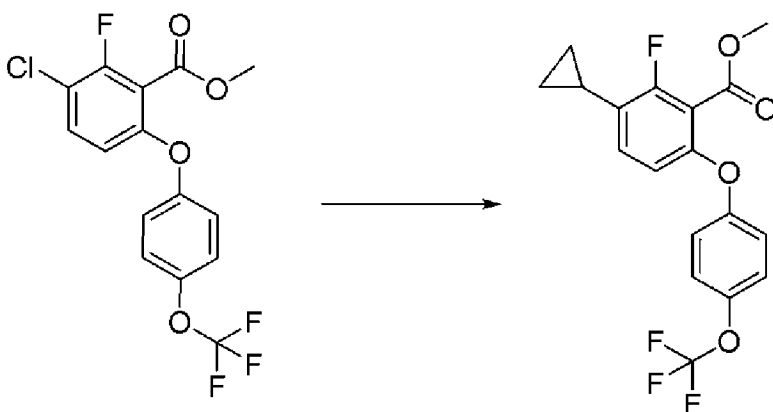


[001241] Стадия 1. Метил 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоат



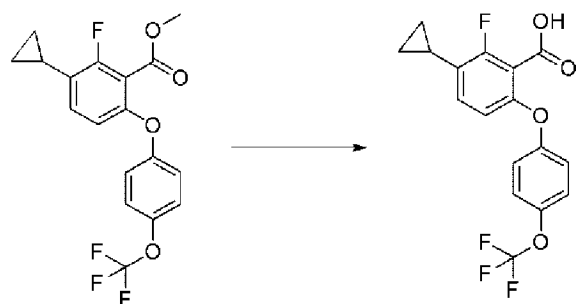
[001242] К суспензии 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензойной кислоты (полученной как описано в примере 88, стадия 2, 390 мг, 1,11 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) и метаноле (600 мкл, 14,8 ммоль), перемешиваемой в атмосфере N₂ при 0°C, добавляли по каплям (триметилсилил)диазометан (1 мл 2 М в гексанах, 2,000 ммоль) до тех пор, пока не продолжал сохраняться слабо-желтый цвет. Смесь перемешивали 10 минут, затем добавляли несколько капель уксусной кислоты для связывания избытка реагента (смесь обесцвечивалась). Смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала метил 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоат (400 мг, 99%). ESI-MS m/z рассчитано 364,01, обнаружено 365,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,12 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,22-7,14 (м, 2H), 6,96 (дд, J=9,0, 1,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H) ppm.

[001243] Стадия 2. Метил 3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоат



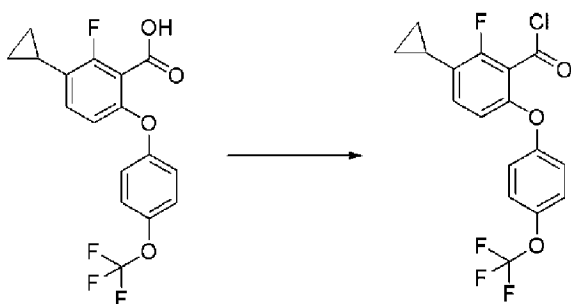
[001244] В колбу, загруженную метил 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоатом (400 мг, 1,10 ммоль) и бис(тритретбутилфосфин)палладием (0) (340 мг, 0,665 ммоль) в атмосфере N₂ при 0°C, добавляли бромид циклопропилцинка (635 мл 0,5 М в THF, 318 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли 1N раствором HCl и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-4% этилацетат/гексаны) давала метил 3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоат (336 мг, 83%). ESI-MS m/z рассчитано 370,08, обнаружено 371,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,2 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43-7,35 (м, 2H), 7,18 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,83 (дд, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,03 (ддд, J=13,6, 8,6, 5,2 Гц, 1H), 1,07-0,91 (м, 2H), 0,83-0,61 (м, 2H) ppm.

[001245] Стадия 3. 3-Циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



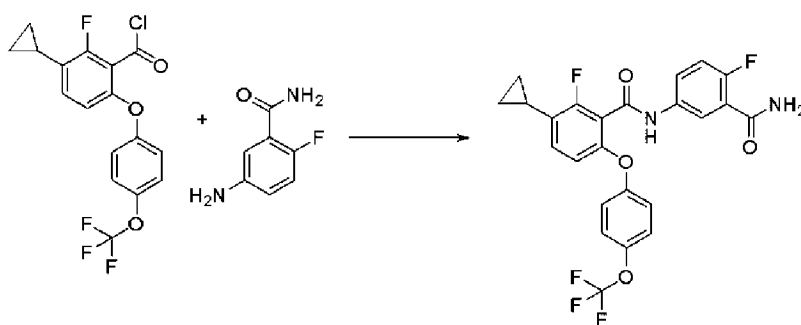
[001246] К раствору метил 3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (360 мг, 0,972 ммоль) в метаноле (5 мл) и THF (5 мл) добавляли водный раствор NaOH (5 мл 3 М, 15 ммоль), затем твердый NaOH (500 мг, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем охлаждали до 0°C и осторожно гасили с помощью 6 М HCl. Суспензию экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (329 мг, 95%). ESI-MS m/z рассчитано 356,07, обнаружено 357,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,76 минуты (цикл 1 минута).

[001247] Стадия 4. 3-Циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорид



[001248] К раствору 3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (235 мг, 0,660 ммоль) и DMF (30 мкл, 0,39 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (100 мкл, 1,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Растворитель испаряли под вакуумом с получением 3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоилхлорида.

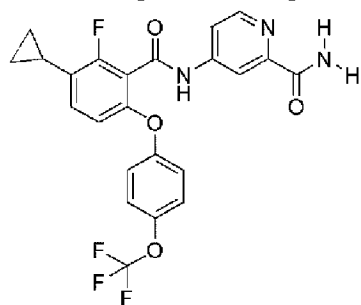
[001249] Стадия 5. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (71)



[001250] Раствор 5-амино-2-фторбензамида (50 мг, 0,32 ммоль) и DIEA (200 мкл, 1,15 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали суспензией 3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида (120 мг, 0,3202 ммоль) в THF (1 мл)/дихлорметан (1 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали с помощью 1 М HCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]бензамид (24 мг, 14%). ESI-MS m/z рассчитано 492,11, обнаружено 493,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,83 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 7,94 (дд, J=6,6, 2,8 Гц, 1H), 7,74-7,62 (м, 3H), 7,36 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,23 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,05 (тт, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 1,08-0,92 (м, 2H), 0,72 (р, J=4,9, 4,4 Гц, 2H) ppm.

Пример 99

4-[[3-Циклопропил-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (72)

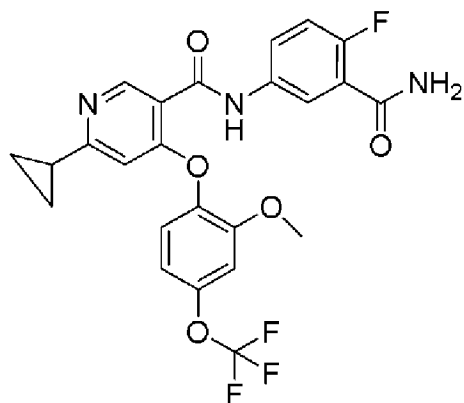


[001251] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 98, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 5). Выход требуемого продукта после очистки составлял 7 мг (4%). ESI-MS m/z рассчитано 475,12, обнаружено 476,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,27 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,20-7,02 (м, 3H), 6,78 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,06 (тт, J=8,7, 5,1 Гц, 1H), 1,00 (г, J=4,4 Гц, 2H), 0,78-0,61 (м, 2H) ppm.

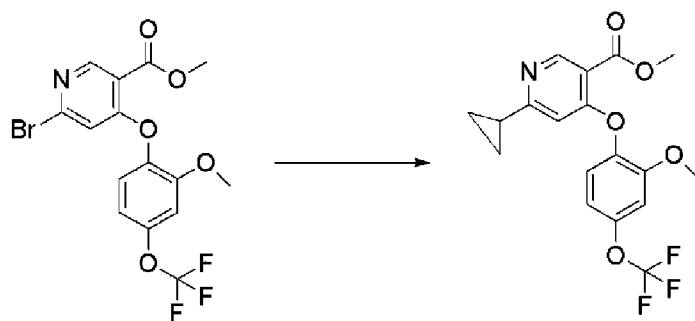
Пример 100

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[2-метокси-4-

(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (43)



[001252] Стадия 1. Метил 6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат

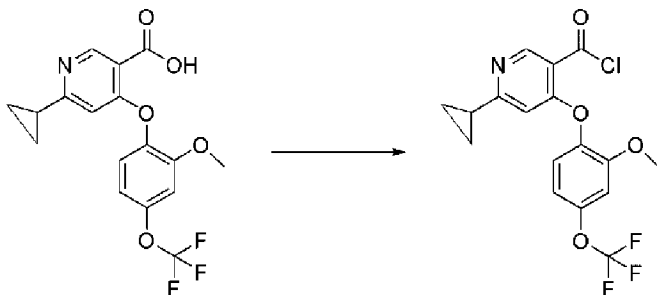


[001253] В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой, загружали метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (полученный, как описано в примере 65, стадия 1, 10,0 г, 23,7 ммоль) и бис(тритретбутилфосфин)палладий (0) (1,98 г, 3,87 ммоль), герметизировали мембраной и создавали атмосферу N₂, и добавляли THF (24 мл), получая в результате суспензию. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и в капельную воронку загружали бромид циклопропилцинка (57 мл 0,5 М в THF, 28,5 ммоль) в виде раствора в THF, который затем добавляли по каплям к реакционной смеси в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 минут, затем разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Слои разделяли, и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала метил 6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (7,3 г, 80%) в виде желтовато-белого твердого вещества после сушки под высоким вакуумом. ESI-MS m/z рассчитано 383,10, обнаружено 384,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,63 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,9, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 2,01 (тт, J=7,9, 4,9 Гц, 1H), 0,91 (тт, J=8,0, 2,9 Гц, 4H) ppm.

[001254] Стадия 2. 6-Циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновая кислота

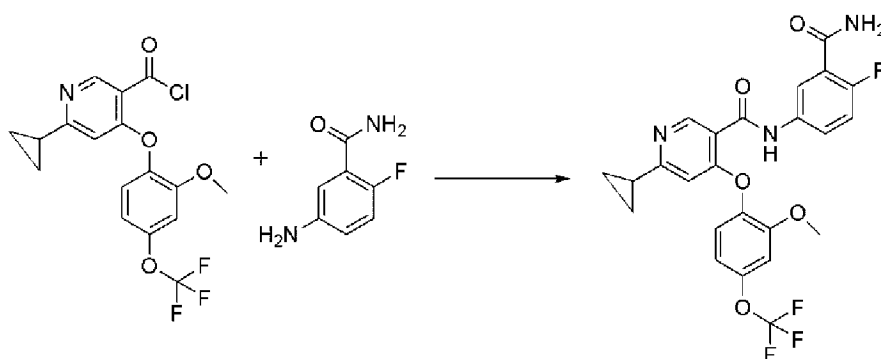
[001255] Метил 6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (7,30 г, 19,0 ммоль) растворяли в метаноле (110 мл) и обрабатывали раствором NaOH (11,4 г, 285 ммоль) в воде (37 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли под вакуумом, и полученную суспензию растворяли в воде (100 мл). Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям водным раствором 6 М HCl до pH 2. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом. Осадок на фильтре промывали водой и сушили под вакуумом в течение 16 часов с получением 6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 100%) в виде белого порошка. ESI-MS m/z рассчитано 369,08, обнаружено 370,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,51 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,04 (ддкв, J=8,7, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,06 (р, J=6,4 Гц, 1H), 0,95 (д, J=6,4 Гц, 4H) ppm.

[001256] Стадия 3. 6-Циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбонилхлорид



[001257] К раствору 6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (2,1 г, 5,7 ммоль) и DMF (400 мкл, 5,17 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (500 мкл, 5,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбонилхлорида.

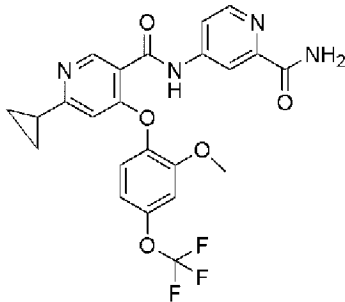
[001258] Стадия 4. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (43)



[001259] К раствору 5-амино-2-фторбензамида (0,88 г, 5,7 ммоль) и DIEA (3,0 мл, 17 ммоль) в THF (20 мл) и дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли раствор 6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбонилхлорида (2,1 г, 5,4 ммоль) в дихлорметане. Ледяную баню удаляли, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали под вакуумом, и полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (1,1 г, 40%). ESI-MS m/z рассчитано 505,13, обнаружено 506,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,4 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,41 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=6,5$, 2,8 Гц, 1H), 7,87-7,76 (м, 1H), 7,69 (д, $J=14,5$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 2H), 7,07 (ддд, $J=8,8$, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,07 (р, $J=6,7$ Гц, 1H), 0,99-0,87 (м, 4H) ppm.

Пример 101

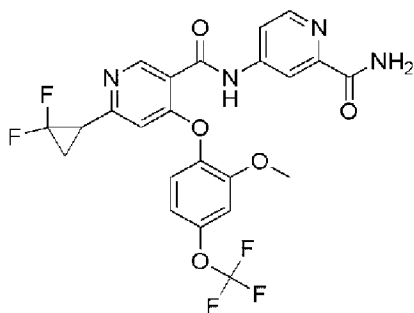
N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-6-циклопропил-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (372)



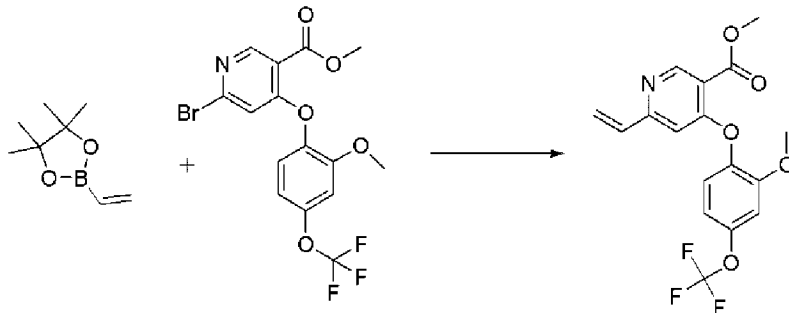
[001260] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 100, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 4.). Выход требуемого продукта после очистки составлял 296 мг (21%). ESI-MS m/z рассчитано 488,13, обнаружено 489,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,39 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,52 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,07 (ддт, $J=8,7$, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,13-2,01 (м, 1H), 0,97-0,91 (м, 4H) ppm.

Пример 102

N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (107)

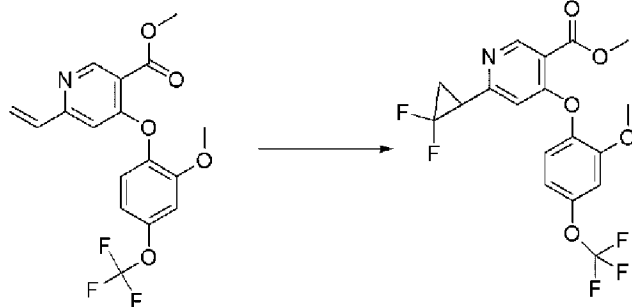


[001261] Стадия 1. Метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-винилпиридин-3-карбоксилат



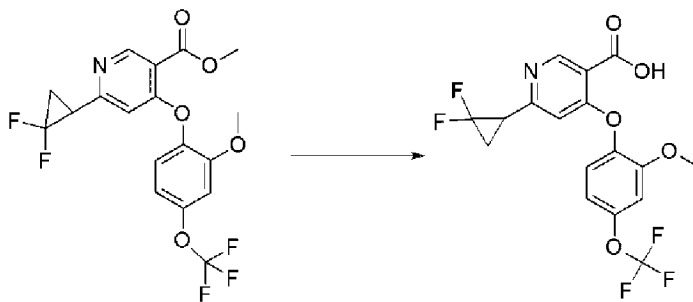
[001262] Метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоксилат (3,0 г, 7,1 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и дегазировали с помощью N_2 в течение 10 минут. К раствору добавляли пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (2,8 г, 18 ммоль), водный K_2CO_3 (10,7 мл 2 М, 21,3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0,260 г, 0,355 ммоль). Реакционную смесь нагревали в атмосфере N_2 при $80^\circ C$ в течение 40 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водным раствором $NaHCO_3$, водой, 10% лимонной кислотой и концентрированным солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-40% этилацетат/гексаны) давала 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-винилпиридин-3-карбоксилат (2,8 г, 85%). ESI-MS m/z рассчитано 369,08, обнаружено 370,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,5 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, $DMF-d_7$) δ 8,90 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,88-6,71 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,31 (дд, $J=17,3, 1,7$ Гц, 1H), 5,55 (дд, $J=10,6, 1,7$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (с, 3H) ppm.

[001263] Стадия 2. Метил 6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



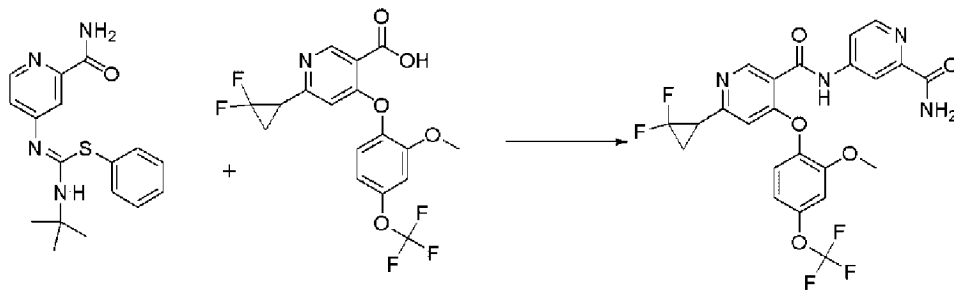
[001264] Раствор метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-винилпиридин-3-карбоксилат (235 мг, 0,636 ммоль) в THF (2,4 мл) обрабатывали йодидом натрия (48 мг, 0,32 ммоль) и триметил(трифторметил)силаном (362 мг, 2,55 ммоль) и нагревали при 65°C. Через 1 час добавляли дополнительное количество йодида натрия (24 мг, 0,16 ммоль) и триметил(трифторметил)силана (362 мг, 2,55 ммоль), и через 2 часа в реакционную смесь опять загружали триметил(трифторметил)силан (362 мг, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 часа, затем охлаждали и распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) давала 6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (82 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 419,08, обнаружено 420,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,74 минут (цикл 1 минута).

[001265] Стадия 3. 6-(2,2-Дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновая кислота



[001266] К раствору метил 6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (82 мг, 0,18 ммоль) в метаноле (738 мкл) добавляли гидроксид натрия (574 мкл 3 М, 1,72 ммоль), затем THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали до 0°C и гасили путем добавления капель 6N HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-карбоновой кислоты (60 мг, 84%). ESI-MS m/z рассчитано 405,06, обнаружено 406,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,52 минуты (цикл 1 минута).

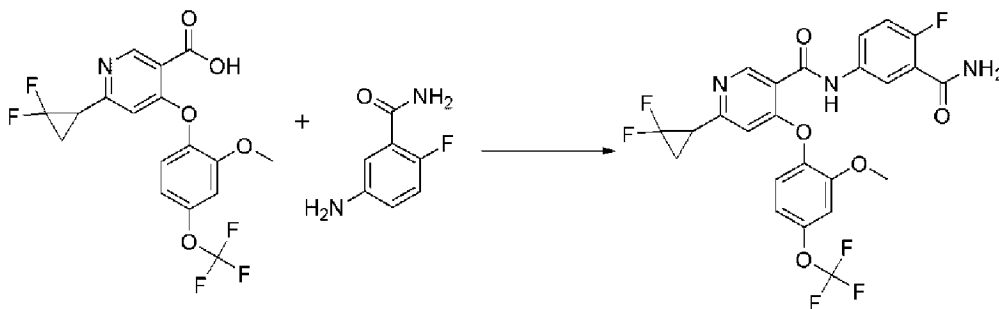
[001267] Стадия 4. N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-6-(2,2-дифтор-циклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (107)



[001268] В колбу загружали 6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновую кислоту (55 мг, 0,14 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метиле]амино]пиридин-2-карбоксамид (49 мг, 0,15 ммоль), ацетилацетонат железа(III) (3 мг, 0,008 ммоль) в 2-пропанол (550 мкл) и нагревали при 83°C на воздухе в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) с получением N-(2-карбамоил-4-пиридил)-6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (4 мг, 5%). ESI-MS m/z рассчитано 524,11, обнаружено 525,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,54 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,54 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,08 (ддд, $J=8,9, 2,8, 1,3$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,30 (дкв, $J=13,4, 7,3, 6,7$ Гц, 1H), 2,08-1,87 (м, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -56,80, -122,59, -122,99, -141,98, -142,36 ppm.

Пример 103

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (108)

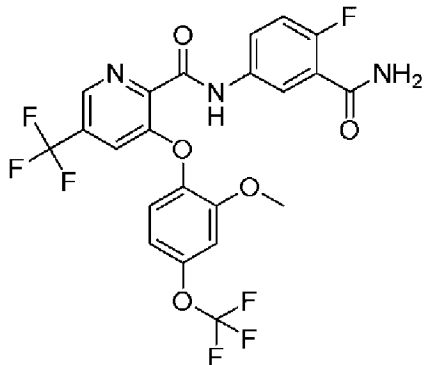


[001269] Раствор 5-амино-2-фторбензида (7,0 мг, 0,04 ммоль), 6-(2,2-дифторциклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (15 мг, 0,04 ммоль) и HATU (15 мг, 0,04 ммоль) в DMF (225 мкл) обрабатывали триэтиламино (16 мкл, 0,11 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO (1 мл) и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-(2,2-дифтор-циклопропил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (5 мг, 24%). ESI-MS m/z рассчитано

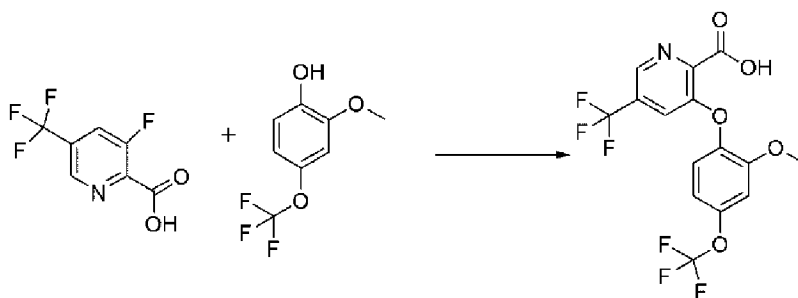
541,11, обнаружено 542,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,56 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 104

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (32)

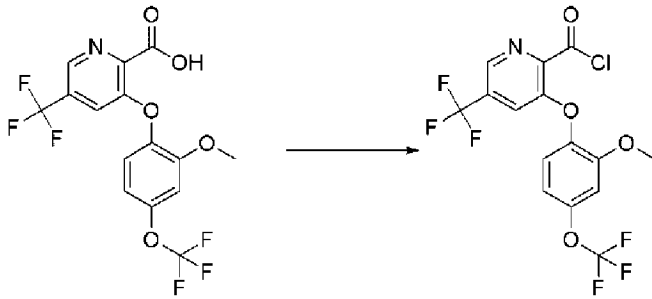


[001270] Стадия 1. 3-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота



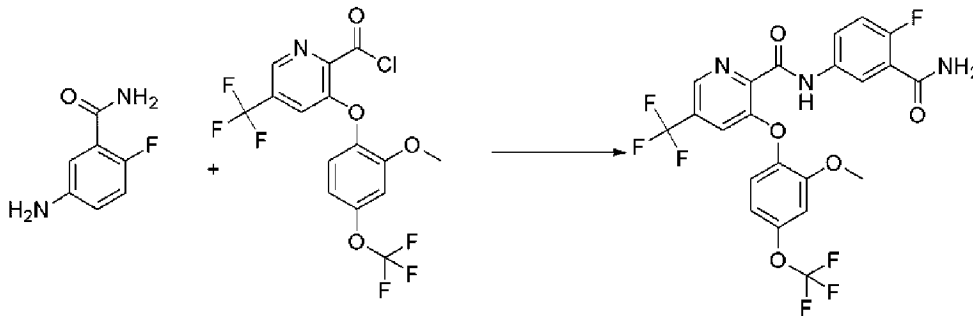
[001271] К 3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоте (1,40 г, 6,70 ммоль) в DMF (14 мл) добавляли 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (1,39 г, 6,69 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,54 г, 20,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 72 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали водой, водным раствором NaHCO₃ и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (10-100% этилацетат/гексаны) давала 3-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновую кислоту (1,80 г, 68%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 397,04, обнаружено 398,2 (M+1)+; время удерживания (метод А): 0,61 минуты (цикл 1 минута).

[001272] Стадия 2. 3-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонил хлорид



[001273] К раствору 3-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (600 мг, 1,51 ммоль) и DMF (12 мкл, 0,15 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (0,50 мл, 5,7 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 10 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с использованием теста на образование аддукта морфолина. Реакционную смесь концентрировали, затем испаряли с дихлорметаном (3×50 мл) с получением 3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифтор-метил)пиридин-2-карбонилхлорида (625 мг, 100%).

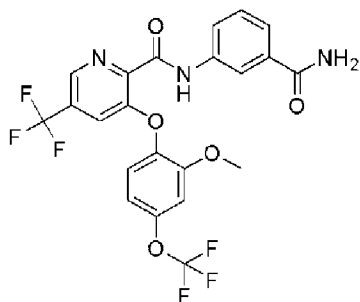
[001274] Стадия 3. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (32)



[001275] 5-амино-2-фторбензамид (19 мг, 0,12 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и DIEA (63 мкл, 0,36 ммоль) и обрабатывали раствором 3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбонилхлорида (50 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DMSO (1 мл) и обрабатывали водой с получением осадка. Осадок фильтровали, затем растирали и фильтровали последовательно с ацетонитрилом и диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество сушили под вакуумом с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамида (22 мг, 34%). ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,71 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,90 (с, 1H), 8,82 (дд, $J=1,9$, 0,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=6,5$, 2,8 Гц, 1H), 7,81 (ддд, $J=8,9$, 4,5, 2,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,28 (дт, $J=8,9$, 5,1 Гц, 2H), 7,23 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,01 (ддд, $J=8,9$, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 105

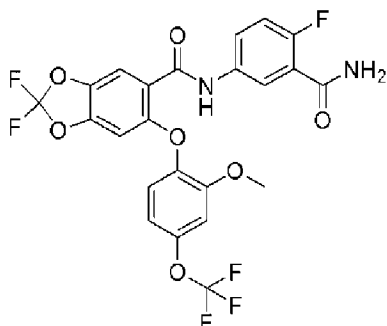
N-(3-Карбамоилфенил)-3-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-5-(трифторметил)пиридин-2-карбоксамид (31)



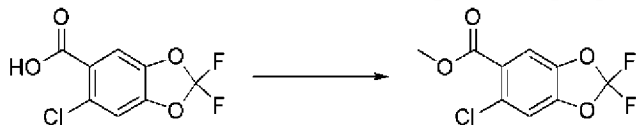
[001276] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 104, за исключением того, что использовали 3-аминобензамид на стадии образования амида (стадия 3). Выход требуемого продукта после очистки составлял 18 мг (29%). ESI-MS m/z рассчитано 515,09, обнаружено 516,2 ($M+1$); время удерживания (метод В): 0,67 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,85 (с, 1H), 8,82 (дд, $J=1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,21 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83 (ддд, $J=8,0, 2,2, 1,0$ Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,43 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,01 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 106

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид (122)



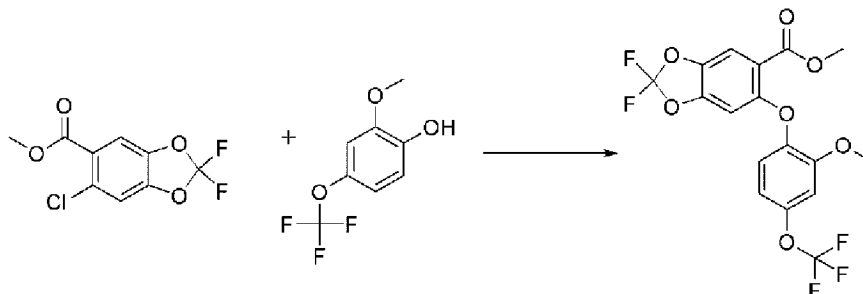
[001277] Стадия 1. Метил 6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензо-диоксол-5-карбоксилат



[001278] Серную кислоту (693 мкл, 13,0 ммоль) добавляли к раствору 6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты (2,05 г, 8,67 ммоль) в метаноле (50 мл), и полученную смесь нагревали при 65°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате и воде, и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и концентрированным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил 6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата (1,96 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS

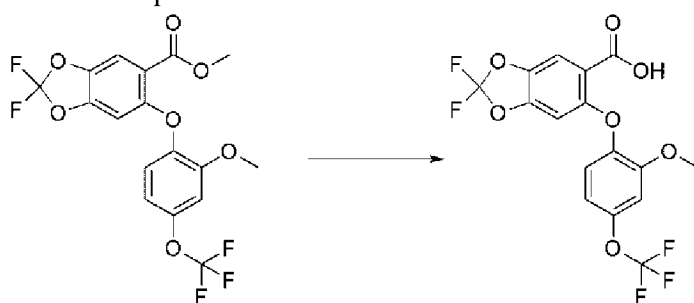
m/z рассчитано 249,98, обнаружено 250,9 (M+1)+; время удерживания (метод А): 0,64 минуты (цикл 1 минута). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,89 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 3,86 (с, 3H) ppm.

[001279] Стадия 2. Метил 2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилат



[001280] Смесь метил 6-хлор-2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата (3,0 г, 12 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)-фенола (5,0 г, 24 ммоль), K_2CO_3 (3,4 г, 24 ммоль), Cu (950 мг, 15,0 ммоль) и йодида меди (364 мг, 1,91 ммоль) в нитробензоле (41 мл) перемешивали при 170°C в течение 25 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат испаряли под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-15% этилацетат/гексаны) с получением метил 2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата (540 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 422,04, обнаружено 423,0 (M+1)+; время удерживания (метод С): 2,97 минуты (цикл 5 минут).

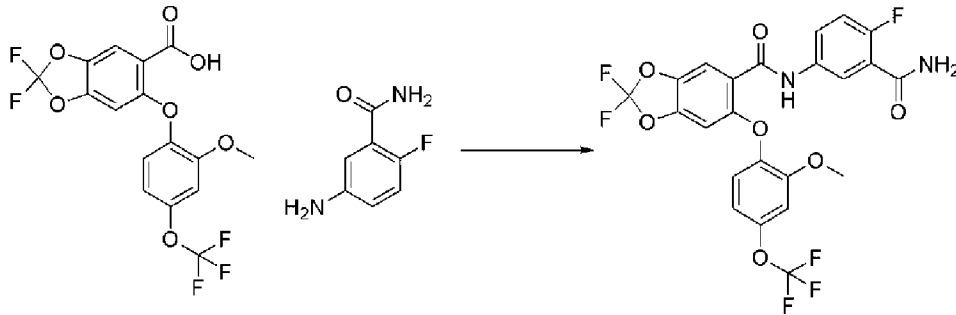
[001281] Стадия 3. 2,2-Дифтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота



[001282] Раствор метил 2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоксилата (140 мг, 0,332 ммоль) в метаноле (3 мл) обрабатывали с водным раствором NaOH (1,5 мл 1 М, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 75 минут. Реакционную смесь охлаждали и подкисляли до pH1 с помощью 12 М HCl . Смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислоты (135 мг, 100%) в виде светло-желтого твердого

вещества. ESI-MS m/z рассчитано 408,03, обнаружено 409,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 0,71 минуты (цикл 3 минуты).

[001283] Стадия 4. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид (122)

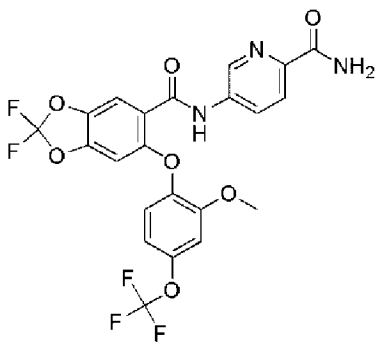


[001284] 2,2-Дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновую кислоту (30 мг, 0,07 ммоль) и HATU (34 мг, 0,09 ммоль) смешивали в DMF (500 мкл) и DIEA (27 мкл, 0,16 ммоль), и перемешивали в течение 5 минут. Добавляли одной порцией 5-амино-2-фторбензамид (12 мг, 0,08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Очистка методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид (19 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 544,07, обнаружено 544,8 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 2,7 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,44 (с, 1H), 7,95 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,80-7,60 (м, 4H), 7,24 (дд, $J=10,2, 9,0$ Гц, 1H), 7,18-7,10 (м, 3H), 7,00-6,80 (м, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm.

Пример 107

5-[[2,2-Дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (197)

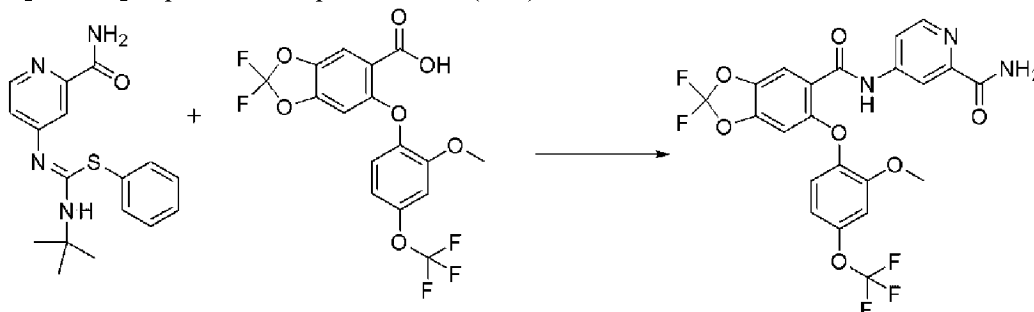


[001285] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 106, за исключением того, что использовали 5-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 4). Выход требуемого продукта после очистки составлял 18 мг (21%). ESI-MS m/z рассчитано 527,08, обнаружено 527,9 ($M+1$)+; время удерживания (метод С): 2,64 минуты (цикл 5 минут). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,82 (с, 1H), 8,84

(д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 8,02 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 6,94 (ддд, $J=8,9$, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H) ppm.

Пример 108

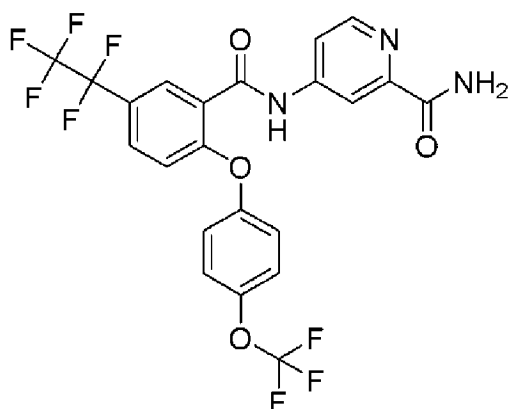
4-[[2,2-Дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (121)



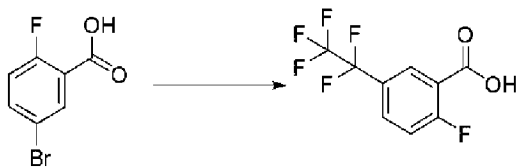
[001286] Колбу, загруженную 2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновой кислотой (27 мг, 0,066 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метиле]амино]пиридин-2-карбоксамидом (полученным, как описано в синтезе 1, 25 мг, 0,075 ммоль) и трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железом (2 мг, 0,006 ммоль) в 2-пропанол (0,4 мл), нагревали при 80°C на воздухе в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и 1 М HCl. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) давала 4-[[2,2-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-1,3-бензодиоксол-5-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (18,5 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 527,08, обнаружено 528,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод С): 2,62 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,88 (с, 1H), 8,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,62 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 7,13 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,03-6,66 (м, 1H), 3,75 (с, 3H) ppm.

Пример 109

4-[[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (80)



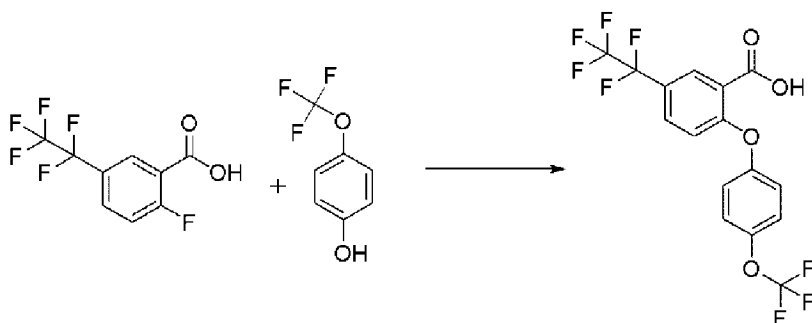
[001287] Стадия 1. 2-Фтор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-бензойная кислота



[001288] Активация медного реагента: 20 г порошка медной бронзы перемешивали в ~250 мл раствора 4 г йода в ацетоне в течение 15 минут до тех пор, пока раствор йода не обесцвечивался (обесцвечивалась пурпуровая окраска). Продукт собирали в воронке с фильтром и добавляли к раствору 12 М HCl в ацетоне (1:1, по объему, 80 мл). После перемешивания в течение 5 минут, твердое вещество фильтровали, промывали ацетоном (8×40 мл) и сушили на воздухе в течение 30 минут. Активацию проводили непосредственно перед проведением реакции.

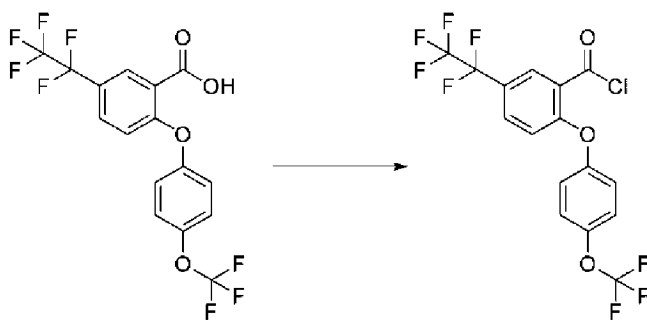
[001289] 5-Бром-2-фторбензойную кислоту (5,0 г, 22,8 ммоль) растворяли в DMSO (100 мл) в атмосфере N₂ и охлаждали до 0°C. Емкость с 1,1,1,2,2-пентафтор-2-йодэтаном охлаждали до 0°C, и затем 1,1,1,2,2-пентафтор-2-йодэтан (39,3 г, 160 ммоль) выливали в реакционную колбу в атмосфере N₂, затем добавляли активированный медный реагент (12,3 г, 193 ммоль). Колбу герметизировали в атмосфере N₂ и нагревали в течение 30 минут при 100°C, и затем температуру повышали до 120°C и перемешивали в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и осадок на фильтре промывали с помощью DMSO (60 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (450 мл) и фильтровали через слой целита. К фильтрату добавляли 1 N HCl, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/дихлорметан) давала 2-фтор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойную кислоту (2,0606 г, 35%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 258,01, обнаружено 259,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,36 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,84 (с, 1H), 8,11 (дд, J=6,6, 2,7 Гц, 1H), 8,07-7,96 (м, 1H), 7,81-7,41 (м, 1H) ppm.

[001290] Стадия 2. 5-(1,1,2,2,2-Пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



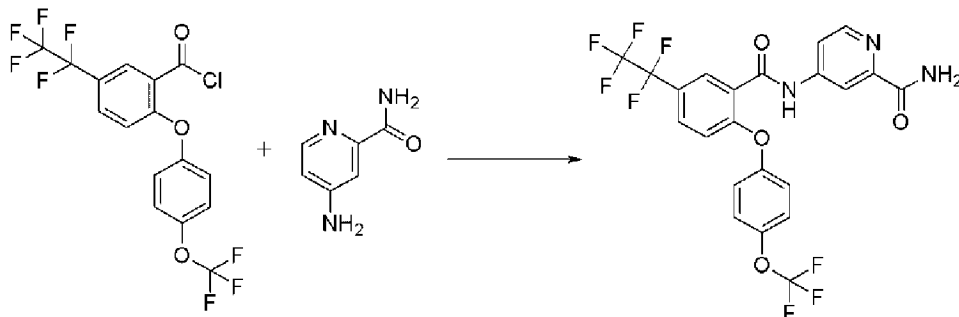
[001291] 2-Фтор-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойную кислоту (500 мг, 1,94 ммоль), Cs₂CO₃ (1,36 г, 4,17 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (459 мг, 2,58 ммоль) и DMF (10 мл) смешивали в герметизированной колбе и нагревали при 150°C в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью 1 N HCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-15% этилацетат/дихлорметан) давала 5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензойную кислоту (116 мг, 14%) в виде коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 416,03, обнаружено 417,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,92 минуты (цикл 3 минуты).

[001292] Стадия 3. 5-(1,1,2,2,2-Пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорид



[001293] К раствору 5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (114 мг, 0,274 ммоль) и DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (150 мкл, 1,72 ммоль). Затем реакционную смесь подогрели до комнатной температуры. Конверсию контролировали с помощью теста на образование аддукта пиперидина. Через 35 минут реакционную смесь концентрировали с получением 5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензоилхлорида.

[001294] Стадия 4. 4-[[5-(1,1,2,2,2-Пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (80)

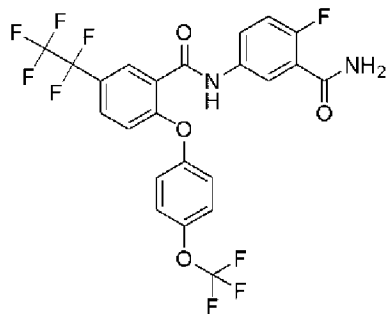


[001295] К раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамид (19 мг, 0,14 ммоль) в THF (1 мл) и DIEA (72 мкл, 0,41 ммоль) при 0°C добавляли по каплям суспензию 5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида (60 мг, 0,14 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Растворитель испаряли в токе N₂. Очистка методом HPLC (1-99%

ацетонитрил/5 мМ HCl) давала 4-[[5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (10 мг, 13%). ESI-MS m/z рассчитано 535,08, обнаружено 535,9 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,95 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,12 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,96-7,76 (м, 2H), 7,65 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,56-7,39 (м, 2H), 7,39-7,24 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,8 Гц, 1H) ppm.

Пример 110

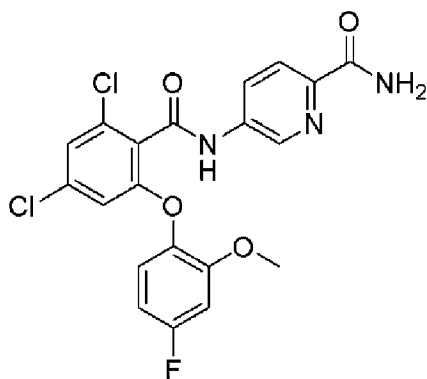
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (79)



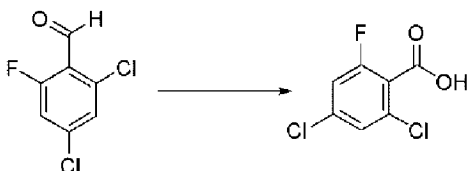
[001296] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 109, за исключением того, что использовали 5-амино-2-фторбензамид на стадии образования амида (стадия 4). Выход требуемого продукта после очистки составлял 28 мг (36%). ESI-MS m/z рассчитано 552,07, обнаружено 553,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,0 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,07-7,91 (м, 2H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,27 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,7 Гц, 1H) ppm.

Пример 111

5-[[2,4-Дихлор-6-(4-фтор-2-метокси-фенокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (182)

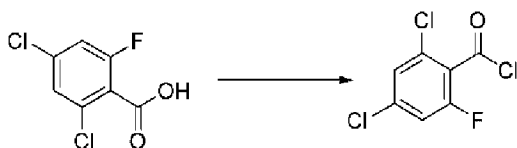


[001297] Стадия 1. 2,4-Дихлор-6-фторбензойная кислота



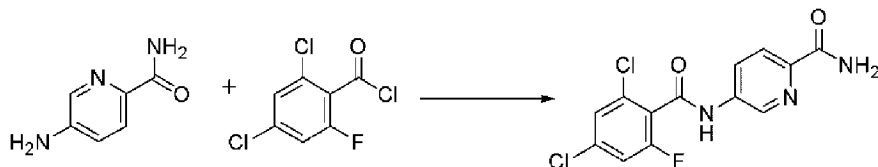
[001298] К раствору 2,4-дихлор-6-фторбензальдегида (1,0 г, 5,2 ммоль), 2-метил-2-бутена (1,8 г, 2,7 мл, 26 ммоль) и гидрата дигидрофосфата натрия (2,1 г, 16 ммоль) в трет-БуОН (5,0 мл)/ацетонитрил (3,25 мл)/вода (5,0 мл) при 0°C добавляли хлорит натрия (1,4 г, 16 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 1 часа. Холодную реакцию смесь затем подкисляли с помощью 1 М HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали 1 М HCl и концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и испаряли досуха. Остаток растирали в смеси 20% диэтиловый эфир/гексаны и фильтровали с получением 2,4-дихлор-6-фторбензойной кислоты (700 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,29 (уш.с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H) ppm.

[001299] Стадия 2. 2,4-Дихлор-6-фторбензоилхлорид



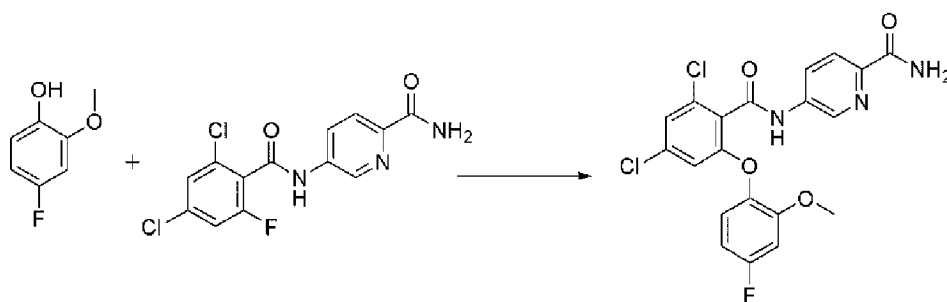
[001300] К раствору 2,4-дихлор-6-фторбензойной кислоты (5,1 г, 24 ммоль) и DMF (173 мкл, 2,23 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (10,2 мл, 117 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере N₂. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2,4-дихлор-6-фтор-бензоилхлорида.

[001301] Стадия 3. 5-[(2,4-Дихлор-6-фтор-бензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамид



[001302] К 2,4-дихлор-6-фторбензоилхлориду (2,5 г, 11 ммоль) и DIEA (4,8 мл, 27,5 ммоль) в NMP (25 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 5-аминопиридин-2-карбоксамид (1,5 г, 11 ммоль) в дихлорметане (12,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и полученное твердое вещество фильтровали с получением 5-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)амино]пиридин-2-карбоксамид (1,2 г, 33%). ESI-MS m/z рассчитано 327,00, обнаружено 328,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,16 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,34 (с, 1H), 8,88-8,82 (м, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,12-8,01 (м, 2H), 7,76 (дкв, J=4,2, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H) ppm.

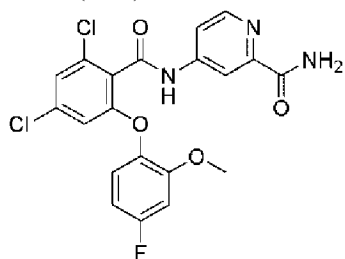
[001303] Стадия 4. 5-[[2,4-Дихлор-6-(4-фтор-2-метокси-фенокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (182)



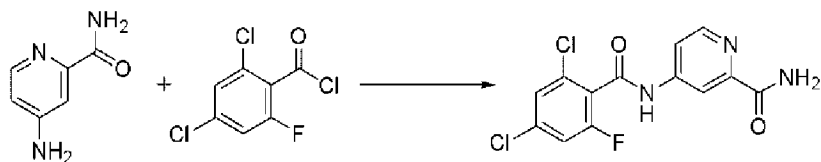
[001304] К 5-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)амино]пиридин-2-карбоксамиду (44 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 4-фтор-2-метоксифенол (19 мг, 15 мкл, 0,13 ммоль), затем K_2CO_3 (56 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DMSO и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 5-[[2,4-дихлор-6-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (39 мг, 63%). ESI-MS m/z рассчитано 449,03, обнаружено 449,95 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,23 (с, 1H), 8,88 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,58 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,85 (тд, $J=8,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 112

4-[[2,4-Дихлор-6-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (178)

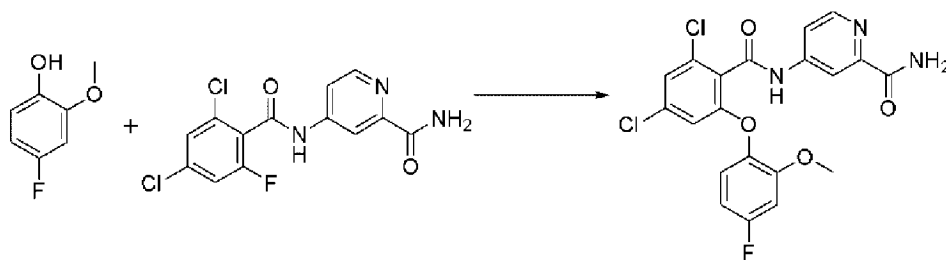


[001305] Стадия 1. 4-[(2,4-Дихлор-6-фтор-бензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамид



[001306] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 111, стадия 3, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 1,05 г (29%). ESI-MS m/z рассчитано 327,00, обнаружено 328,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,16 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,42 (с, 1H), 8,58 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,88-7,51 (м, 4H) ppm.

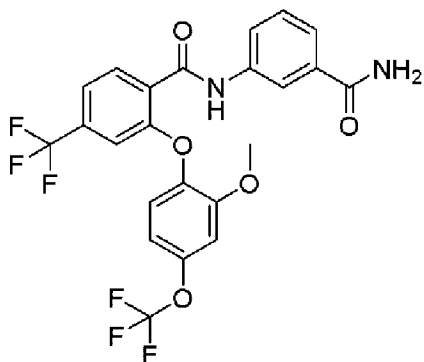
[001307] Стадия 2. 4-[[2,4-Дихлор-6-(4-фтор-2-метокси-фенокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (178)



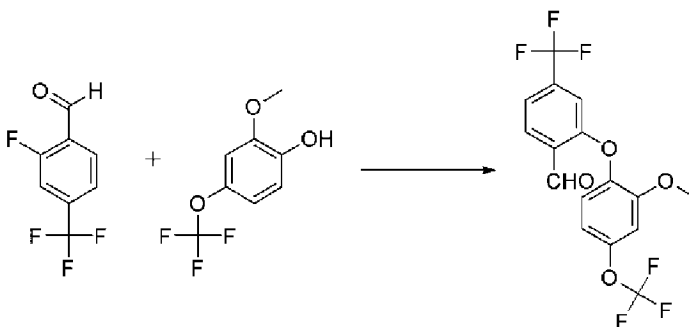
[001308] К 4-[(2,4-дихлор-6-фторбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамиду (45 мг, 0,14 ммоль) в DMF добавляли 4-фтор-2-метоксифенол (20 мг, 16 мкл, 0,14 ммоль), затем K_2CO_3 (57 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 30 минут, затем разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), фильтровали, и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 4-[[2,4-дихлор-6-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (34 мг, 54%). ESI-MS m/z рассчитано 449,03, обнаружено 449,95 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,65 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,34 (с, 1H), 8,55 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J=8,9, 5,8$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,84 (ддд, $J=8,9, 8,1, 2,9$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm.

Пример 113

N-(3-Карбамоилфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (28)

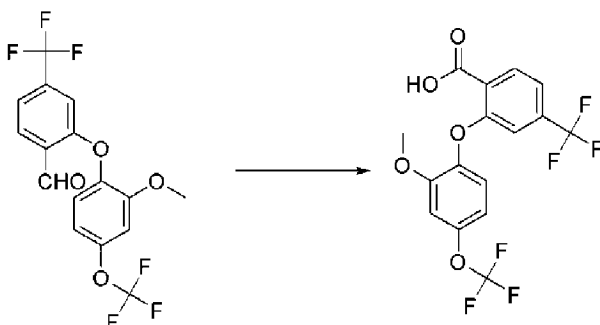


[001309] Стадия 1. 2-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензальдегид



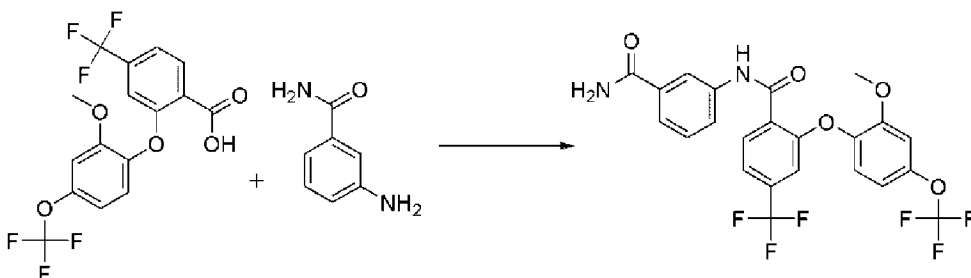
[001310] К раствору 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (923 мг, 655 мкл, 4,81 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (1000 мг, 655 мкл, 4,81 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,57 г, 4,81 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (1-50% этилацетат/гексаны) давала 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензальдегид (1,83 г, 91%). ESI-MS m/z рассчитано 380,05, обнаружено 381,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,77 минуты (цикл 1 минута).

[001311] Стадия 2. 2-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензойная кислота



[001312] К раствору 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензальдегида (1,83 г, 4,81 ммоль) в трет-БуОН (18 мл), воде (12 мл) и ацетонитриле (12 мл) добавляли гидрат дигидрофосфата натрия (577 мг, 4,81 ммоль) и 2-метил-2-бутен (1,5 г, 2,3 мл, 22 ммоль). Затем добавляли порциями хлорит натрия (522 мг, 5,78 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь доводили до pH 2 путем добавления 1 М раствора HCl, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (1,65 г, 87%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 396,04, обнаружено 397,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,81 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,43 (с, 1H), 7,99 (дд, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,99 (квд, J=3,7, 3,2, 1,3 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H) ppm.

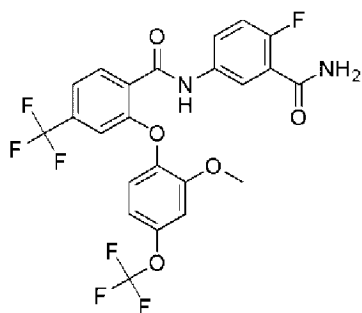
[001313] Стадия 3. N-(3-Карбамоилфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (28)



[001314] К раствору 2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензойной кислоты (50 мг, 0,13 ммоль), 3-аминобензамида (17 мг, 0,13 ммоль) и НАТУ (62 мг, 0,16 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIEA (66 мкл, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала N-(3-карбамоилфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(три-фторметил)бензамид (34 мг, 52%). ESI-MS m/z рассчитано 514,10, обнаружено 515,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,91 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,60 (с, 1H), 8,17 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,82 (ддд, J=8,1, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,60 (дт, J=7,9, 1,3 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 114

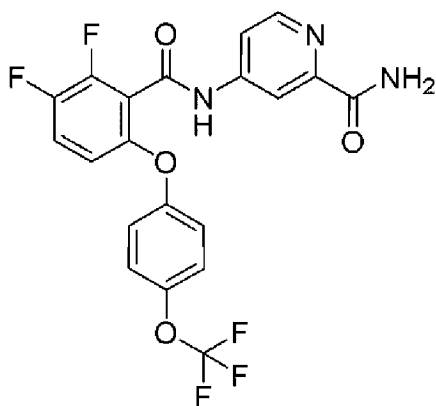
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (27)



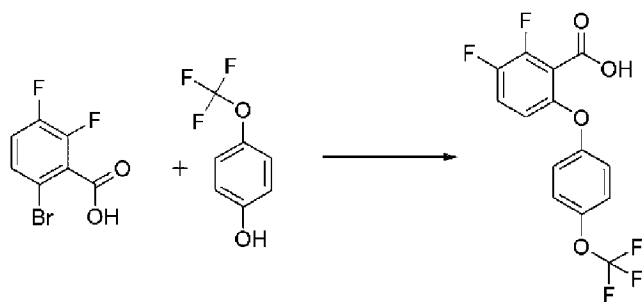
[001315] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 113, за исключением того, что использовали 5-амино-2-фторбензамид на стадии образования амида (стадия 3). Выход требуемого продукта после очистки составлял 18 мг (33%). ESI-MS m/z рассчитано 532,09, обнаружено 533,08 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,76 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 115

4-[[2,3-Дифтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (64)

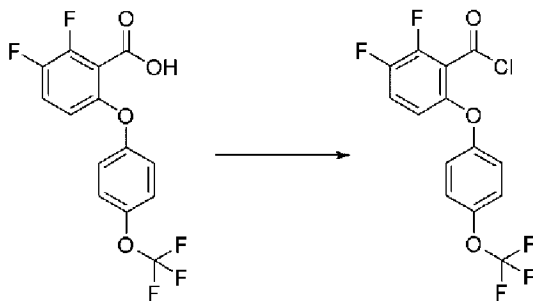


[001316] Стадия 1. 2,3-Дифтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензойная кислота



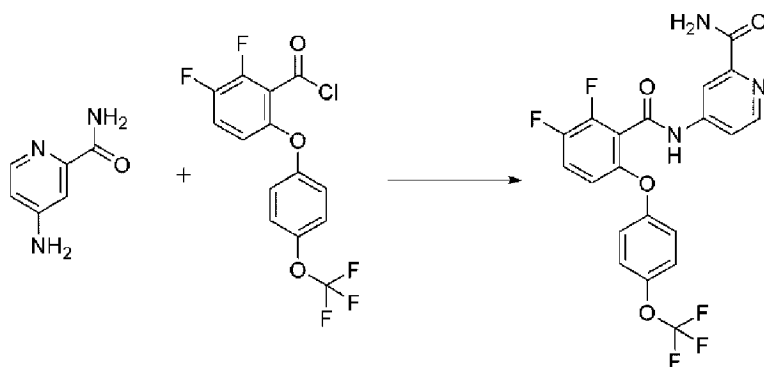
[001317] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-2,3-дифторбензойную кислоту (5,0 г, 21 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (3,8 г, 21 ммоль), Cs_2CO_3 (7,0 г, 21,5 ммоль) и толуол (150 мл). Через реакционную смесь барботировали N_2 в течение 10 минут, и затем добавляли йодид меди (840 мг, 4,41 ммоль). Колбу продували N_2 , герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 22 часов. Смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли с помощью 12 М HCl до pH 1, и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1 М HCl и концентрированным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) давала 2,3-дифтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (3,4 г, 48%). ESI-MS m/z рассчитано 334,03, обнаружено 335,1 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод C): 2,23 минуты (цикл 5 минут).

[001318] Стадия 2. 2,3-Дифтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензоилхлорид



[001319] К раствору 2,3-дифтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензойной кислоты (1,35 г, 4,04 ммоль) и DMF (20 мкл, 0,26 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (2,0 мл, 23 ммоль). Удаляли ледяную баню, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 50 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта пиперидина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2,3-дифтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоилхлорида (1,4 г, 98%).

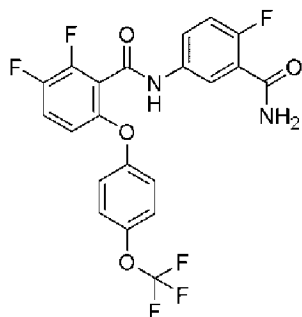
[001320] Стадия 3. 4-[[2,3-Дифтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (64)



[001321] К раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамид (58 мг, 0,43 ммоль) и DIEA (222 мкл, 1,28 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C медленно добавляли суспензию 2,3-дифтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоилхлорида (150 мг, 0,425 ммоль) в дихлорметане (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель испаряли в токе N₂. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[2,3-дифтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (33 мг, 17%). ESI-MS m/z рассчитано 453,08, обнаружено 454,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,55 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 2H), 7,02-6,92 (м, 1H) ppm.

Пример 116

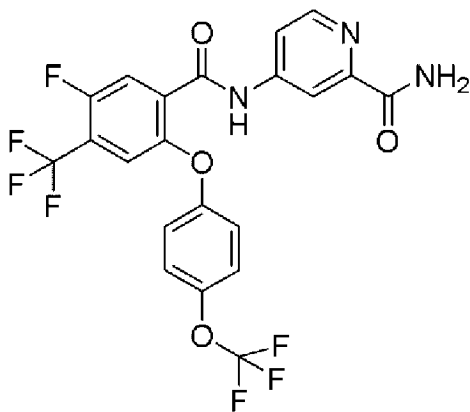
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2,3-дифтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]бензамид (63)



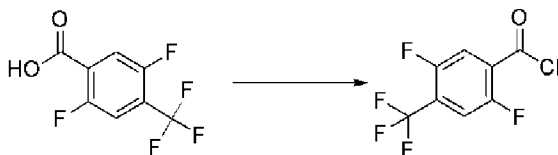
[001322] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 115, за исключением того, что использовали 5-амино-2-фторбензамид на стадии образования амида (стадия 3). Выход требуемого продукта после очистки составлял 84 мг (42%). ESI-MS m/z рассчитано 470,07, обнаружено 471,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,6 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 7,92 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,74-7,65 (м, 3H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,26 (дд, J=10,1, 9,0 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,00-6,90 (м, 1H) ppm.

Пример 117

4-[[5-Фтор-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (76)

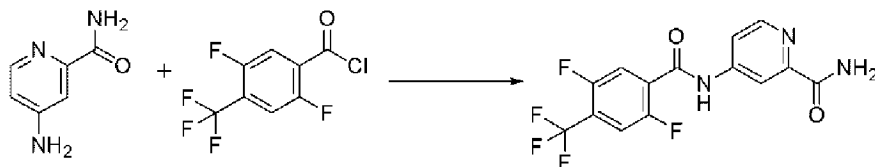


[001323] Стадия 1. 2,5-Дифтор-4-(трифторметил)бензоилхлорид



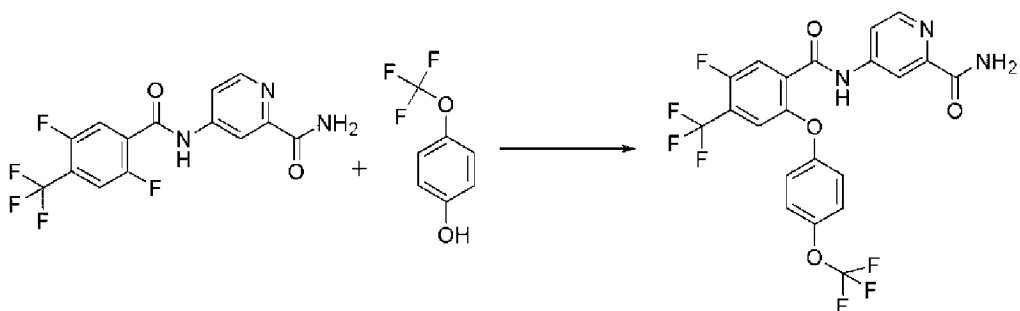
[001324] К раствору 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (2,00 г, 8,85 ммоль) и DMF (63 мкл, 0,81 ммоль) в дихлорметане (23 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (5,5 г, 3,8 мл, 43 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 40 минут в атмосфере N₂, и конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта пиперидина. Растворитель испаряли при пониженном давлении с получением 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоилхлорида (1,90 г, 88%).

[001325] Стадия 2. 4-[[2,5-Дифтор-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид



[001326] К раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамид (0,73 г, 5,3 ммоль), DMAP (0,13 г, 1,1 ммоль) и DIEA (2,1 г, 2,8 мл, 16 ммоль) в дихлорметане (13 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоилхлорида (1,3 г, 5,3 ммоль) в THF (13 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором NaHCO₃, водой и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-40% этилацетат/гексаны) дала 4-[[2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (1,7 г, 85%). ESI-MS m/z рассчитано 345,05, обнаружено 346,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,53 минуты (цикл 1 минута).

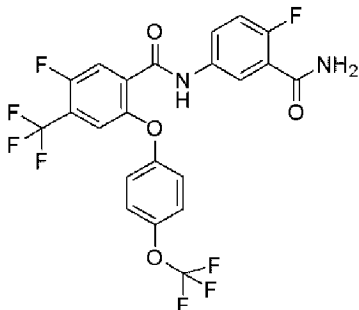
[001327] Стадия 3. 4-[[5-Фтор-2-[4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (76)



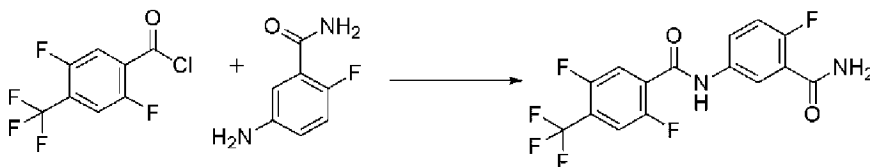
[001328] Смесь 4-[[2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,27 ммоль), 4-(трифтор-метокси)фенола (47 мг, 34 мкл, 0,27 ммоль), K_2CO_3 (111 мг, 0,80 ммоль) и DMF (1 мл) нагревали при $80^\circ C$ в течение 16 часов. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[5-фтор-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (40 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 503,07, обнаружено 504,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод B): 1,77 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,17 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=10,1 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,21-7,09 (м, 2H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d6) δ - 57,22, -60,39, -120,34 ppm.

Пример 118

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[4-(трифторметокси)-фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (77)

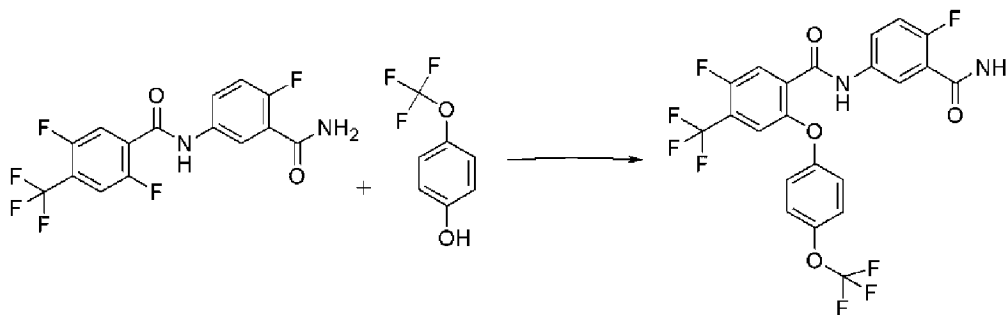


[001329] Стадия 1. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензамид



[001330] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 117, стадия 2, за исключением того, что использовали 5-амино-2-фторбензамид на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 1,0 г (89%). ESI-MS m/z рассчитано 362,05, обнаружено 363,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод A): 0,55 минуты (цикл 1 минута).

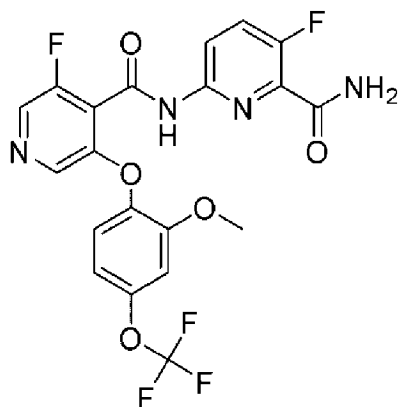
[001331] Стадия 2. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (77)



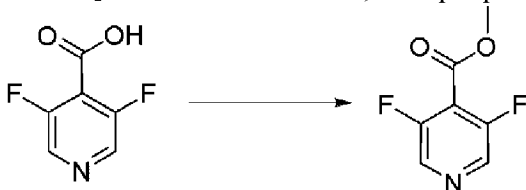
[001332] Смесь N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензамида (100 мг, 0,254 ммоль), 4-(трифтор-метокси)фенола (45 мг, 0,25 ммоль), K_2CO_3 (105 мг, 0,762 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали при $100^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли с помощью DMSO и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифтор-метил)бензамида (19 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 520,07, обнаружено 521,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,9 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,74 (с, 1H), 8,07-7,87 (м, 2H), 7,78-7,63 (м, 3H), 7,56 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,22-7,05 (м, 2H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -57,19, -60,36, -118,49, -120,43 ppm.

Пример 119

3-Фтор-6-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (164)



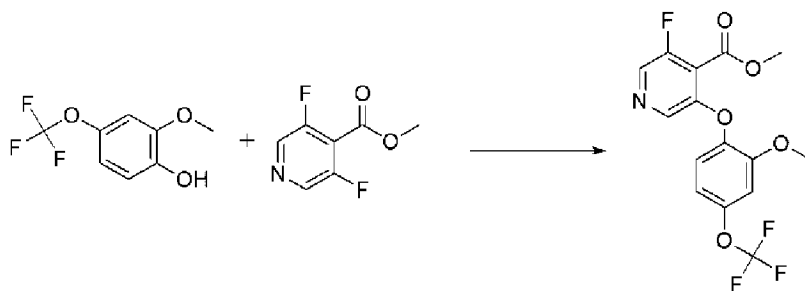
[001333] Стадия 1. Метил 3,5-дифторпиридин-4-карбоксилат



[001334] 3,5-Дифторпиридин-4-карбоновую кислоту (5,39 г, 33,9 ммоль) суспендировали в метаноле (50 мл) и интенсивно перемешивали при нагревании ($71^\circ C$) по

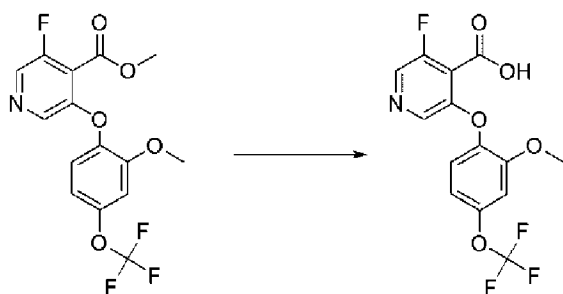
мере добавления по каплям тионилхлорида (5,4 мл, 74 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 24 часов, и затем нагрев удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) с получением метил 3,5-дифторпиридин-4-карбоксилата (2,332 г, 40%) в виде прозрачного бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (с, 2H), 4,01 (с, 3H) ppm.

[001335] Стадия 2. Метил 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксилат



[001336] Метил 3,5-дифторпиридин-4-карбоксилат (1,012 г, 5,846 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (1,354 г, 6,505 ммоль) и карбонат цезия (2,48 г, 7,61 ммоль) смешивали в DMF (22 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой (2x), сушили путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-70% этилацетат/гексаны) давала метил 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксилат (2,02 г, 96%) в виде прозрачного масла. ESI-MS m/z рассчитано 361,06, обнаружено 362,0 ($\text{M}+1$); время удерживания (метод F): 0,98 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (д, $J=0,4$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,34-7,22 (м, 3H), 7,00 (дкв, $J=8,9, 2,4, 1,2$ Гц, 2H), 3,87 (с, 4H), 3,80 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,80 (с, 4H), 3,34 (с, 0H), 2,89 (с, 1H), 2,74 (д, $J=0,7$ Гц, 1H) ppm.

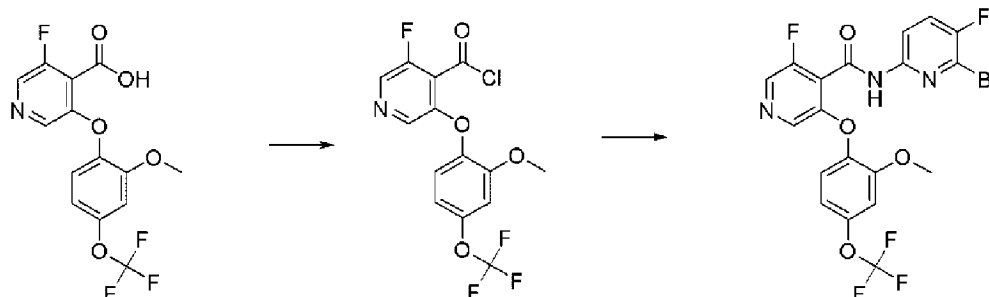
[001337] Стадия 3. 3-Фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоновая кислота



[001338] Метил 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксилат (250 мг, 0,692 ммоль) и водный раствор NaOH (370 мкл 2 М, 0,7400 ммоль) в THF (7 мл) перемешивали при 71°C в течение 72 часов. Реакционную смесь

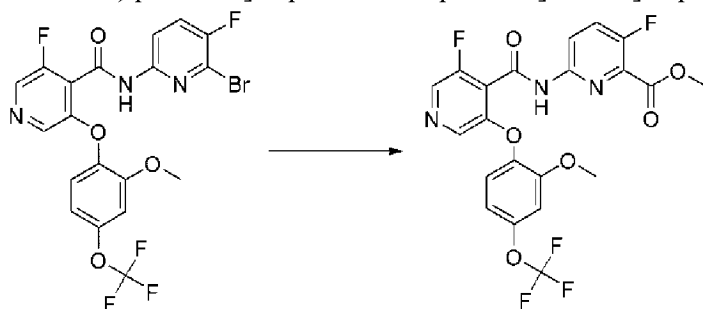
концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоновой кислоты (240 мг, 100%). ESI-MS m/z рассчитано 347,0417, обнаружено 347,9 (M+1)+; время удерживания (метод F): 0,55 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001339] Стадия 4. N-(6-Бром-5-фтор-2-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид



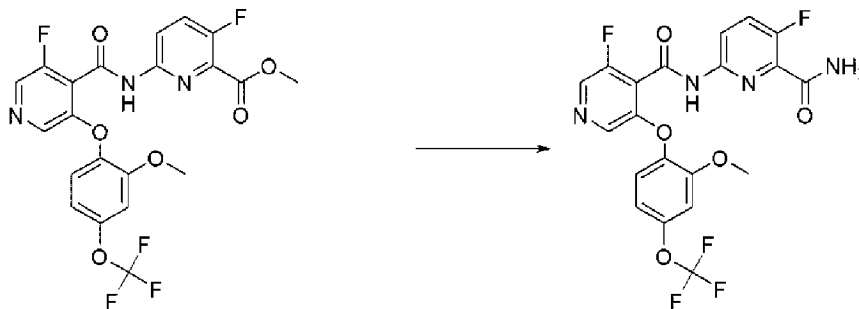
[001340] К раствору 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-4-карбоновой кислоты (240 мг, 0,691 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли DMF (24 мг, 0,33 ммоль) и по каплям оксалилхлорид (290 мг, 200 мкл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-5-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)изоникотиноилхлорида в виде бледно-желтого масла. Конверсию в хлорангидрид контролировали по образованию метилового эфира после остановки реакции метанолом. Масло растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 6-бром-5-фторпиридин-2-амин (130 мг, 0,681 ммоль) и триэтиламина (436 мг, 601 мкл, 4,31 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Полученную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(6-бром-5-фтор-2-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (170 мг, 47%) в виде желтовато-белого воскообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 518,99, обнаружено 521,9 (M+1)+; 519,8 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,06 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,47 (с, 1H), 8,35 (дд, $J=8,8, 3,3$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,51 (дд, $J=8,8, 6,9$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 1H), 6,93 (дтт, $J=3,8, 2,6, 1,3$ Гц, 3H), 3,94 (с, 3H) ppm.

[001341] Стадия 5. Метил 3-фтор-6-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001342] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(6-бром-5-фтор-2-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (50 мг, 0,096 ммоль) растворяли в метаноле (2,3 мл) и добавляли триэтиламин (21 мг, 29 мкл, 0,21 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (18 мг, 0,022 ммоль). Через реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-90% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 3-фтор-6-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]-амино]пиридин-2-карбоксилат (20 мг, 42%). ESI-MS m/z рассчитано 499,08, обнаружено 500,2 (M+1)+;498,2 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,97 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,35 (с, 1H), 8,63 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (т, J=9,1 Гц, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,98 (д, J=13,4 Гц, 6H) ppm.

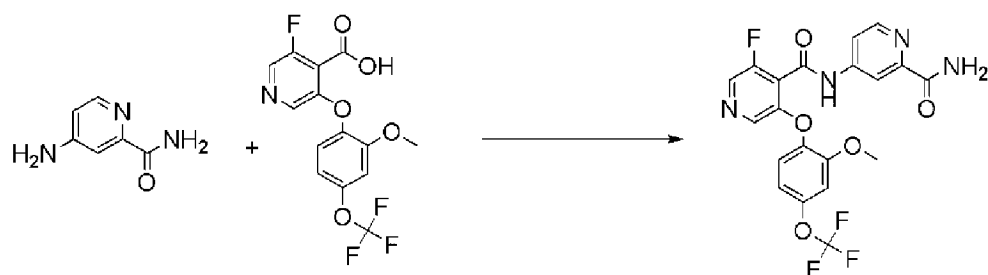
[001343] Стадия 6. 3-Фтор-6-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (164)



[001344] Метил 3-фтор-6-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (20 мг, 0,04 ммоль) растворяли в растворе аммиака (2 мл 7 М в метаноле, 14 ммоль) и перемешивали при 45°C в герметизированной колбе в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) и лиофилизация продуктовых фракций давала 3-фтор-6-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (3 мг, 15%). ESI-MS m/z рассчитано 484,08, обнаружено 484,91 (M+1)+;482,96 (M-1)-; время удерживания (метод E): 2,66 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,44 (дд, J=9,1, 3,1 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,81 (т, J=9,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,93 (ддт, J=8,8, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H) ppm.

Пример 120

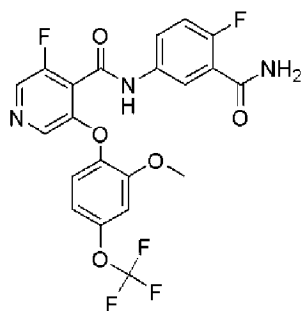
N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (165)



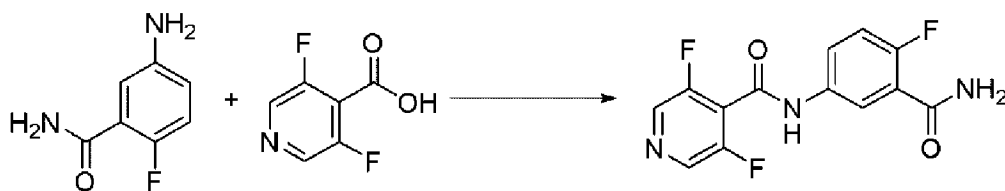
[001345] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 119, стадия 4, за исключением того, что использовали 4-аминопиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 4 мг (3%). ESI-MS m/z рассчитано 466,09, обнаружено 467,05 ($M+1$); время удерживания (метод E): 2,64 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,49 (с, 1H), 8,55 (д, $J=10,9$ Гц, 2H), 8,27 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=14,7$ Гц, 2H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,98 (ддкв, $J=8,7, 2,4, 1,2$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 121

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (117)



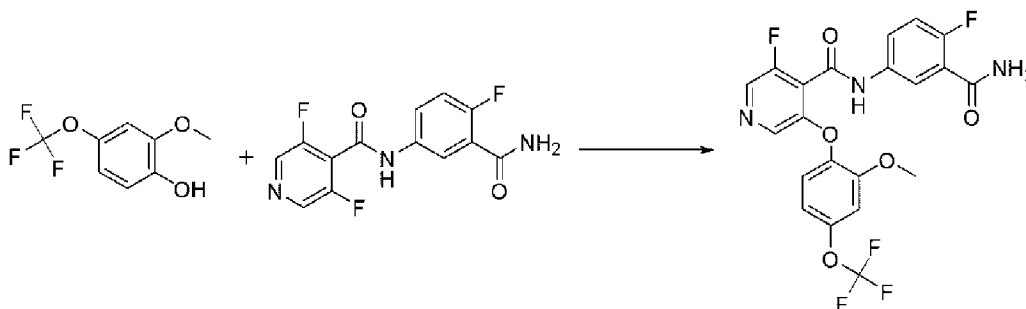
[001346] Стадия 1. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3,5-дифтор-пиридин-4-карбоксамид



[001347] К раствору 3,5-дифторпиридин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,880 ммоль) в дихлорметане (2,6 мл) при 0°C добавляли DMF (21 мкл, 0,27 ммоль) и по каплям оксалилхлорид (250 мкл, 2,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (2,6 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидрохлоридом 5-амино-2-фторбензамида (280 мг, 1,23 ммоль) и триэтиламино (740 мкл, 5,28 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 2 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили, используя

картридж для разделения фаз, и концентрировали под вакуумом с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3,5-дифторпиридин-4-карбоксамида (130 мг, 50%). ESI-MS m/z рассчитано 295,06, обнаружено 295,9 (M+1)+; 293,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,53 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001348] Стадия 2. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамида (117)

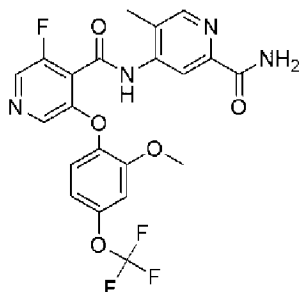


[001349] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3,5-дифторпиридин-4-карбоксамида (130 мг, 0,440 ммоль), 2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенол (102 мг, 0,492 ммоль) и Cs₂CO₃ (185 мг, 0,570 ммоль) смешивали в DMF (1,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 дней. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали дополнительным количеством воды, сушили путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) давала

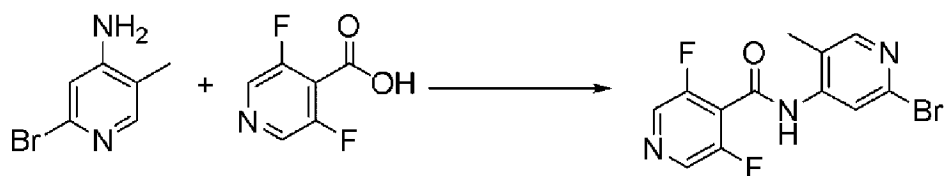
N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамида (6,2 мг, 1%). ESI-MS m/z рассчитано 483,09, обнаружено 483,76 (M+1)+; время удерживания (метод E): 2,65 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (с, 1H), 8,04 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,89 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,98-6,89 (м, 1H), 3,82 (с, 3H) ppm.

Пример 122

4-[[3-Фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамида (151)

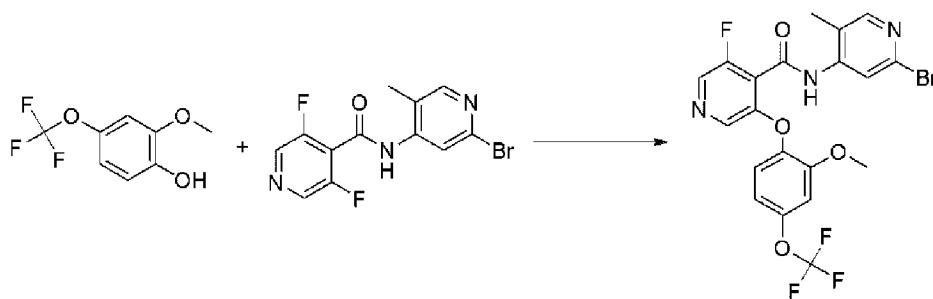


[001350] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-3,5-дифтор-пиридин-4-карбоксамида



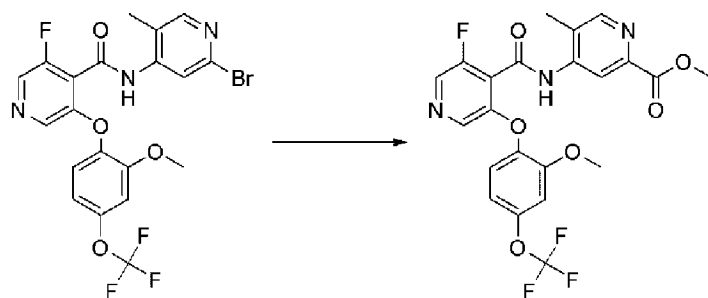
[001351] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 121, стадия 1, за исключением того, что использовали 2-бром-5-метилпиридин-4-амин на стадии образования амида. Выход требуемого продукта после очистки составлял 430 мг (60%). ESI-MS m/z рассчитано 326,98, обнаружено 329,9 ($M+1$); 325,8 ($M-1$); время удерживания (метод E): 1,51 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,33-8,27 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 2,23 (д, $J=0,8$ Гц, 3H) ppm.

[001352] Стадия 2. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид



[001353] N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3,5-дифторпиридин-4-карбоксамид (125 мг, 0,381 ммоль), 2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенол (90 мг, 0,43 ммоль) и Cs_2CO_3 (160 мг, 0,491 ммоль) смешивали в DMF (3 мл) и перемешивали при 61°C в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-90% этилацетат/гексаны) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (108 мг, 55%). ESI-MS m/z рассчитано 515,01, обнаружено 518,1 ($M+1$); время удерживания (метод F): 1,0 минута (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,25 (дд, $J=25,6, 9,0$ Гц, 1H), 7,00-6,86 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,15 (т, $J=1,9$ Гц, 3H) ppm.

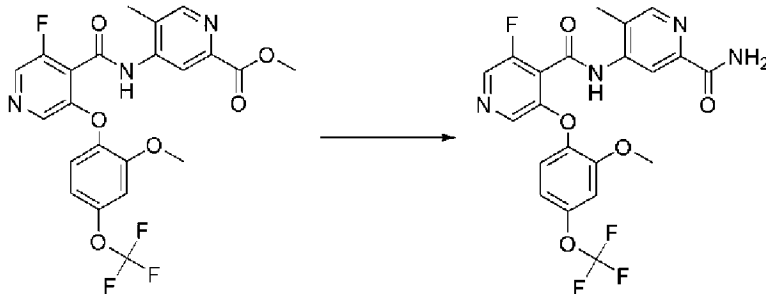
[001354] Стадия 3. Метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001355] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 119, стадия 5, за исключением того, что использовали N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-

[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид на стадии карбонилирования. Выход требуемого продукта после очистки составлял 15 мг (30%). ESI-MS m/z рассчитано 495,10, обнаружено 496,0 (M+1)+; 493,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,88 минуты (цикл 1,5 минуты).

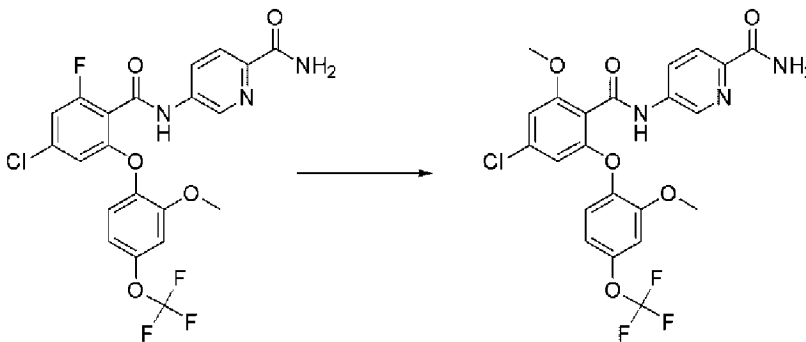
[001356] Стадия 4. 4-[[3-Фтор-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (151)



[001357] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 119, стадия 6, за исключением того, что использовали метил 4-[[3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат на стадии образования карбоксамид. Выход требуемого продукта после очистки составлял 2 мг (13%). ESI-MS m/z рассчитано 480,11, обнаружено 481,21 (M+1)+; время удерживания (метод E): 2,66 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,63 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,45 (д, $J=19,7$ Гц, 2H), 8,04 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,01 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,28 (д, $J=8,9$ Гц, 3H) ppm.

Пример 123

5-[[4-Хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (204)

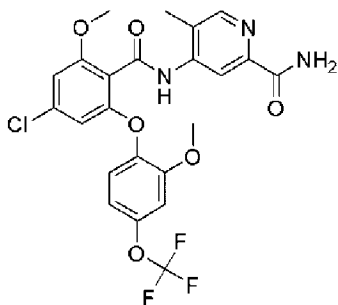


[001358] 5-[[4-Хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (185, 45 мг, 0,089 ммоль) и метоксид натрия (900 мкл 0,5 М в метаноле, 0,45 ммоль) смешивали во флаконе для проведения реакций при микроволновом излучении, и герметизированную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, обрабатывали 2 каплями трифторуксусной кислоты и разбавляли с помощью DMSO (2 мл). Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммиака) и лиофилизация продуктовых фракций давала 5-[[4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифтор-

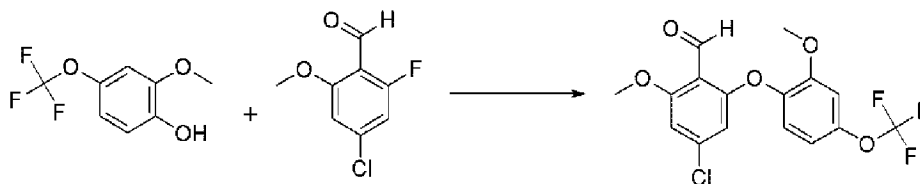
метокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (20 мг, 42%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 511,08, обнаружено 512,0 (M+1)+; 510,0 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,12 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,21 (с, 1H), 11,13 (д, J=2,4 Гц, 1H), 10,55 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 10,33-10,24 (м, 2H), 9,80 (д, J=2,8 Гц, 1H), 9,53-9,44 (м, 2H), 9,33-9,23 (м, 2H), 8,62 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,15 (с, 3H), 6,07 (с, 3H) ppm.

Пример 124

4-[[4-Хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (133)

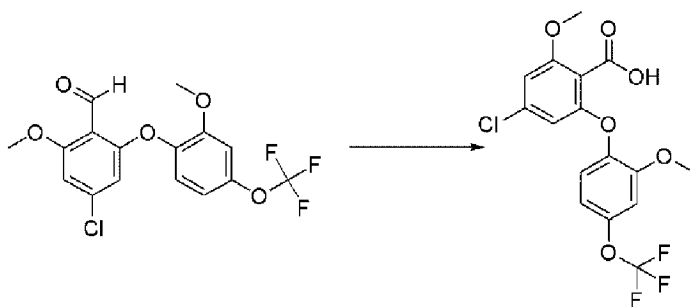


[001359] Стадия 1. 4-Хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегид



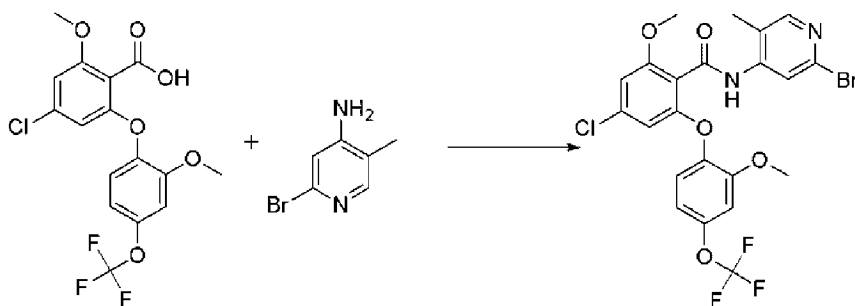
[001360] Смесь 2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (1,15 г, 5,53 ммоль), Cs₂CO₃ (2,20 г, 6,75 ммоль) и 4-хлор-2-фтор-6-метоксибензальдегида (1,00 г, 5,30 ммоль) в DMF (9 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, и остаток распределяли между водой и дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/петролейный эфир) давала 4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегид (1,880 г, 94%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 376,03, обнаружено 377,1 (M+1)+; время удерживания (метод F): 1,07 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,39 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 7,06-6,98 (м, 2H), 6,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,80 (с, 3H) ppm.

[001361] Стадия 2. 4-Хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001362] Смесь 4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензальдегида (1,880 г, 4,991 ммоль), гидрата дигидрофосфата натрия (0,630 г, 5,25 ммоль) и 2-метил-2-бутена (10 мл 2 М в THF, 20 ммоль) в третбутиловом спирте (17 мл)/ воде (8,5 мл) при 0°C обрабатывали порциями хлорита натрия (0,670 г, 5,926 ммоль) в течение 30 минут. Смесь подогрели до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 1-2, используя 2 М HCl, и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли, сушили, используя картридж для разделения фаз, и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензойной кислоты (1,890 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 392,03, обнаружено 393,1 (M+1)⁺; 391,1 (M-1)⁻; время удерживания (метод F): 0,69 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (с, 1H), 7,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (ддкв, J=8,8, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (с, 3H) ppm.

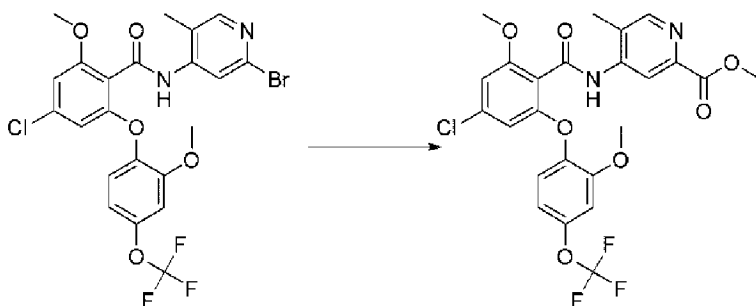
[001363] Стадия 3. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид



[001364] К раствору 4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (320 мг, 0,766 ммоль) в дихлорметане (5,3 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (7 мкл, 0,09 ммоль) и оксалилхлорид (225 мкл, 2,58 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3,5 часов, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (5,3 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали 2-бром-5-метилпиридин-4-амином (186 мг, 0,995 ммоль) и триэтиламино (565 мкл, 4,05 ммоль). Полученную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные

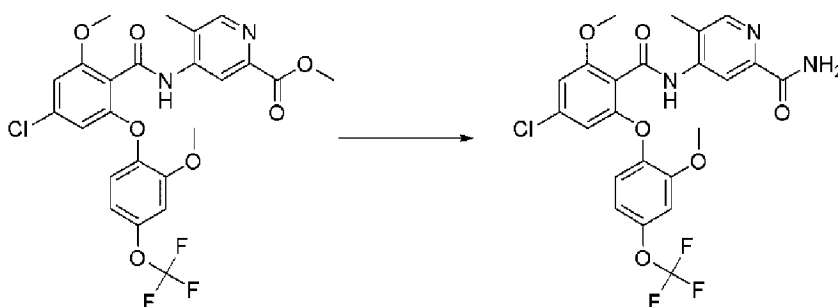
органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (20-50% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (300 мг, 70%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 560,00, обнаружено 563,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,1 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001365] Стадия 4. Метил 4-[[4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001366] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (300 мг, 0,497 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли триэтиламин (107 мг, 1,06 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (82 мг, 0,10 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 75°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (30-80% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (98 мг, 36%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 540,09, обнаружено 541,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,02 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001367] Стадия 5. 4-[[4-Хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (133)

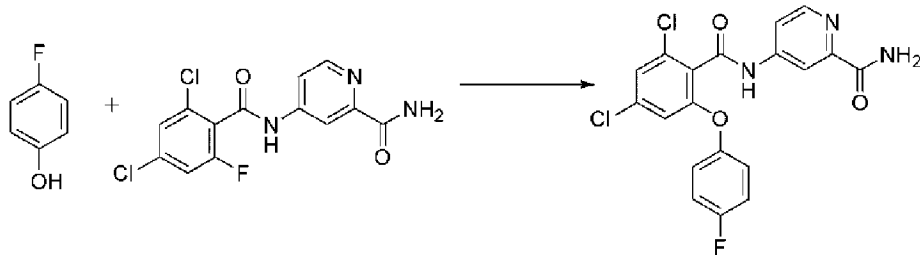


[001368] Смесь метил 4-[[4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (98 мг, 0,18 ммоль) и аммиака (5 мл 4 М в метаноле, 20 ммоль) перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) давала 4-[[4-хлор-2-метокси-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (39,1 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 525,09, обнаружено 526,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,31 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,13 (с, 1H), 8,44 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 8,03 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,32-6,91 (м, 4H), 6,33 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,27 (с, 3H) ppm.

Пример 125

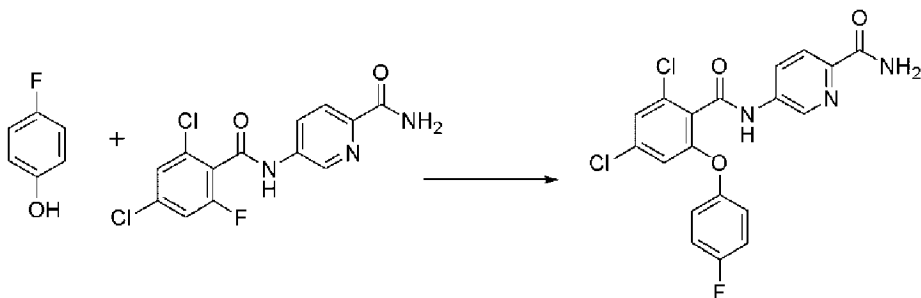
4-[[2,4-Дихлор-6-(4-фторфенокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (177)



[001369] К 4-[(2,4-дихлор-6-фторбензоил)амино]пиридин-2-карбоксамиду (полученному, как описано в примере 112, стадия 1, 45 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 4-фторфенол (15 мг, 0,13 ммоль), затем K_2CO_3 (57 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[2,4-дихлор-6-(4-фторфенокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (38 мг, 66%). ESI-MS m/z рассчитано 419,02, обнаружено 419,95 ($M+1$)+; время удерживания (метод B): 1,63 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,35 (с, 1H), 8,54 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,93 (д, $J=1,8$ Гц, 1H) ppm.

Пример 126

5-[[2,4-Дихлор-6-(4-фторфенокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (181)

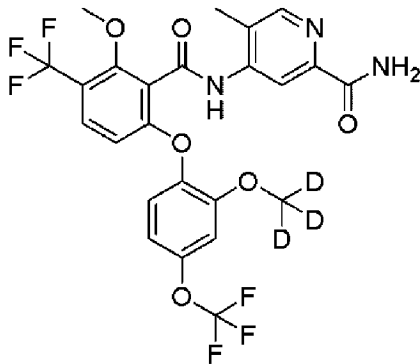


[001370] К раствору 5-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)амино]-пиридин-2-карбоксамид (полученного, как описано в примере 111, стадия 3, 44 мг, 0,134 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли 4-фторфенол (15 мг, 0,13 ммоль), затем K_2CO_3 (56 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа, затем разбавляли с

помощью DMSO (0,5 мл) и фильтровали. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 5-[[2,4-дихлор-6-(4-фторфенокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (26,7 мг, 47%). ESI-MS m/z рассчитано 419,02, обнаружено 419,9 (M+1)+; время удерживания (метод B): 1,63 минуты (3 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=3,2 Гц, 0H), 7,28 (т, J=8,7 Гц, 2H), 7,21 (дд, J=9,2, 4,5 Гц, 2H), 6,94 (д, J=1,7 Гц, 1H) ppm.

Пример 127

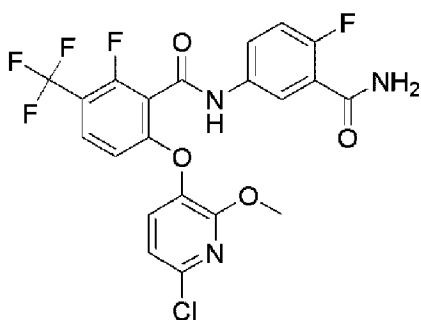
4-[[2-Метокси-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (146)



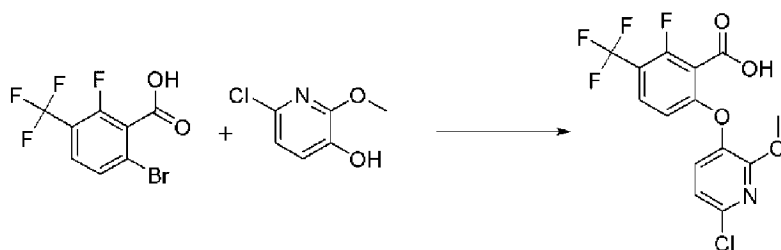
[001371] К 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамиду (59 мг, 0,11 ммоль, полученному, как описано в примере 28) добавляли раствор метоксида натрия (1 мл 0,5 М в метаноле, 0,5 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 23 часов. Реакционную смесь фильтровали, и полученное твердое вещество очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/вода) с получением 4-[[2-метокси-6-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (32,6 мг, 55%). ESI-MS m/z рассчитано 562,13, обнаружено 563,0 (M+1)+; время удерживания (метод C): 2,51 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,48 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,09-8,01 (м, 1H), 7,68 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,52 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,32 (с, 3H) ppm.

Пример 128

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (54)

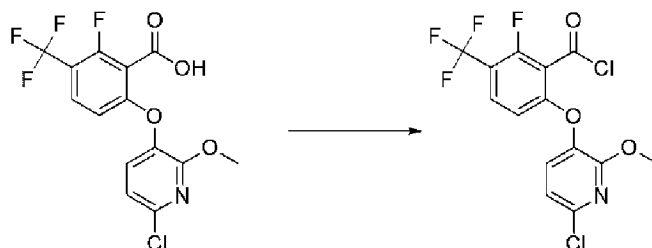


[001372] Стадия 1. 6-[(6-Хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойная кислота



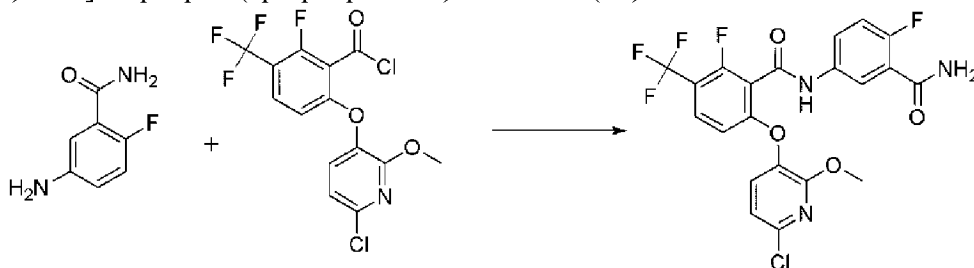
[001373] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (1,80 г, 6,27 ммоль), 6-хлор-2-метокси-3-пиридин-3-ол (1,00 г, 6,27 ммоль), карбонат цезия (4,0 г, 12 ммоль) и толуол (30 мл). Через реакционную смесь барботировали N_2 в течение 10 минут, затем добавляли йодид меди(I) (240 мг, 1,26 ммоль). Колбу продували N_2 , герметизировали и нагревали при $100^\circ C$ с интенсивным перемешиванием в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли с помощью 1 М HCl (30 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом до темно-зеленого масла. К маслу добавляли минимальное количество дихлорметана и гексанов для образования осадка. Твердое вещество фильтровали, промывали гексанами и сушили с получением 6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1,3 г, 57%). ESI-MS m/z рассчитано 365,01, обнаружено 365,9 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод А): 0,67 минуты (цикл 1,2 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14,20 (уш.с, 1H), 7,86-7,57 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 6,86-6,78 (м, 1H), 3,86 (с, 3H) ppm.

[001374] Стадия 2. 6-[(6-Хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорид



[001375] К суспензии 6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (600 мг, 1,64 ммоль) и DMF (5 мкл, 0,06 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (0,7 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Конверсию в требуемый хлорангидрид контролировали методом UPLC с помощью теста на образования аддукта морфолина. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем совместно испаряли с дихлорметаном (3×55 мл) с получением 6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида.

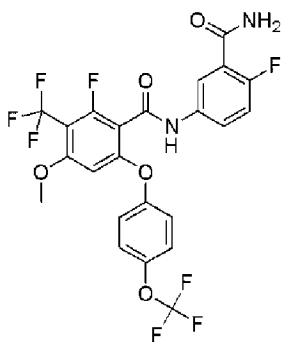
[001376] Стадия 3. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (54)



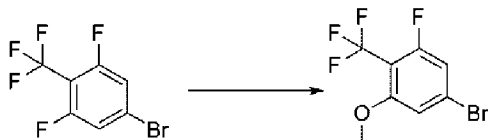
[001377] 5-Амино-2-фторбензамид (40 мг, 0,26 ммоль) суспендировали в дихлорметане (1 мл) и DIEA (101 мг, 136 мкл, 0,781 ммоль) и охлаждали до 0°C, затем обрабатывали холодным раствором 6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида (100 мг, 0,260 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь затем подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в DMSO и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамида (5,3 мг, 4,06%). ESI-MS m/z рассчитано 501,05, обнаружено 502,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 7,82-7,74 (м, 3H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,30 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H) ppm.

Пример 129

[001378] N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-4-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (216)

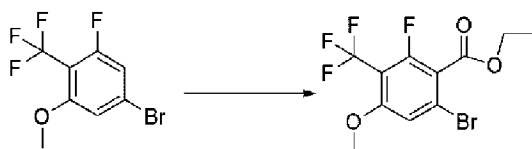


[001379] Стадия 1. 5-Бром-1-фтор-3-метокси-2-(трифтор-метил)бензол



[001380] К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметил)-бензола (1,0 г, 3,8 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор метоксида натрия (12 мл 0,5 М в метаноле, 6 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и реакцию смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Отделенный органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле с использованием гексанов в качестве элюента давала 5-бром-1-фтор-3-метокси-2-(трифторметил)бензол (600 мг, 57%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,49-7,29 (м, 2H), 3,94 (с, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -55,27 (д, J=29,6 Гц), -111,65 - -112,01 (м) ppm.

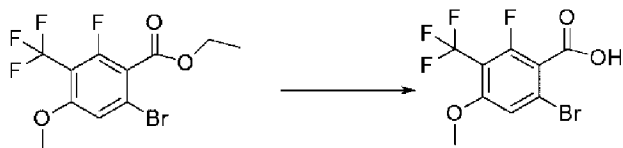
[001381] Стадия 2. Этил 6-бром-2-фтор-4-метокси-3-(трифтор-метил)бензоат



[001382] Раствор 5-бром-1-фтор-3-метокси-2-(трифторметил)-бензола (1,19 г, 4,36 ммоль) в THF (12 мл) охлаждали до -78°C (баня сухой лед/ацетон) и добавляли по каплям раствор LDA (2,1 мл 2 М, 4,2 ммоль) при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 минут, затем добавляли по каплям этил карбонохлоридат (1 мл, 10 ммоль) при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала этил 6-бром-2-фтор-4-метокси-3-(трифторметил)бензоат (585 мг, 39%). ESI-MS m/z рассчитано 343,96, обнаружено 347,0 ($M+1$)+; время удерживания

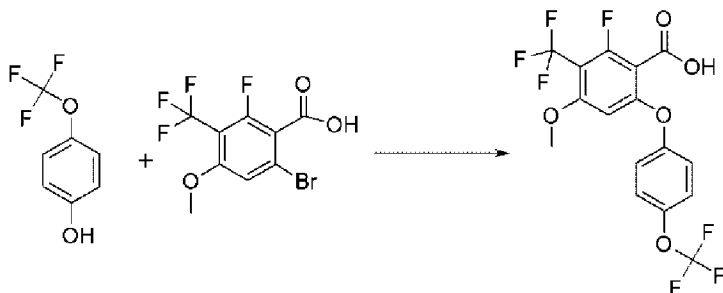
(метод В): 1,58 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53 (дд, $J=1,7$, 0,8 Гц, 1H), 4,38 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) ppm.

[001383] Стадия 3. 6-Бром-2-фтор-4-метокси-3-(трифтор-метил)бензойная кислота



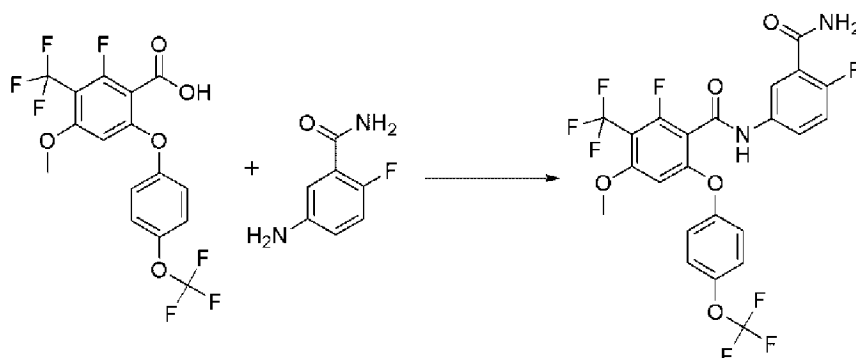
[001384] К раствору этил 6-бром-2-фтор-4-метокси-3-(трифторметил)бензоата (580 мг, 1,68 ммоль) в метаноле (6 мл) добавляли ап водный раствор NaOH (6 мл 6 М, 36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью 6 М HCl. Полученный осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-2-фтор-4-метокси-3-(трифторметил)бензойной кислоты (456 мг, 86%). ESI-MS m/z рассчитано 315,93, обнаружено 319,0 ($\text{M}+2$)+; время удерживания (метод В): 1,03 минуты (цикл 3 минуты).

[001385] Стадия 4. 2-Фтор-4-метокси-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота



[001386] В сосуд для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-2-фтор-4-метокси-3-(трифторметил)-бензойную кислоту (285 мг, 0,899 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (145 мг, 0,814 ммоль), Cs_2CO_3 (313 мг, 0,961 ммоль) и толуол (3 мл). Через реакционную смесь барботировали N_2 в течение 10 минут, затем обрабатывали йодидом меди(I) (60 мг, 0,32 ммоль). Колбу продували N_2 , герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли с помощью 1 М HCl, фильтровали, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная хроматография на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) давала 2-фтор-4-метокси-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (213 мг, 57%). ESI-MS m/z рассчитано 414,03, обнаружено 415,1 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,69 (с, 1H), 7,42 (дкв, $J=7,7$, 1,0 Гц, 2H), 7,26-7,17 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 3,82 (с, 3H) ppm.

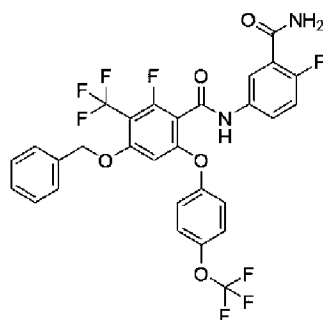
[001387] Стадия 5. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-4-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (216)



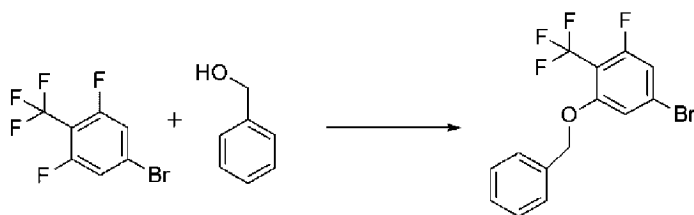
[001388] В колбу, загруженную 2-фтор-4-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислотой (205 мг, 0,495 ммоль), 5-амино-2-фторбензамидом (81 мг, 0,53 ммоль) и НАТУ (230 мг, 0,605 ммоль) в DMF (2,5 мл), добавляли DIEA (300 мкл, 1,72 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-4-метокси-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (110 мг, 38%). ESI-MS m/z рассчитано 550,07, обнаружено 551,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,54 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,82 (с, 1H), 7,90 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,76-7,62 (м, 3H), 7,44-7,35 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 3H), 6,69 (с, 1H), 3,83 (с, 3H) ppm.

Пример 130

4-Бензилокси-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (215)



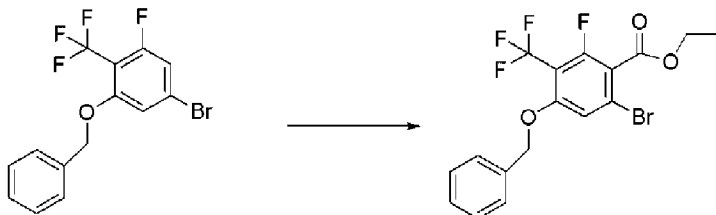
[001389] Стадия 1. 1-Бензилокси-5-бром-3-фтор-2-(трифтор-метил)бензол



[001390] К раствору фенолметанола (0,800 мл, 7,73 ммоль) в THF (12 мл) добавляли порциями NaN (0,310 г 60 масс.%, 7,75 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь

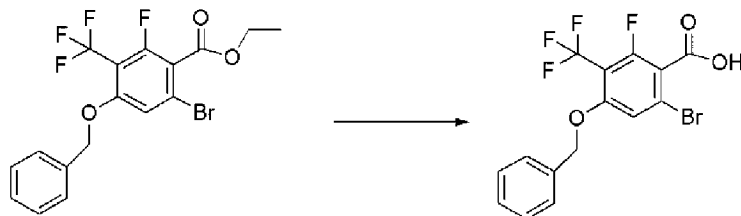
перемешивали в течение 1 часа, и затем медленно добавляли раствор 5-бром-1,3-дифтор-2-(трифторметил)бензола (2,00 г, 7,66 ммоль) в THF (12 мл) при поддержании внутренней температуры ниже 40°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная хроматография на силикагеле с использованием гексанов в качестве элюента давала 1-бензилокси-5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (1,31 г, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,49 (с, 1H), 7,46-7,32 (м, 6H), 5,32 (с, 2H) ppm.

[001391] Стадия 2. Этил 4-бензилокси-6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоат



[001392] К раствору 1-бензилокси-5-бром-3-фтор-2-(трифтор-метил)бензола (1,30 г, 3,72 ммоль) в THF (13 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор LDA (1,9 мл 2 М, 3,8 ммоль) при поддержании внутренней температуры ниже -70°C, и реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 минут. Добавляли по каплям этилхлороформиат (0,900 мл, 9,41 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. Полученную реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала этил 4-бензилокси-6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоат (860 мг, 55%). ESI-MS m/z рассчитано 419,99, обнаружено 423,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,16 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 4H), 7,37 (ддт, J=5,5, 4,5, 3,6 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,38 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

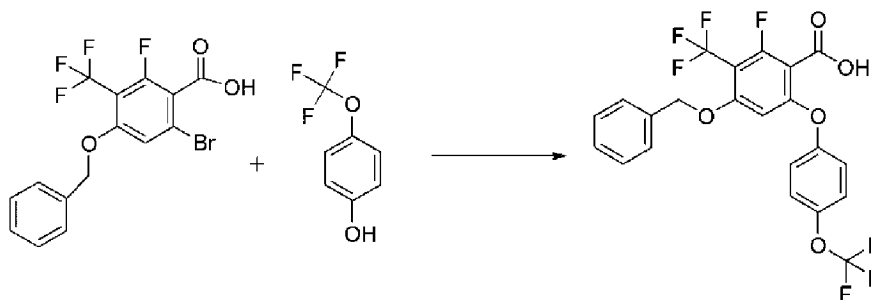
[001393] Стадия 3. 4-Бензилокси-6-бром-2-фтор-3-(трифтор-метил)бензойная кислота



[001394] К раствору этил 4-бензилокси-6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоата (0,900 г, 2,14 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли NaOH (2,0 г, 50 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Растворитель испаряли, и неочищенный материал растворяли в воде, охлаждали до 0°C и

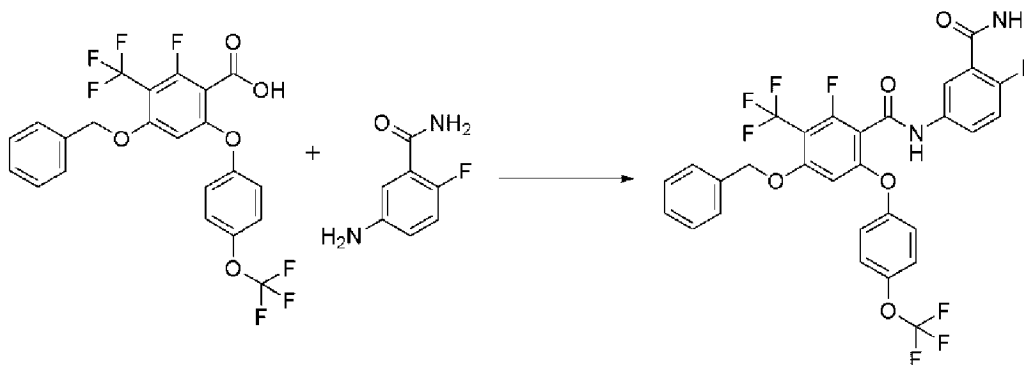
подкисляли с помощью 6 М НСl. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) давала 4-бензилокси-6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (170 мг, 20%). ESI-MS m/z рассчитано 391,96, обнаружено 395,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,72 минуты (цикл 3 минуты). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,16 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45-7,34 (м, 5H), 5,37 (с, 2H) ppm.

[001395] Стадия 4. 4-Бензилокси-2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота



[001396] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении добавляли 4-бензилокси-6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)-бензойную кислоту (165 мг, 0,420 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (0,07 мл, 0,54 ммоль), Cs₂CO₃ (150 мг, 0,460 ммоль) и толуол (4 мл). Через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 10 минут, затем обрабатывали йодидом меди(I) (35 мг, 0,18 ммоль). Колбу продували N₂, герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 4 часов. Смесь подкисляли с помощью 1 М НСl, фильтровали, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) давала 4-бензилокси-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойную кислоту (93 мг, 45%). ESI-MS m/z рассчитано 490,06, обнаружено 491,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,06 минуты (цикл 3 минуты). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,70 (с, 1H), 7,44-7,32 (м, 5H), 7,29 (дд, J=7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,18-7,10 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 5,22 (с, 2H) ppm.

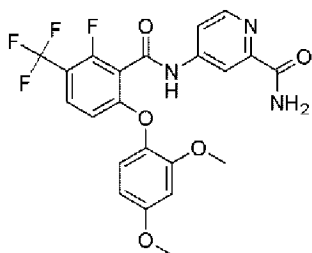
[001397] Стадия 5. 4-Бензилокси-N-(3-карбамоил-4-фтор-фенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (215)



[001398] В колбу, загруженную 4-бензилокси-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислотой (90 мг, 0,18 ммоль), 5-амино-2-фторбензамидом (34 мг, 0,22 ммоль) и NATU (86 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1 мл), добавляли DIEA (0,100 мл, 0,574 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и полученный осадок фильтровали и промывали водой. Остаток растворяли в дихлорметане, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) давала 4-бензилокси-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамид (100 мг, 87%). ESI-MS m/z рассчитано 626,10, обнаружено 627,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 2,01 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,82 (с, 1H), 7,90 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 3H), 7,44-7,32 (м, 5H), 7,29-7,15 (м, 5H), 6,68 (с, 1H), 5,25 (с, 2H) ppm.

Пример 131

4-[[6-(2,4-Диметоксифенокси)-2-фтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (195)

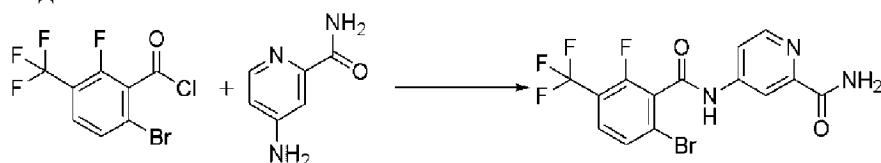


[001399] Стадия 1. 6-Бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил-хлорид



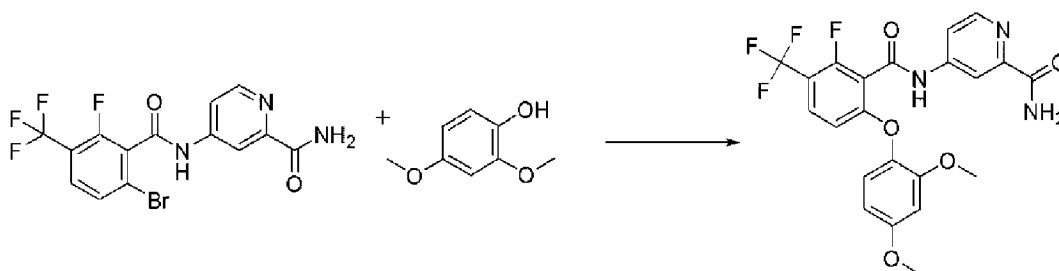
[001400] К раствору 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (5,40 г, 18,8 ммоль) и DMF (126 мг, 1,72 ммоль) в дихлорметане (54 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (11,5 г, 90,3 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов в атмосфере N_2 . Растворитель испаряли под вакуумом с получением 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида. Промежуточное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001401] Стадия 2. 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида



[001402] К раствору 4-аминопиридин-2-карбоксиамида (2,56 г, 18,7 ммоль) и DIEA (6,03 г, 46,7 ммоль) в дихлорметане (29 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида (5,7 г, 18,7 ммоль) в дихлорметане (29 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат (150 мл), затем добавляли воду. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (1-10% метанол/дихлорметан) давала 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксиамид (800 мг, 11%). ESI-MS m/z рассчитано 404,97, обнаружено 408,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 0,58 минуты (цикл 3 минуты).

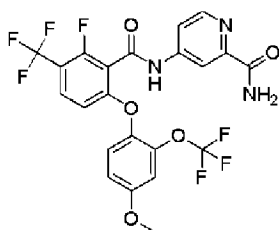
[001403] Стадия 3. 4-[[6-(2,4-Диметоксифенокси)-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксиамид (195)



[001404] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении добавляли 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксиамид (50 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (80 мг, 0,25 ммоль), 2,4-диметоксифенол (19 мг, 0,12 ммоль) и толуол (500 мкл, дегазированный путем барботирования N₂). Смесь барботировали N₂ и затем обрабатывали йодидом меди(I) (13 мг, 0,066 ммоль). Флакон герметизировали, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[6-(2,4-диметоксифенокси)-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксиамид (9,6 мг, 16%). ESI-MS m/z рассчитано 479,11, обнаружено 480,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,55 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 132

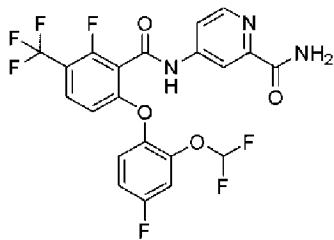
[001405] 4-[[2-Фтор-6-[4-метокси-2-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксиамид (196)



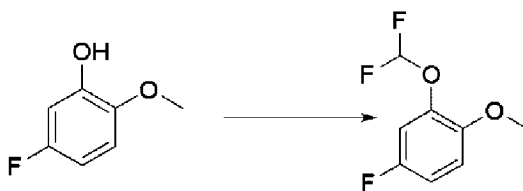
[001406] Во флаконе для проведения реакций при микроволновом излучении смешивали 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в примере 131, 50 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (80 мг, 0,25 ммоль), 4-метокси-2-(трифторметокси)фенол (26 мг, 0,12 ммоль) и толуол (0,5 мл, дегазированный барботированием N₂). Затем смесь барботировали N₂, добавляли йодид меди(I) (14 мг, 0,074 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и органический слой концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал растворяли в DMSO (2 мл) и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 4-[[2-фтор-6-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (17,6 мг, 27%). ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,4 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,69 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,99-7,73 (м, 2H), 7,67 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,29-6,94 (м, 2H), 6,77 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H) ppm. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -57,29, -59,21, -59,25, -117,27, -117,30, -117,33, -117,34, -117,36 ppm.

Пример 133

4-[[6-[2-(Дифторметокси)-4-фторфенокси]-2-фтор-3-(трифтор-метил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (208)

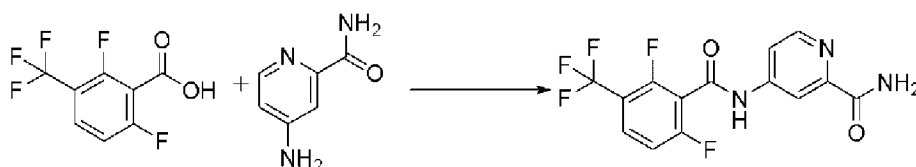


[001407] Стадия 1. 2-(Дифторметокси)-4-фтор-1-метокси-бензол



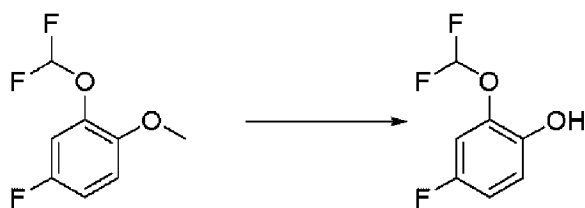
[001408] Смесь 5-фтор-2-метоксифенола (1,00 г, 7,04 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия (2,68 г, 17,6 ммоль) и карбоната цезия (4,58 г, 14,1 ммоль) в DMF (14 мл) и воде (1,5 мл) нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, фильтровали, и фильтрат промывали водой и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) с получением 2-(дифторметокси)-4-фтор-1-метоксибензола (590 мг, 44%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,99-6,86 (м, J=6,5, 5,1 Гц, 3H), 6,56 (т, J=74,7 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H) ppm.

[001409] Стадия 2. 4-[[2,6-Дифтор-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид



[001410] К раствору 2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (250 мг, 1,11 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли DMF (10 мкл, 0,13 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (0,250 мл, 2,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 минут. Растворитель удаляли под вакуумом с получением смолистого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане и добавляли по каплям к раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамид (152 мг, 1,11 ммоль) и DIEA (0,40 мл, 2,3 ммоль) в NMP (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры, удалив ледяную баню, и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали на лед, разбавляли дихлорметаном и перемешивали в течение 30 минут. Органический слой отделяли, концентрировали под вакуумом, и полученное коричневое масло распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и органический слой дополнительно промывали водой. Органический слой сушили (пропуская через картридж для разделения фаз) и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала 4-[[2,6-дифтор-3-(трифтор-метил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (77 мг, 20%). ESI-MS m/z рассчитано 345,05, обнаружено 346,0 (M+1)+; 344,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,76 минуты (цикл 1,5 минуты).

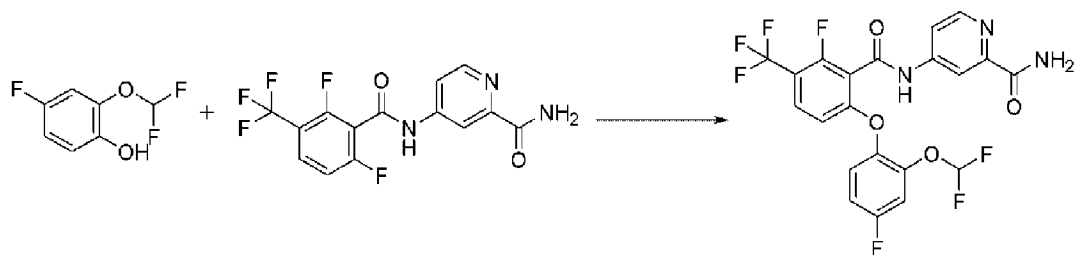
[001411] Стадия 3. 2-(Дифторметокси)-4-фторфенол



[001412] К йодиду натрия (2,24 г, 15,0 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли TMSCl (1,63 г, 1,90 мл, 15,0 ммоль), и смесь перемешивали 20 минут. Добавляли 2-(дифторметокси)-4-фтор-1-метоксибензол (575 мг, 2,99 ммоль), и смесь нагревали при 80°C в течение 6 часов, затем нагревание уменьшали до 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между дихлорметаном и 1 M водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой отделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) с получением 2-(дифтор-метокси)-4-фторфенола (325 мг, 61%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS время удерживания (метод A): 0,45

минуты (цикл 1,2 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04-6,79 (м, 3H), 6,53 (т, $J=73,0$ Гц, 1H), 5,22 (с, 1H) ppm.

[001413] Стадия 4. 4-[[6-[2-(Дифторметокси)-4-фтор-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (208)

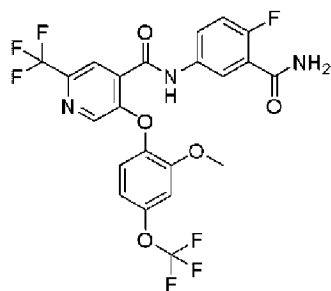


[001414] Во флаконе для проведения реакций при микроволновом излучении смешивали 4-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (40 мг, 0,12 ммоль), 2-(дифторметокси)-4-фторфенол (52 мг, 0,29 ммоль) и Cs_2CO_3 (57 мг, 0,18 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную суспензию нагревали до 90°C в течение 30 минут, используя микроволновое излучение. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и разбавляли с помощью DMSO. Две последующие очистки методом HPLC (начальная очистка с использованием градиента ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония, затем окончательная очистка с использованием градиента ацетонитрил/0,05% TFA) давала трифторацетат

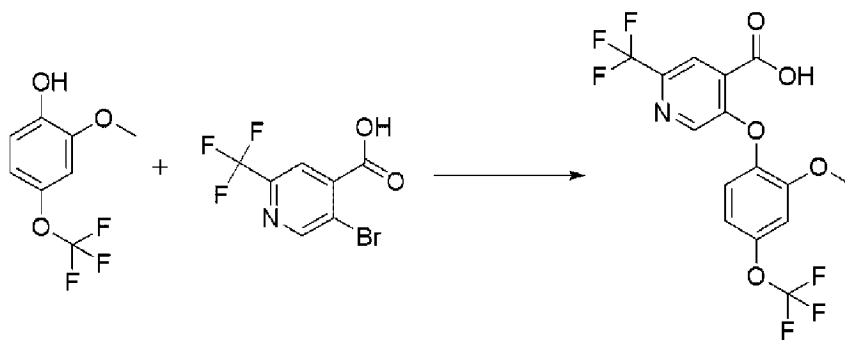
4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-фтор-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (11 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 503,07, обнаружено 504,0 ($M+1$)+; 502,0 ($M-1$)-; время удерживания (метод E): 3,07 минуты (цикл 4,45 минуты). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,47 (с, 1H), 8,57 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 2H), 7,68 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,38-7,06 (м, 2H), 6,77 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 134

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (68)

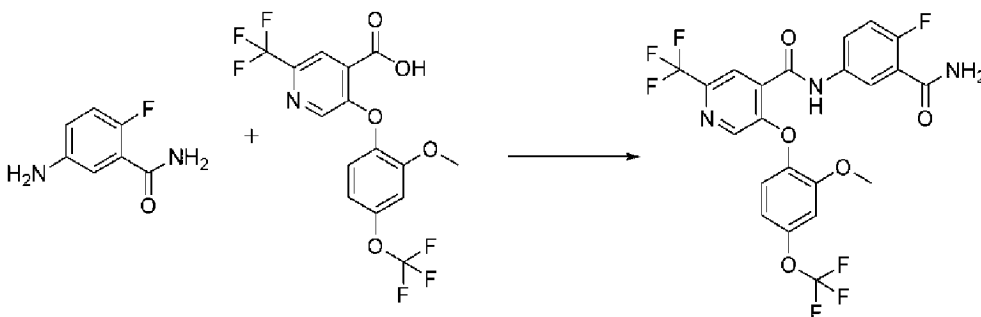


[001415] Стадия 1. 5-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновая кислота



[001416] 2-Метокси-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 2, 1,01 г, 4,48 ммоль), 5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновую кислоту (1,00 г, 3,70 ммоль), Cs_2CO_3 (2,60 г, 7,98 ммоль) и толуол (20 мл) смешивали и нагревали при 100°C . Через 10 минут, добавляли йодид меди(I) (140 мг, 0,735 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и 1 М HCl . Органическую фазу отделяли и промывали водой и концентрированным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток растирали в дихлорметане и фильтровали с получением 5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (620 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 397,04, обнаружено 398,0 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод А): 0,71 минуты (цикл 1,2 минуты).

[001417] Стадия 2. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (68)

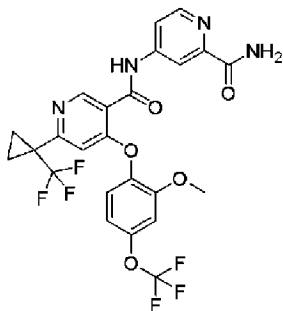


[001418] 5-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(три-фторметил)пиридин-4-карбоновую кислоту (150 мг, 0,378 ммоль) и NATU (144 мг, 0,379 ммоль) смешивали в DMF (2 мл) и DIEA (0,165 мл, 0,947 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 5-амино-2-фторбензамид (116 мг, 0,753 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли дихлорметаном и промывали водой и концентрированным солевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифтор-метил)пиридин-4-карбоксамид (21,8 мг, 10%). ESI-MS m/z рассчитано 533,08, обнаружено 534,1 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,84

минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,83 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,78 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (уш.с, 2H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=10,1, 9,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H) ppm.

Пример 135

N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоксамид (119)

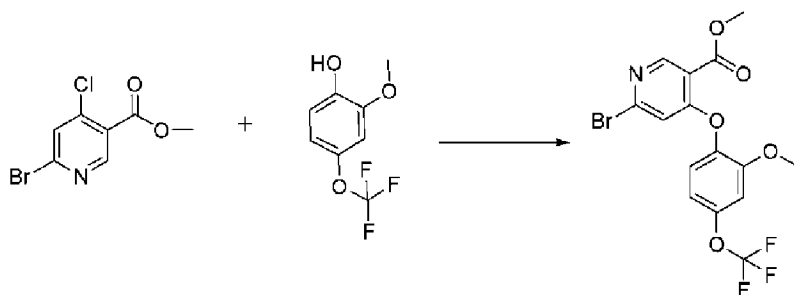


[001419] Стадия 1. Метил 6-бром-4-хлор-пиридин-3-карбоксилат



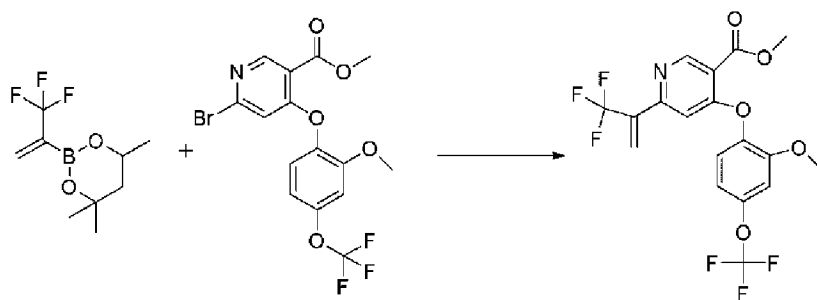
[001420] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, капельной воронкой, датчиком температуры J-Кет и устройством подвода/отвода N₂. В сосуд в атмосфере N₂ загружали 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (250 г, 1,06 моль) и 1-метил-пирролидин-2-он (1,250 л), в результате чего образовывался прозрачный раствор бледно-янтарного цвета (внутренняя температура 19 °С). К перемешиваемому раствору добавляли одной порцией в твердом виде карбонат калия (146,1 г, 1,057 моль), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям чистый диметилсульфат (133,3 г, 100,0 мл, 1,057 моль) в течение 30 минут, в результате выделения тепла реакции температура повышалась до 26°С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем охлаждали до 0°С. В реакционную смесь добавляли по каплям ледяную воду (3000 мл) в течение 1 часа, что приводило к образованию густой суспензии. Охлаждающую баню удаляли, и суспензию перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрацией под вакуумом, и осадок на фильтре промывали водой (3×500 мл) и сушили на воздухе в течение 1 часа. Материал дополнительно сушили в вакуумном сушильном шкафу при 45°С в течение 24 часов с получением метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилата (255 г, 96%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (д, J=0,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=0,5 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H) ppm.

[001421] Стадия 2. Метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



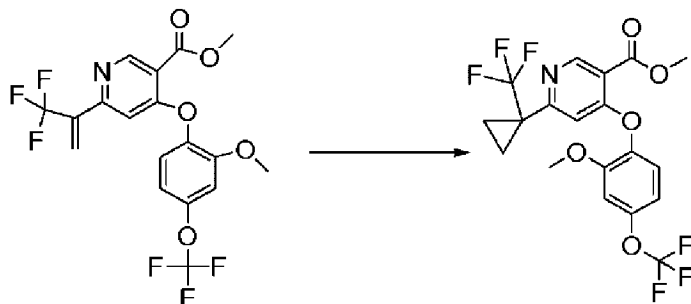
[001422] Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5000 мл снабжали механической мешалкой, охлаждающей баней, датчиком температуры J-Кет и устройством подвода/отвода N_2 . В сосуд загружали в атмосфере N_2 метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилат (175 г, 698,7 ммоль) и DMF (1,750 л) (10 мл/г), в результате чего образовывался прозрачный светло-желтый раствор. Перемешиваемый раствор охлаждали до $0^\circ C$, затем в него загружали одной порцией в твердом виде 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 2, 145,4 г, 698,6 ммоль), затем добавляли одной порцией в твердом виде карбонат цезия (341,5 г, 1,048 моль). Реакционную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут, затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Полученную суспензию затем медленно добавляли к 4 л перемешиваемой холодной воды, и полученную суспензию продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 минут. Материал собирали фильтрацией под вакуумом, и осадок на фильтре промывали водой (3×250 мл) и сушили на воздухе в течение 16 часов с получением желтовато-белого твердого вещества (160 г). Материал суспендировали в гептане (1500 мл) и кипятили с обратным холодильником. Раствор отделяли от примесей фильтрацией под вакуумом через воронку Бюхнера с керамическим фильтром. Фильтрат затем кипятили с обратным холодильником, и полученный прозрачный раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, в результате чего образовывалось твердое вещество. Материал собирали фильтрацией под вакуумом, и осадок на фильтре промывали холодным гептаном (2×50 мл). Поддерживали вакуум в воронке в течение 30 минут, и затем материал сушили в вакуумном сушильном шкафу при $45^\circ C$ в течение 12 часов с получением метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (275 г, 93%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 420,97, обнаружено 424,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,84 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,71 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (с, 3H) ppm.

[001423] Стадия 3. Метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-[1-(трифторметил)винил]пиридин-3-карбоксилат



[001424] В сосуд загружали метил 6-бром-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (800 мг, 1,90 ммоль), 4,4,6-триметил-2-[1-(трифторметил)винил]-1,3,2-диокса-боринан (550 мг, 2,48 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (155 мг, 0,190 ммоль), K₂CO₃ (2 мл 2 М в воде, 4 ммоль) и ацетонитрил (8 мл). Сосуд продували аргоном, герметизировали и нагревали при 80°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная хроматография на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) давала метил 4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)винил]пиридин-3-карбоксилат (340 мг, 41%). ESI-MS m/z рассчитано 437,06, обнаружено 438,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,07 минуты (цикл 3 минуты).

[001425] Стадия 4. Метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоксилат



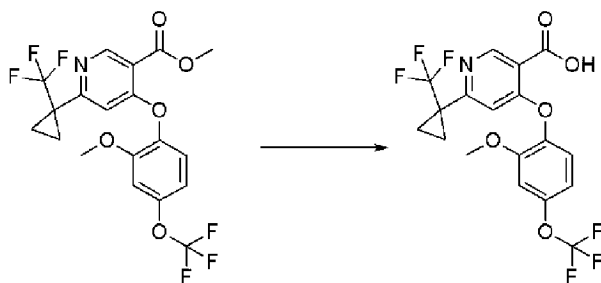
[001426] Приготовление раствора диазометана в этиловом эфире. К 1-метил-1-нитрозомочевине (1,00 г, 9,70 ммоль) добавляли двухфазную смесь 40% водного раствора КОН (2,0 мл 40% масса/объем, 14,3 ммоль) и диэтилового эфира (2 мл), охлажденную на ледяной бане. Смесь перемешивали на ледяной бане в течение 10 минут (цвет смеси становился желтым), и затем охлаждали до -78°C. Эфирный слой декантировали из замороженного водного слоя, и желтый раствор непосредственно использовали на следующей стадии.

[001427] Диазометановый раствор добавляли по каплям к раствору метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)винил]пиридин-3-карбоксилата (470 мг, 1,08 ммоль) в диэтиловом эфире (7 мл) при 0°C. После добавления, желтый цвет диазометана исчезал. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут. Добавляли уксусную кислоту (3 мл) для нейтрализации избытка диазометана до тех пор,

пока реакционная смесь не обесцвечивалась и не прекращалось выделение газа. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл), концентрированным соевым раствором (20 мл), сушили над безводный Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного метил 4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-[5-(трифторметил)-3,4-дигидропиразол-5-ил]-пиридин-3-карбоксилата (500 мг, 97%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 479,09, обнаружено 480,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 2,04 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,08 (дкв, $J=8,8, 2,5, 1,2$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 1,46-1,37 (м, 4H) ppm.

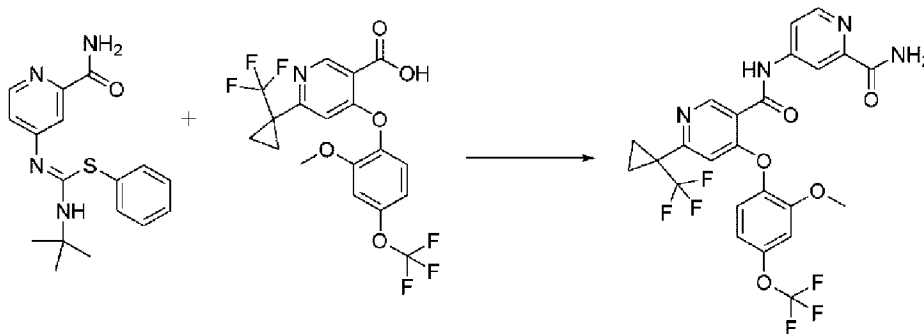
[001428] 4-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[5-(три-фторметил)-3,4-дигидропиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилат растворяли в п-ксилоле (7 мл) и кипятили с обратным холодильником (125°C) на воздухе в течение 2 часов. Растворитель испаряли, и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) с получением метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоксилата (135 мг, 56%). ESI-MS m/z рассчитано 451,08, обнаружено 452,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,9 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (с, 1H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,08 (дкв, $J=8,8, 2,5, 1,2$ Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 1,46-1,37 (м, 4H) ppm.

[001429] Стадия 5. 4-[2-Метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоновая кислота



[001430] К раствору метил 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоксилата (128 мг, 0,284 ммоль) в метаноле (1,2 мл) добавляли NaOH (270 мг, 6,75 ммоль) в воде (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель испаряли, и реакционную смесь гасили с помощью 6 М HCl . Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоновой кислоты (120 мг, 97%). ESI-MS m/z рассчитано 437,06, обнаружено 438,5 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,88 минуты (цикл 3 минуты).

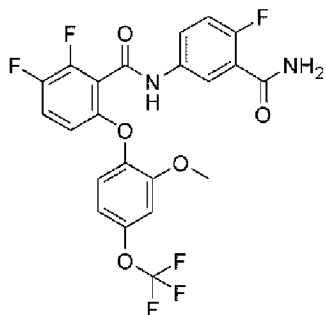
[001431] Стадия 6. N-(2-Карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]-пиридин-3-карбоксамид (119)



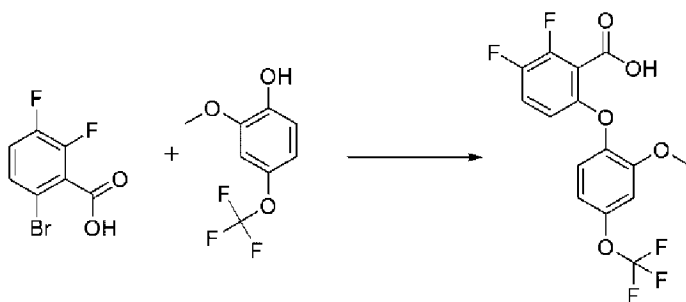
[001432] В сосуд загружали 4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоновую кислоту (19 мг, 0,043 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутил-амино)-фенилсульфанилметил]амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в синтезе 1, 15 мг, 0,04567 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксобут-1-енокси]железо (2 мг, 0,006 ммоль) в 2-пропанол (0,5 мл) и нагревали при 83°C на воздухе в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны), затем очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl). Требуемые фракции обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном, сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением N-(2-карбамоил-4-пиридил)-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-[1-(трифторметил)циклопропил]пиридин-3-карбоксамид (8 мг, 33%). ESI-MS m/z рассчитано 556,11, обнаружено 557,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,86 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMF-d₇) δ 11,46 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,32 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,59-7,43 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 1,85 (д, J=4,3 Гц, 4H) ppm.

Пример 136

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2,3-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (55)

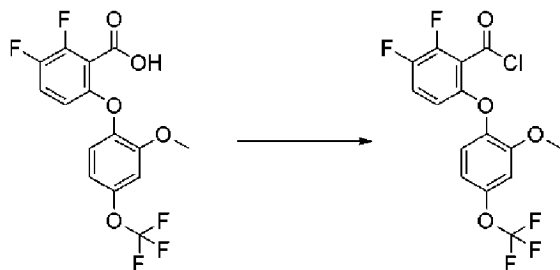


[001433] Стадия 1. 2,3-Дифтор-6-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензойная кислота



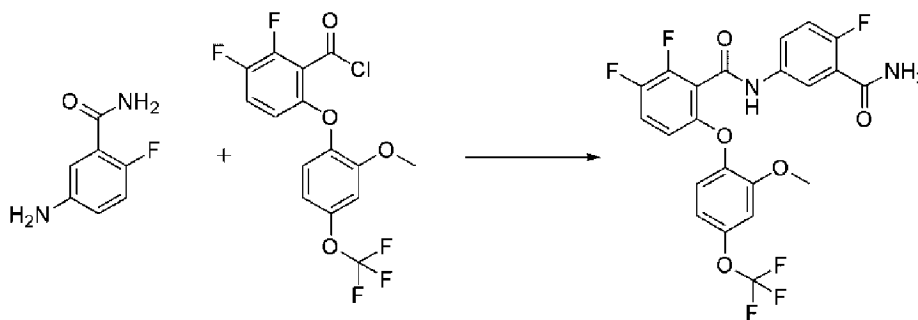
[001434] 6-Бром-2,3-дифторбензойную кислоту (1,00 г, 4,22 ммоль), 2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 2, 1,02 г, 4,91 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,76 г, 8,46 ммоль) в толуоле (10 мл) смешивали в сосуде для проведения реакций при повышенном давлении, и через смесь барботировали N_2 в течение 3 минут. Добавляли йодид меди(I) (168 мг, 0,881 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов в герметизированном сосуде. Реакционную смесь охлаждали, затем распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли до $\text{pH} \sim 1$ и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2,3-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (336 мг, 22%). ESI-MS m/z рассчитано 364,04, обнаружено 365,1 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод C): 2,23 минуты (цикл 5 минут).

[001435] Стадия 2. 2,3-Дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорид



[001436] К раствору 2,3-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (326 мг, 0,895 ммоль) и DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (500 мкл, 5,73 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакцию смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 35 минут. Конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта пиперидина. Растворитель испаряли под вакуумом с получением 2,3-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида, который непосредственно использовали на следующей стадии.

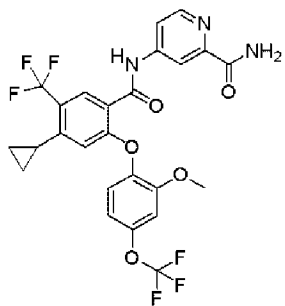
[001437] Стадия 3. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2,3-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (55)



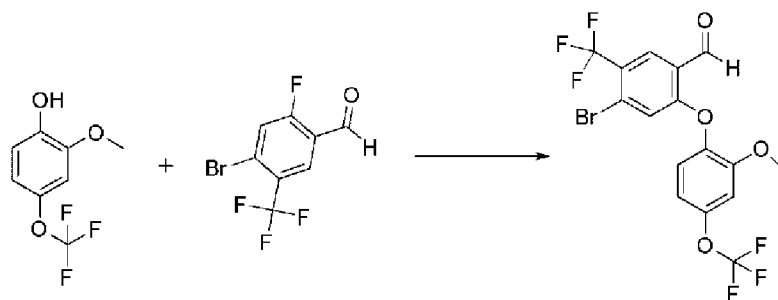
[001438] К раствору 5-амино-2-фторбензоамида (60 мг, 0,39 ммоль) и DIEA (0,204 мл, 1,18 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 2,3-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорида (150 мг, 0,392 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Растворитель испарили в токе N₂. Неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3-дифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоамида (22,3 мг, 11%). ESI-MS m/z рассчитано 500,08, обнаружено 501,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод C): 2,22 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,82-7,64 (м, 3H), 7,54-7,41 (м, 1H), 7,28 (дд, J=10,0, 8,9 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,09-6,81 (м, 1H), 6,81-6,43 (м, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm.

Пример 137

4-[[4-Циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (125)



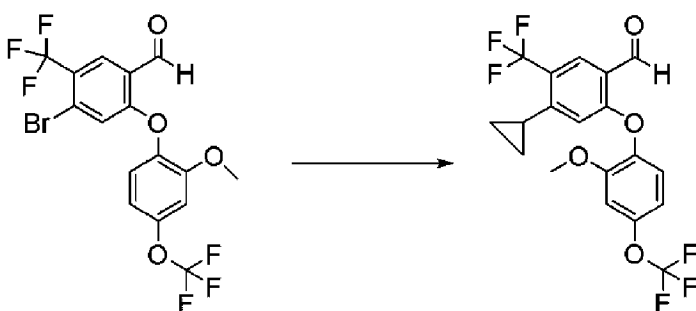
[001439] Стадия 1. 4-Бром-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-5-(трифторметил)бензоальдегид



[001440] Сосуд, загруженный 2-метокси-4-(трифторметокси)-фенолом (полученным, как описано в примере 2, 768 мг, 3,69 ммоль), 4-бром-2-фтор-5-

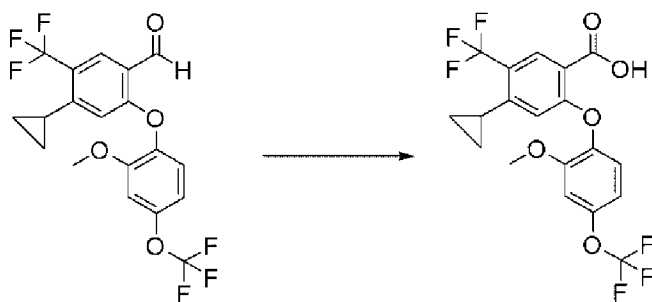
(трифторметил)бензальдегидом (1,00 г, 3,69 ммоль), Cs₂CO₃ (3,01 г, 9,23 ммоль) и DMF (3 мл), нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и полученный осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали хроматографией на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) с получением 4-бром-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензальдегида (725 мг, 43%). ESI-MS m/z рассчитано 457,95, обнаружено 461,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,26 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,43 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,09 (ддкв, J=8,8, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H) ppm.

[001441] Стадия 2. 4-Циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензальдегид



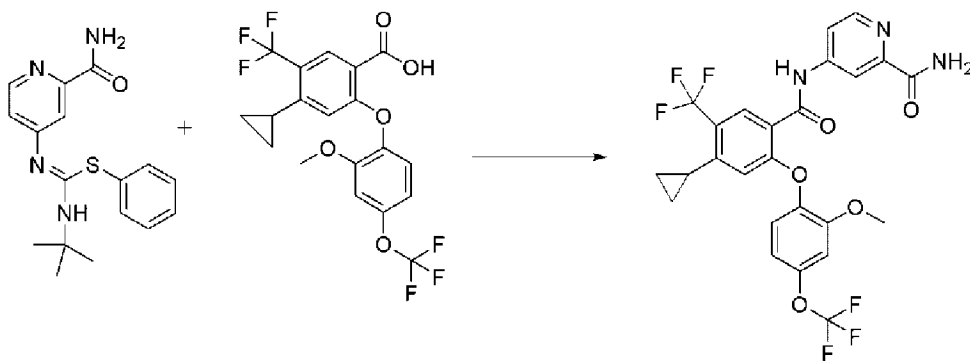
[001442] В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, добавляли 4-бром-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]-5-(трифторметил)бензальдегид (725 мг, 1,58 ммоль) и бис(третербутилфосфин)палладий(0) (245 мг, 0,479 ммоль). Колбу герметизировали с помощью мембраны, заполняли N₂ и добавляли THF (7,5 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и к реакционной смеси добавляли по каплям раствор бром(циклопропил)цинка (6,4 мл 0,5 М в THF, 3,2 ммоль). Через 30 минут реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала 4-циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензальдегид (390 мг, 59%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 420,07, обнаружено 421,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,3 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,38 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,05 (ддкв, J=8,8, 2,4, 1,1 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,18-2,06 (м, 1H), 1,21-0,98 (м, 2H), 0,64-0,35 (м, 2H) ppm.

[001443] Стадия 3. 4-Циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензойная кислота



[001444] Раствор 4-циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензальдегида (390 мг, 0,928 ммоль) в третбутиловом спирте (4 мл), воде (2,5 мл) и ацетонитриле (2,5 мл) обрабатывали дигидрофосфатом натрия (144 мг, 1,20 ммоль), добавленным одной порцией, затем 2-метил-2-бутеном (0,50 мл, 4,73 ммоль). Затем добавляли порциями хлорит натрия (100 мг, 1,11 ммоль) (выделение тепла с повышением внутренней температуры до 33°C), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Величину pH реакционной смеси доводили ~2 бу путем добавления 1 М раствора HCl. Органическую фазу отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество дополнительно сушили под высоким вакуумом в течение 24 часов с получением 4-циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифтор-метил)бензойной кислоты (320 мг, 79%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 436,07, обнаружено 437,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,81 минуты (цикл 1,2 минуты).

[001445] Стадия 4. 4-[[4-Циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (125)

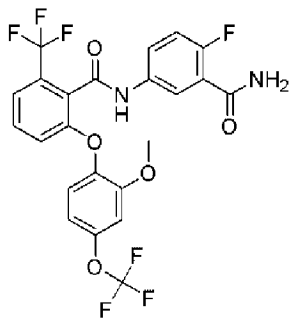


[001446] В колбу загружали 4-циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензойную кислоту (50 мг, 0,12 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)фенилсульфанил-метиле]амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в синтезе 1, 37 мг, 0,11 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксобут-1-енокси]железо (3 мг, 0,008 ммоль) в 2-пропанол (0,7 мл) и нагревали при 83°C на воздухе в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Проводили очистку хроматографией на силикагеле (0-

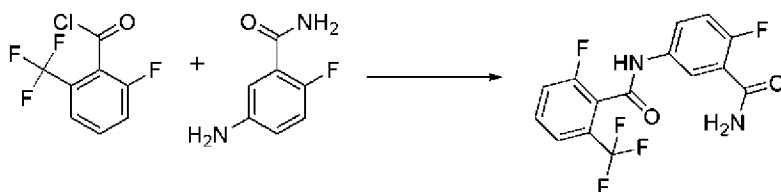
60% этилацетат/гексаны) и затем очистку методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl). Продуктовые фракции после очистки методом HPLC подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 , экстрагировали дихлорметаном, сушили над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-[[4-циклопропил-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (8 мг, 13%). ESI-MS m/z рассчитано 555,12, обнаружено 556,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 2,12 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,87 (с, 1H), 8,51 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,84 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 6,99 (ддд, $J=8,7, 2,8, 1,3$ Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,14 (с, 1H), 1,11-0,99 (м, 2H), 0,59 (дд, $J=6,7, 4,7$ Гц, 2H) ppm.

Пример 138

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-(трифторметил)бензамид (40)

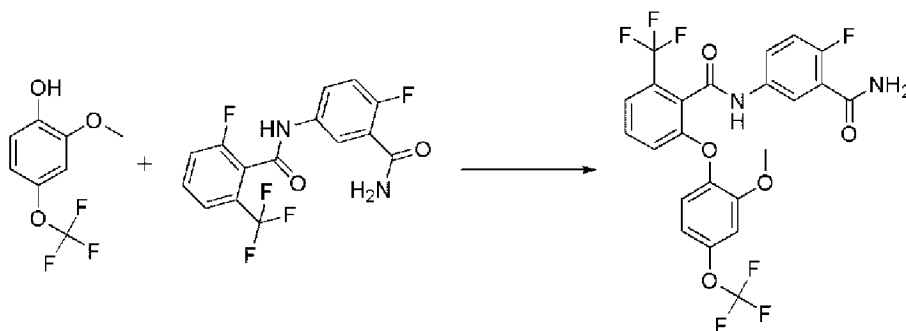


[001447] Стадия 1. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид



[001448] К раствору 2-фтор-6-(трифторметил)бензоилхлорида (1,00 мл, 6,49 ммоль) и DIEA (3,28 мл, 18,8 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 5-амино-2-фторбензамида (1,00 г, 6,49 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 20 минут, затем концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(трифторметил)бензамид (1,3 г, 58%). ESI-MS m/z рассчитано 344,05, обнаружено 345,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод А): 0,46 минуты (цикл 1,2 минуты).

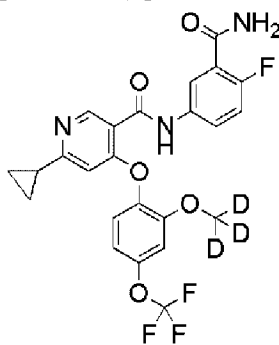
[001449] Стадия 2. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифторметил)бензамид (40)



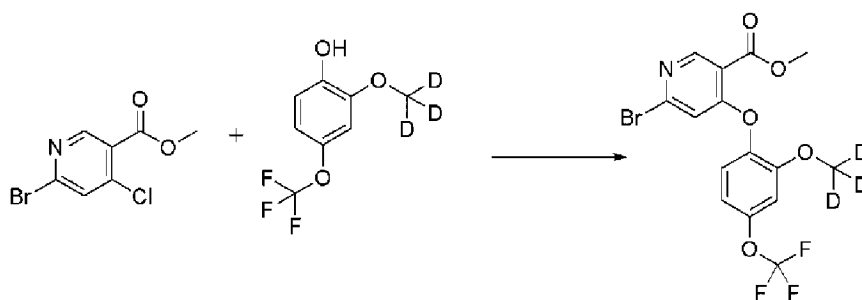
[001450] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(трифтор-метил)бензамид (50 мг, 0,15 ммоль), 2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенол (полученный, как описано в примере 2, 60 мг, 0,29 ммоль) и Cs_2CO_3 (95 мг, 0,29 ммоль) смешивали в DMF (1 мл) и нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл) и очищали методом HPLC (1-70% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-(трифторметил)бензамида (14,8 мг, 18%). ESI-MS m/z рассчитано 532,08, обнаружено 533,2 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,84 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (тд, $J=8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,31-7,21 (м, 3H), 7,06-6,98 (м, 2H), 3,80 (с, 3H) ppm.

Пример 139

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (88)



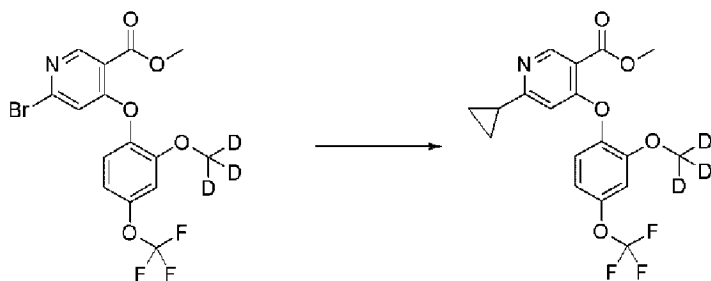
[001451] Стадия 1. Метил 6-бром-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



[001452] Метил 6-бром-4-хлор-пиридин-3-карбоксилат (полученный, как описано в примере 135, стадия 1, 757 мг, 3,02 ммоль) растворяли в безводном DMF (7,6 мл) в

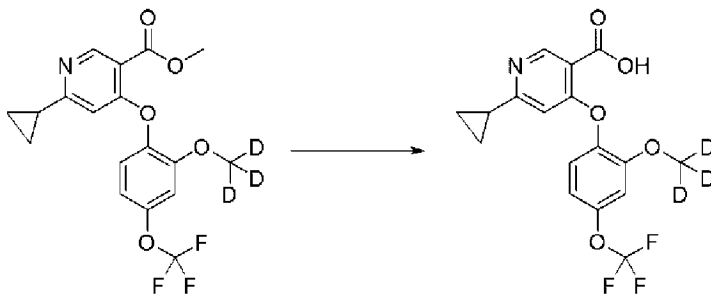
атмосфере N₂ и охлаждали до 0°C. Добавляли одной порцией 2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 1, стадия 1, 0,638 г, 3,02 ммоль), затем Cs₂CO₃ (2,95 г, 9,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C, затем охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и концентрированным соевым раствором, и слои разделяли. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала метил 6-бром-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоксилат (1 г, 78%). ESI-MS m/z рассчитано 423,99, обнаружено 425,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,75 минуты (цикл 1,2 минуты).

[001453] Стадия 2. Метил 6-циклопропил-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



[001454] В колбу с магнитной мешалкой загружали метил 6-бром-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (1,00 г, 2,35 ммоль) и бис(тритретбутилфосфин)-палладий(0) (144 мг, 0,282 ммоль). Колбу герметизировали с помощью мембраны, заполняли N₂, и добавляли безводный THF (2,4 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям раствором бром(циклопропил)цинка (5,6 мл 0,5 М в THF, 2,8 ммоль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала метил 6-циклопропил-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-карбоксилат (710 мг, 78%). ESI-MS m/z рассчитано 386,11, обнаружено 387,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,61 минуты (цикл 1,2 минуты).

[001455] Стадия 3. 6-Циклопропил-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновая кислота



[001456]

Метил

6-циклопропил-4-[2-(тридейтерометокси)-4-

(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (710 мг, 1,84 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали раствором NaOH (735 мг, 18,4 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворители удаляли при пониженном давлении, и полученную белую суспензию растворяли в воде (100 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям с помощью 6 М HCl до достижения pH 2. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом, и осадок на фильтре дополнительно промывали водой. Осадок на фильтре затем сушили в эксикаторе, заполненном Drierite[®], под высоким вакуумом в течение 16 часов с получением

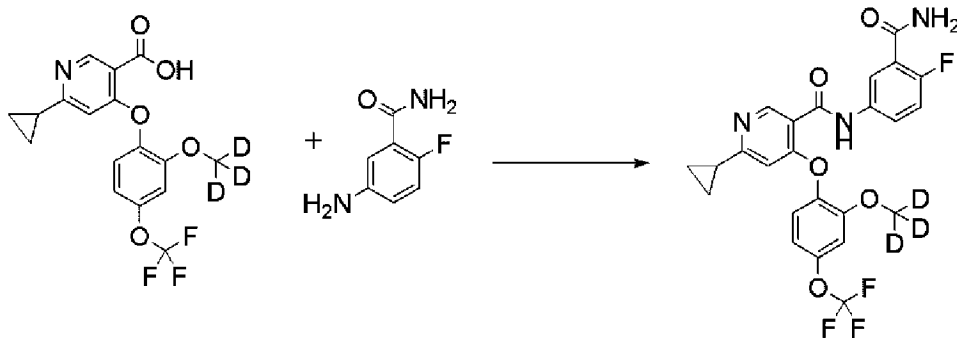
6-циклопропил-4-[2-(тридейтеро-метокси)-4-

(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (630 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 372,10, обнаружено 373,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,5 минуты (цикл 1,2 минуты).

[001457]

Стадия 4.

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-карбоксамид (88)



[001458]

Смесь

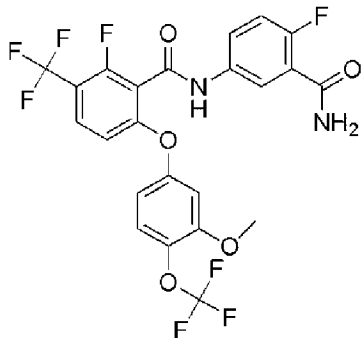
6-циклопропил-4-[2-(тридейтерометокси)-4-

(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,269 ммоль), NATU (103 мг, 0,270 ммоль) и 4-метилморфолина (0,06 мл, 0,55 ммоль) в DMF (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, и затем добавляли одной порцией 5-амино-2-фторбензамид (41 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли до суммарного объема 1 мл с помощью DMF, фильтровали и очищали методом HPLC (30-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (72 мг, 52%). ESI-MS m/z рассчитано 508,15, обнаружено 509,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,35 минуты (цикл 3 минуты).

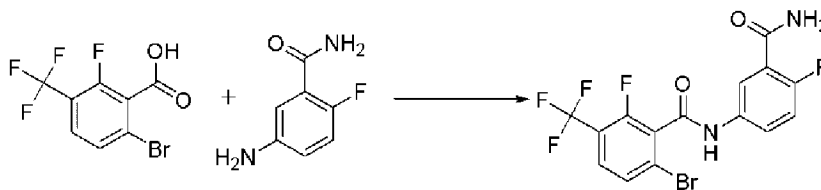
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,00 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=8,9, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=10,7 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,08 (ддкв, J=8,9, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 2,18 (дт, J=7,7, 4,6 Гц, 1H), 1,09-0,97 (м, 4H) ppm.

Пример 140

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (126)

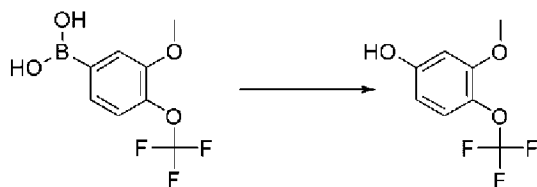


[001459] Стадия 1. 6-Бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид



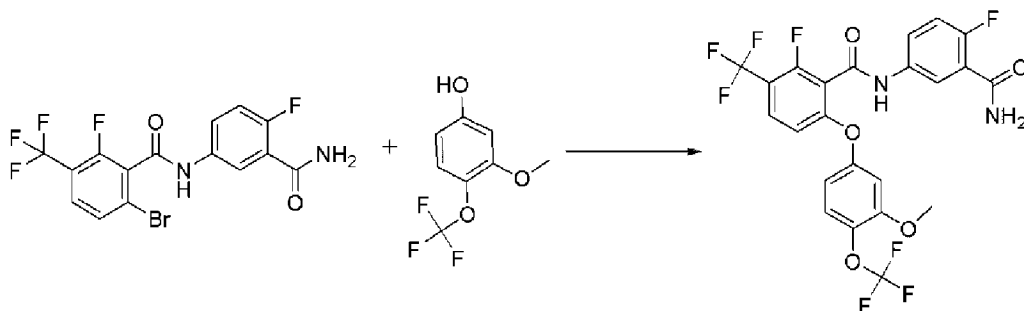
[001460] 6-Бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную кислоту (2,00 г, 6,97 ммоль) и NATU (2,65 г, 6,97 ммоль) смешивали в DMF (20 мл) и обрабатывали с помощью DIEA (3,6 мл, 21 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем обрабатывали 5-амино-2-фторбензамидом (1,08 г, 6,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным 50% водным раствором NaHCO₃, водой и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали под вакуумом. Полученное твердое вещество растирали с дихлорметаном и фильтровали с получением первой партии требуемого продукта (1,91 г). Маточный раствор концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) с получением дополнительно 470 мг продукта. Суммарный выход 6-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамида составлял 2,38 г, 81%. ESI-MS m/z рассчитано 421,96, обнаружено 425,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,34 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,08 (с, 1H), 7,98 (дд, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 7,92-7,83 (м, 2H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,72 (уш.с, 1H), 7,32 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H) ppm.

[001461] Стадия 2. 3-Метокси-4-(трифторметокси)фенол



[001462] К раствору [3-метокси-4-(трифторметокси)фенил]-бороновой кислоты (1,00 г, 4,24 ммоль) в этаноле (12 мл) добавляли пероксид водорода (1,37 г 35% масса/объем, 12,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (15 мл) и этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 3-метокси-4-(трифторметокси)фенола (350 мг, 40%). ESI-MS m/z рассчитано 208,03, обнаружено 209,1 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,27 минуты (цикл 3 минуты).

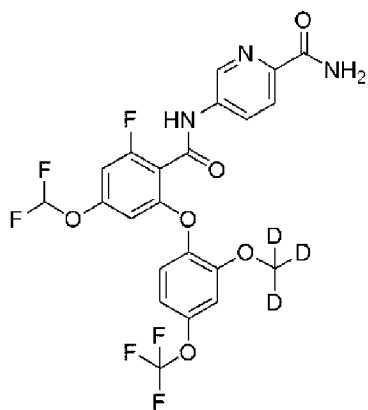
[001463] Стадия 3. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (126)



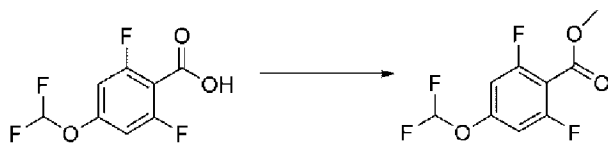
[001464] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении добавляли 6-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (200 мг, 0,473 ммоль), Cs_2CO_3 (308 мг, 0,945 ммоль), 3-метокси-4-(трифторметокси)фенол (98 мг, 0,47 ммоль) и толуол (2 мл, дегазированный путем барботирования N_2). Через смесь барботировали N_2 , затем добавляли йодид меди(I) (18 мг, 0,095 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой, и слои разделяли. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали в гексане и фильтровали с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамида (50 мг, 19%). ESI-MS m/z рассчитано 550,07, обнаружено 551,2 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,9 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 141

5-[[4-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (174)

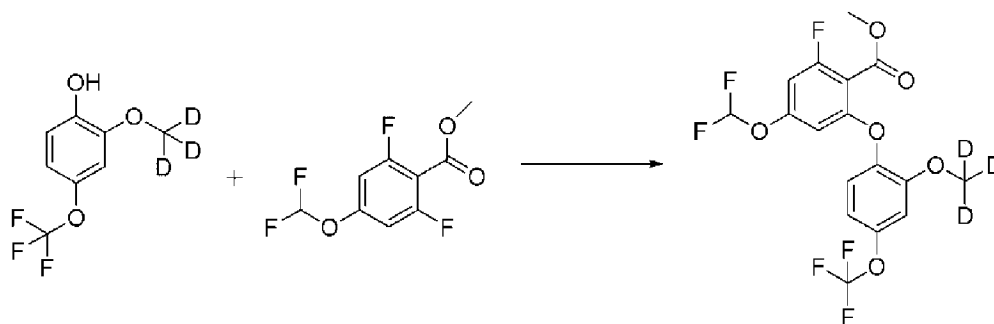


[001465] Стадия 1. Метил 4-(дифторметокси)-2,6-дифтор-бензоат



[001466] К суспензии 4-(дифторметокси)-2,6-дифторбензойной кислоты (900 мг, 4,02 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и метаноле (3,5 мл, 86 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям раствор диазометил(триметил)силана (3,4 мл 2 М в гексанах, 6,8 ммоль) (устойчивый желтый цвет). Смесь перемешивали 10 минут, затем добавляли несколько капель уксусной кислоты для нейтрализации избытка реагента (до обесцвечивания). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/дихлорметан) давала метил 4-(дифторметокси)-2,6-дифторбензоат (746 мг, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,43 (т, J=72,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H) ppm.

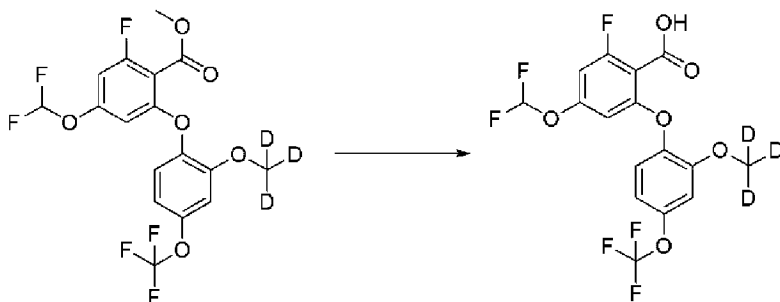
[001467] Стадия 2. Метил 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат



[001468] Колбу, загруженную 2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенолом (полученным, как описано в примере 1, стадия 1, 630 мг, 2,98 ммоль), метил 4-(дифторметокси)-2,6-дифторбензоатом (750 мг, 2,99 ммоль), Cs₂CO₃ (2,10 г, 6,45 ммоль) в DMF (8 мл), нагревали при 80°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой

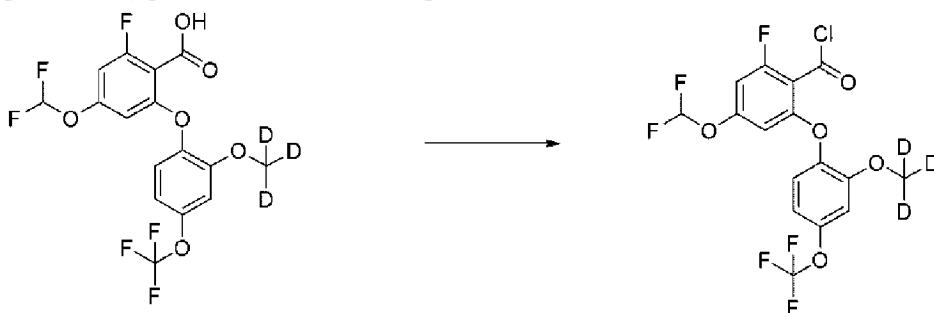
промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала метил 4-(дифтор-метокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоат (780 мг, 61%). ESI-MS m/z рассчитано 429,07, обнаружено 430,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,95 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,50-7,10 (м, 3H), 7,04-6,97 (м, 2H), 6,34-6,30 (м, 1H), 3,82 (с, 3H) ppm.

[001469] Стадия 3. 4-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



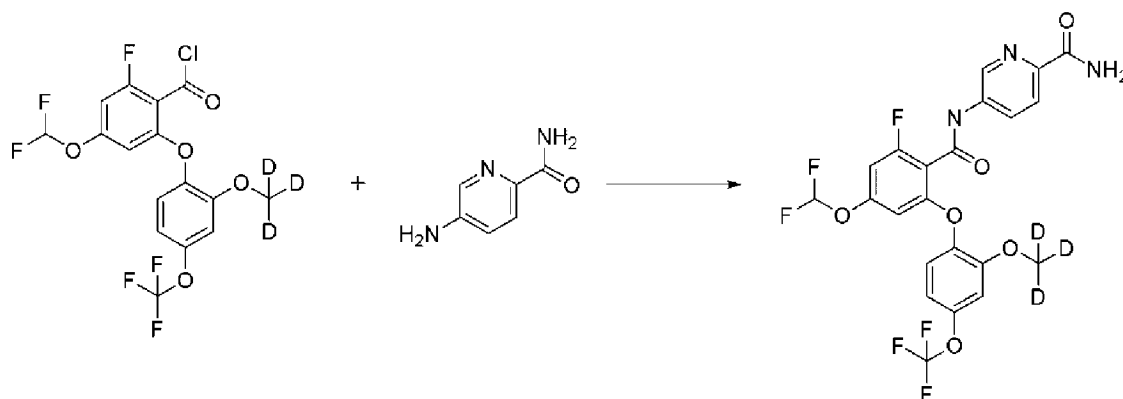
[001470] К раствору метил 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (575 мг, 1,34 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли NaOH (800 мг, 20,0 ммоль) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Растворитель испаряли, и реакционную смесь гасили с помощью 6 М HCl . Водный слой экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензойной кислоты (347 мг, 62%). ESI-MS m/z рассчитано 415,05, обнаружено 416,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,68 минуты (цикл 3 минуты).

[001471] Стадия 4. 4-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоилхлорид



[001472] К раствору 4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (200 мг, 0,482 ммоль) и DMF (35 мкл, 0,45 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (0,045 мл, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, и конверсию контролировали методом UPLC с помощью теста на образование аддукта морфолина. Хлорангидрид использовали в виде раствора на следующей стадии.

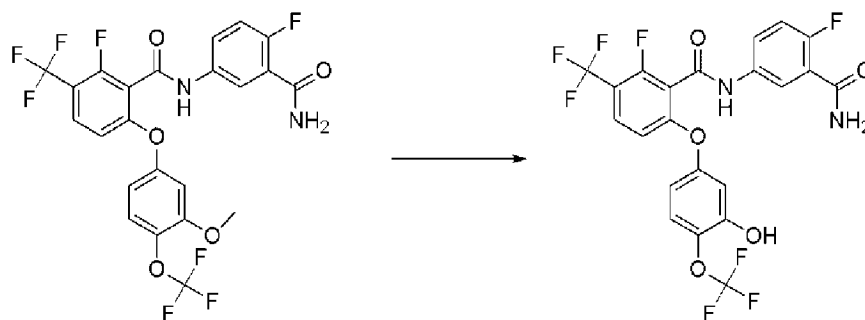
[001473] Стадия 5. 5-[[4-(Дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (174)



[001474] В колбу, загруженную 5-аминопиридин-2-карбоксамидом (48 мг, 0,35 ммоль) и DIEA (0,150 мл, 0,861 ммоль) в дихлорметане (1 мл), добавляли по каплям раствор 4-(ди-фторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоилхлорида (100 мг, 0,231 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, затем разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/гексаны) давала 5-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (22 мг, 18%). ESI-MS m/z рассчитано 534,10, обнаружено 535,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,67 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,18 (с, 1H), 8,85 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,08-7,97 (м, 2H), 7,60-6,93 (м, 6H), 6,37 (т, J=1,7 Гц, 1H) ppm.

Пример 142

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-гидрокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (141)

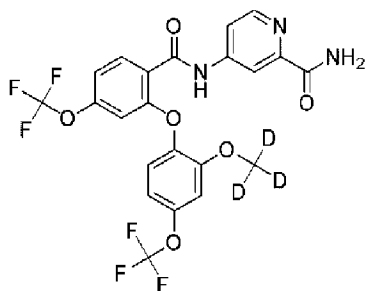


[001475] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (26, полученный, как описано в примере 140, 30 мг, 0,055 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) и охлаждали до -78°C (баня сухой лед/ацетон). Раствор обрабатывали по каплям раствором VBr₃ (0,27 мл 1,0 М в дихлорметане, 0,27 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Удаляли баню с

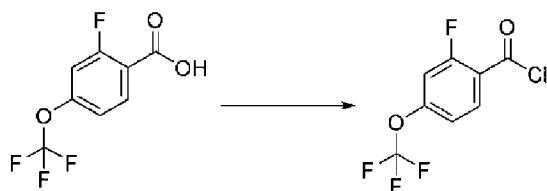
сухим льдом, и реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и концентрированным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-25% этилацетат/дихлорметан) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-гидрокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (17 мг, 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 536,06, обнаружено 537,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,6 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,76 (ддд, $J=8,9, 4,4, 2,9$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=17,4$ Гц, 2H), 7,36 (дкв, $J=8,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=10,1, 8,9$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,9, 2,8$ Гц, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -57,33, -59,25, -59,28, -117,44, -118,46 ppm.

Пример 143

4-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (147)

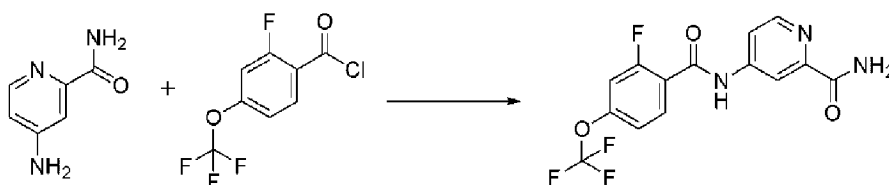


[001476] Стадия 1. 2-Фтор-4-(трифторметокси)бензоилхлорид



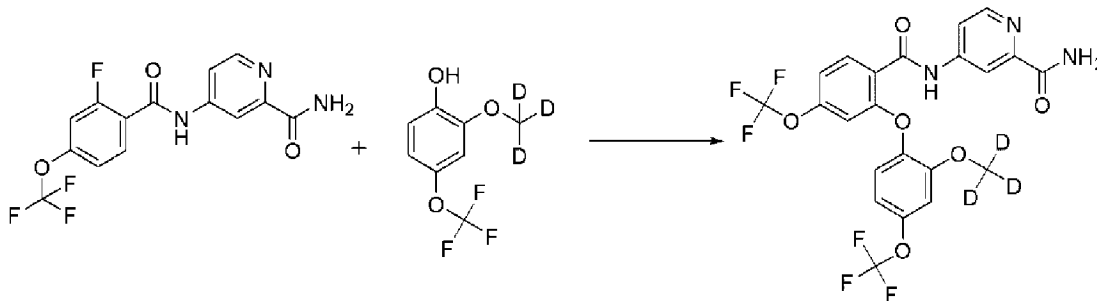
[001477] К раствору 2-фтор-4-(трифторметокси)бензойной кислоты (13,86 г, 109,2 ммоль) и DMF (161 мкл, 2,08 ммоль) в дихлорметане (51 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (9,53 мл, 109 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере N_2 при контроле конверсии в продукт методом UPLC с использованием теста на образование аддукта [2-фтор-4-(трифторметокси)фенил]морфолино-метанона с пиперидином. Растворитель испаряли под вакуумом с получением 2-фтор-4-(трифторметокси)бензоилхлорида (3,5 г, 63%).

[001478] Стадия 2. 4-[[2-Фтор-4-(трифторметокси)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид



[001479] К раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамида (2,90 г, 21,2 ммоль) и DIEA (7,19 г, 55,7 ммоль) в NMP (27 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 2-фтор-4-(трифторметокси)бензоил-хлорида (5,40 г, 22,3 ммоль) в дихлорметане (27 мл). Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал растирали со смесью гексаны/дихлорметан, и твердое вещество собирали фильтрацией под вакуумом с получением 4-[[2-фтор-4-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (650 мг, 9%). ESI-MS m/z рассчитано 343,05, обнаружено 344,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,65 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,09 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,95-7,80 (м, 2H), 7,74-7,54 (м, 2H), 7,50-7,32 (м, 1H) ppm.

[001480] Стадия 3. 4-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-4-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (147)

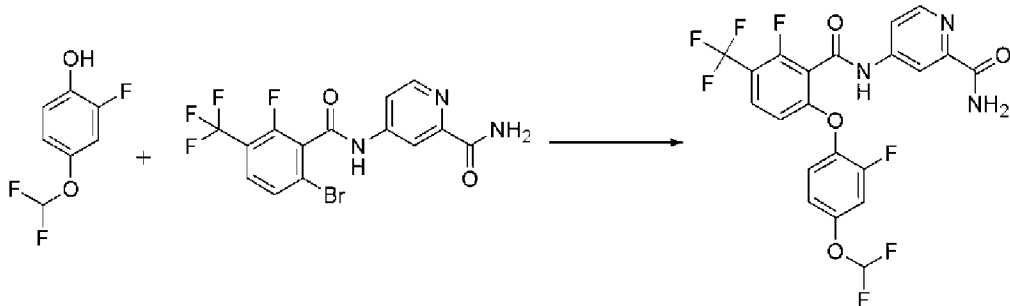


[001481] Смесь 4-[[2-фтор-4-(трифторметокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамида (75 мг, 0,22 ммоль), 2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенола (полученного, как описано в примере 1, стадия 1, 46 мг, 0,22 ммоль) и K_2CO_3 (91 мг, 0,66 ммоль) в DMF (0,75 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и разбавляли с помощью DMSO (1 мл). Очистка методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[2-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметокси)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (46,5 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 534,10, обнаружено 535,5 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,83 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 8,52 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,24 (ддд, $J=8,5, 2,3, 1,2$ Гц, 1H),

7,18 (дд, J=2,8, 0,7 Гц, 1H), 7,02 (ддкв, J=8,8, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -56,8, -56,93, ppm.

Пример 144

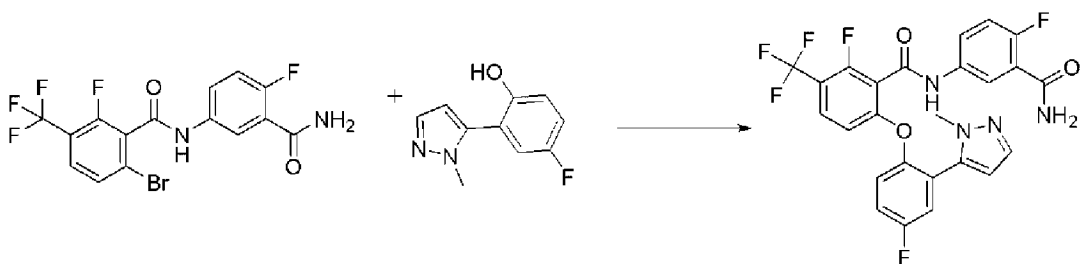
4-[[6-[4-(Дифторметокси)-2-фторфенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (136)



[001482] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении добавляли 4-[[6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в примере 136, стадия 2, 50 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (80 мг, 0,25 ммоль), 4-(дифторметокси)-2-фторфенол (22 мг, 0,12 ммоль) и толуол (0,5 мл, дегазированный путем барботирования N₂). Через смесь барботировали N₂, обрабатывали йодидом меди(I) (13 мг, 0,07 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и слои разделяли. Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DMSO (2 мл) и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 4-[[6-[4-(дифторметокси)-2-фтор-фенокси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (35 мг, 56%). ESI-MS m/z рассчитано 503,07, обнаружено 504,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,61 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 145

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-фтор-2-(2-метил-пиразол-3-ил)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (135)

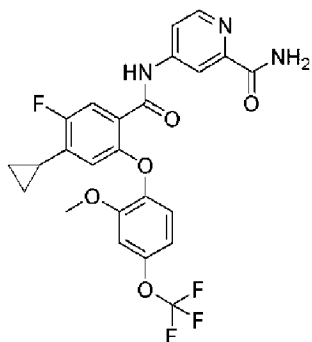


[001483] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении добавляли 6-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (75 мг, 0,18 ммоль, полученный, как описано в примере 140, стадия 1), Cs₂CO₃ (116 мг, 0,36 ммоль), 4-фтор-2-(2-метилпиразол-3-ил)фенол (34 мг, 0,18 ммоль) и толуол (0,34 мл, дегазированный путем барботирования N₂). Через смесь барботировали N₂, затем обрабатывали йодидом меди(I) (18 мг, 0,10 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и слои

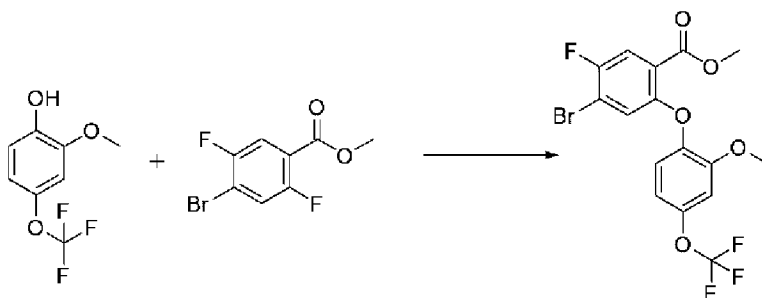
разделяли. Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли DMSO (2 мл) и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-фтор-2-(2-метилпиразол-3-ил)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамида (10,3 мг, 11%). ESI-MS m/z рассчитано 534,11, обнаружено 535,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,52 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 146

4-[[4-Циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (116)

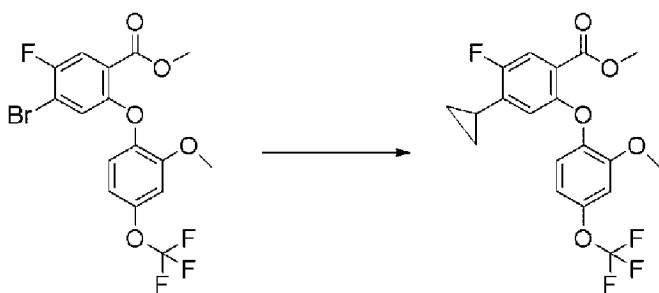


[001484] Стадия 1. Метил 4-бром-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат



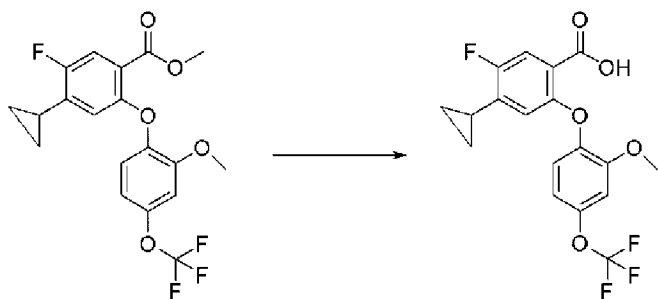
[001485] Сосуд, загруженный 2-метокси-4-(трифторметокси)-фенолом (647 мг, 3,11 ммоль), метил 4-бром-2,5-дифторбензоатом (780 мг, 3,11 ммоль), Cs₂CO₃ (2,5 г, 7,7 ммоль) и DMF (6,5 мл), нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и концентрированным солевым раствором. Слои разделяли, и органический слой промывали концентрированным солевым раствором (3x), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала метил 4-бром-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоат (350 мг, 26%). ESI-MS m/z рассчитано 437,97, обнаружено 441,2 (M+2)⁺; время удерживания (метод В): 2,13 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,77 (с, 3H) ppm.

[001486] Стадия 2. Метил 4-циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат



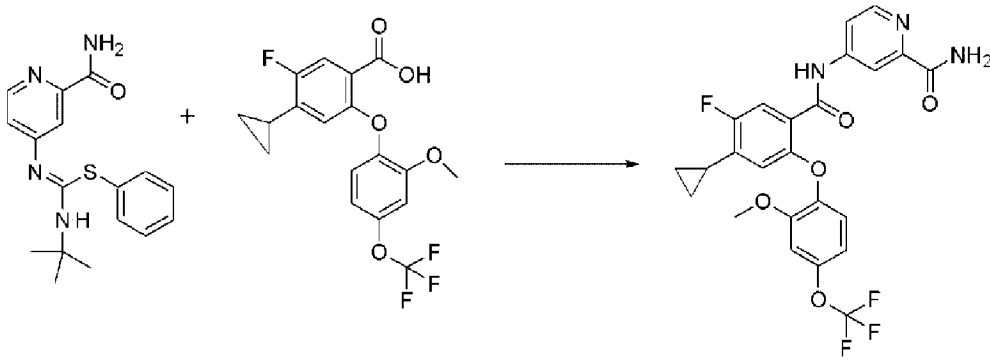
[001487] В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, добавляли метил 4-бром-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоат (345 мг, 0,786 ммоль) и бис(тритрет-бутилфосфин)палладий(0) (210 мг, 0,411 ммоль). Колбу герметизировали с помощью мембраны, заполняли N₂ и добавляли THF (5 мл). Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли по каплям раствор бром(циклопропил)цинка (3,2 мл 0,5 М в THF, 1,6 ммоль). Через 30 минут, реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, и органический слой сушили над безводный Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат /гексаны) давала метил 4-циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат (221 мг, 70%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 400,09, обнаружено 401,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,18 минуты (цикл 3 минуты).

[001488] Стадия 3. 4-Циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001489] К раствору метил 4-циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (220 мг, 0,550 ммоль) в THF (3 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (223 мг, 5,58 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили с помощью 1 М HCl. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (173 мг, 81%). ESI-MS m/z рассчитано 386,07, обнаружено 387,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,95 минуты (цикл 3 минуты).

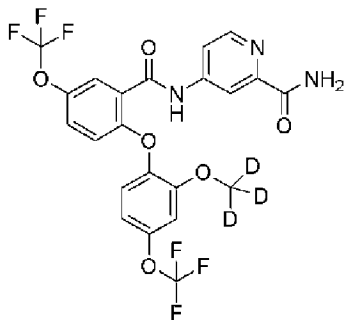
[001490] Стадия 4. 4-[[4-Циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (116)



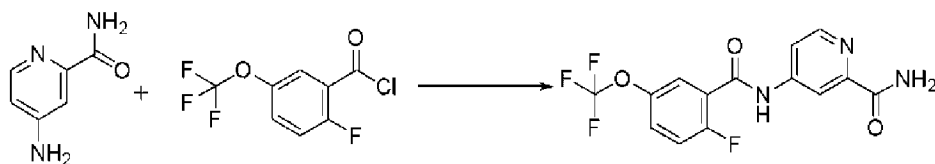
[001491] В колбу загружали 4-циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензойную кислоту (76 мг, 0,20 ммоль), 4-[(Z)-[(третбутиламино)-фенилсульфанил-метилден]амино]-пиридин-2-карбоксамид (полученный, как описано в синтезе 1, 65 мг, 0,20 ммоль), трис[(Z)-1-метил-3-оксо-бут-1-енокси]железо (2 мг, 0,005 ммоль) в 2-пропанол (1,1 мл) и нагревали при 80°C на воздухе в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали с помощью 1 М HCl. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат-гексаны) давала 4-[[4-циклопропил-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (44 мг, 44%). ESI-MS m/z рассчитано 505,12, обнаружено 506,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,93 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,77 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,52 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J=8,8, 2,7, 1,2 Гц, 1H), 6,58 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,07 (ддд, J=13,6, 8,7, 5,2 Гц, 1H), 1,09-0,95 (м, 2H), 0,77-0,62 (м, 2H) ppm.

Пример 147

4-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (158)

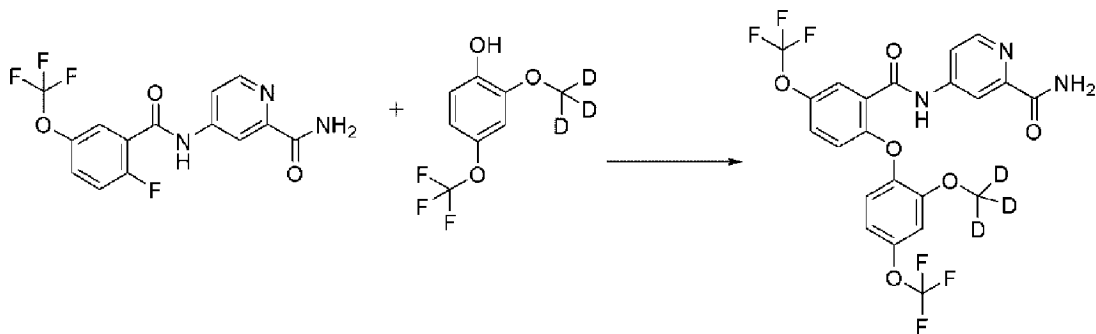


[001492] Стадия 1. 4-[[2-Фтор-5-(трифторметокси)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид



[001493] К раствору 4-аминопиридин-2-карбоксамида (565 мг, 4,12 ммоль) и DIEA (1,33 г, 10,3 ммоль) в NMP (10 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 2-фтор-5-(трифторметокси)бензоил-хлорида (1,00 г, 4,123 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и слои разделяли. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-[[2-фтор-5-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (850 мг, 60%). ESI-MS m/z рассчитано 343,05, обнаружено 344,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 0,51 минуты (цикл 3 минуты).

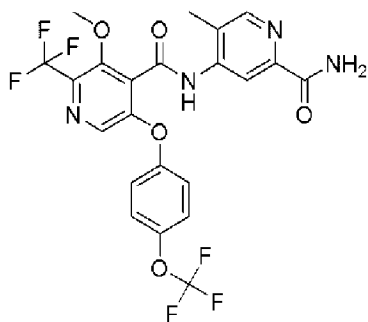
[001494] Стадия 2. 4-[[2-[2-(Тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-5-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (158)



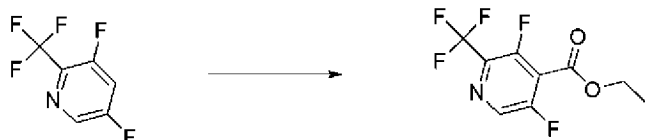
[001495] Смесь 4-[[2-фтор-5-(трифторметокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамида (75 мг, 0,22 ммоль), 2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенола (полученного, как описано в примере 1, стадия 2, 46 мг, 0,22 ммоль), K₂CO₃ (91 мг, 0,66 ммоль) в DMF (0,75 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и разбавляли с помощью DMSO (1 мл). Очистка методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала 4-[[2-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-5-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (58 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 534,10, обнаружено 535,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,84 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,00 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1), 7,67 (дд, J=22,1, 2,9 Гц, 2H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,02 (ддкв, J=8,8, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 1H) ppm.

Пример 148

N-(2-Карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-метокси-5-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамида (131)

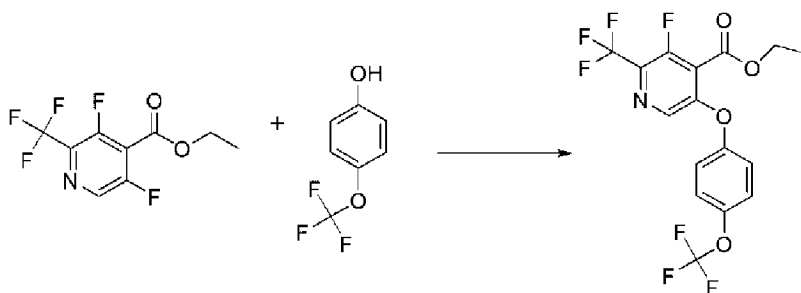


[001496] Стадия 1. Этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат



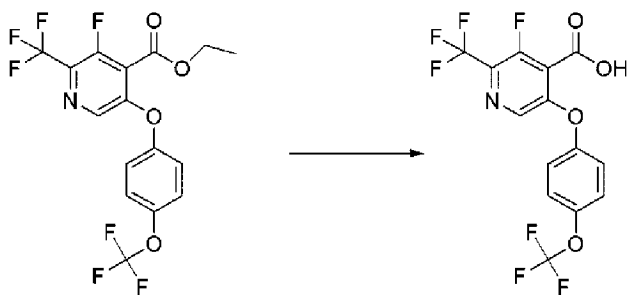
[001497] Раствор 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридина (9,00 г, 49,16 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до -78°C . Добавляли по каплям раствор LDA (27 мл 2 М в этилбензол/THF/гептан, 54 ммоль) при поддержании внутренней температуры реакционной смеси ниже -65°C . После завершения добавления LDA, смесь перемешивали при -78°C в течение 40 минут. Реакционную смесь затем обрабатывали по каплям этилхлороформиатом (6,1 мл, 64 ммоль) в течение 10 минут при поддержании внутренней температуры ниже -65°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. Смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH_4Cl и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (2х) и концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-5% этилацетат/петролейный эфир) давала этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (7,4 г, 59%) в виде бледно-желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 255,03, время удерживания (метод F): 0,94 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (с, 1H), 4,46 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) ppm. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d_6) δ -64,15 (д, $J=15,2$ Гц), -116,78 - -118,04 (м), -121,70 (квд, $J=15,6, 5,8$ Гц) ppm.

[001498] Стадия 2. Этил 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат



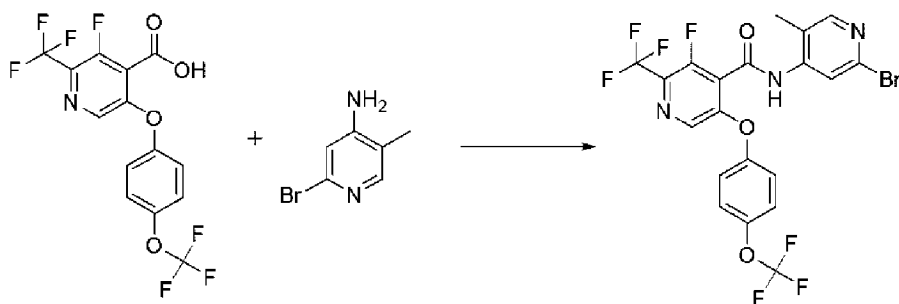
[001499] К раствору этил 3,5-дифтор-2-(трифторметил)-пиридин-4-карбоксилата (1,87 г, 7,33 ммоль) и 4-(трифтор-метокси)фенола (0,950 мл, 7,33 ммоль) в DMA (20 мл) при 0°C добавляли одной порцией Cs₂CO₃ (4,78 г, 14,7 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала этил 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилат (2,223 г, 73%). ESI-MS m/z рассчитано 413,04, обнаружено 414,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,16 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 4,31 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

[001500] Стадия 3. 3-Фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновая кислота



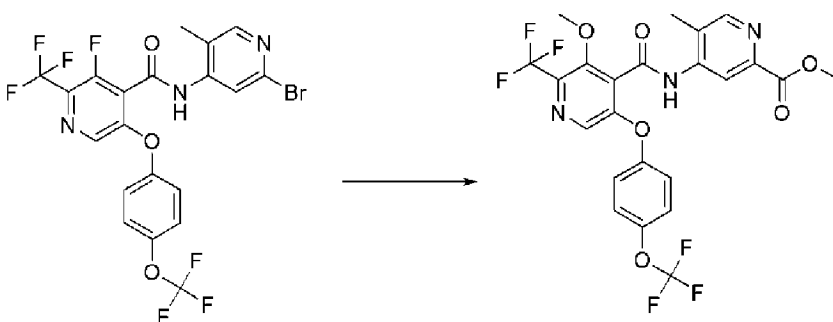
[001501] В колбу, загруженную этил 3-фтор-5-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксилатом (2,22 г, 5,37 ммоль) в THF (22 мл), добавляли NaOH (20 мл 3 М, 60 ммоль) и 500 мг твердого NaOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C и медленно гасили с помощью 6 М HCl. Полученный осадок фильтровали и промывали водой. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном и объединяли с отфильтрованным твердым веществом. Объединенный раствор сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (1,967 г, 95%). ESI-MS m/z рассчитано 385,01, обнаружено 386,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,73 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,38-7,30 (м, 2H) ppm.

[001502] Стадия 4. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид



[001503] К раствору 3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновой кислоты (250 мг, 0,649 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли DMF (6 мкл, 0,07 ммоль) и оксалилхлорид (278 мг, 0,190 ммоль, 2,19 ммоль). Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в дихлорметане (4,4 мл), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (157 мг, 0,841 ммоль), затем триэтиламин (346 мг, 0,477 ммоль, 3,42 ммоль). Полученную смесь подогревали до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)-пиридин-4-карбоксамид (181 мг, 47%). ESI-MS m/z рассчитано 552,98, обнаружено 554,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 1,33 минуты (цикл 5 минут).

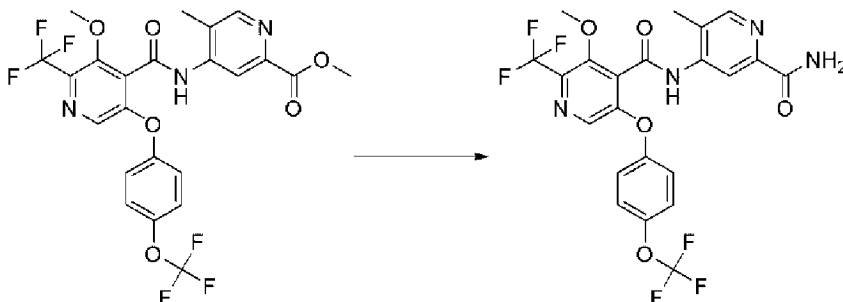
[001504] Стадия 5. Метил 4-[[3-метокси-5-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001505] К раствору N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-фтор-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамида (181 мг, 0,304 ммоль) в метаноле (8 мл) и триэтиламине (65 мг, 0,64 ммоль) в сосуде для проведения реакций при повышенном давлении добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (50 мг, 0,061 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 75°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала

метил 4-[[3-метокси-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)-пиридин-4-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (51 мг, 31%) в виде красного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 545,10, обнаружено 546,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,01 минуты (цикл 1,5 минуты). ^{19}F ЯМР (471 МГц, CDCl_3) δ -58,01, -60,82 (д, $J=12,9$ Гц), -112,16 - -112,24 (м) ppm.

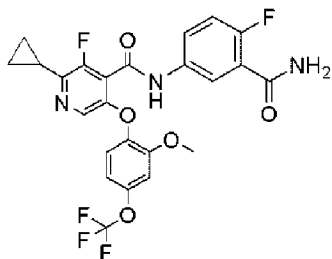
[001506] Стадия 6. N-(2-Карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-метокси-5-[4-(трифторметокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (131)



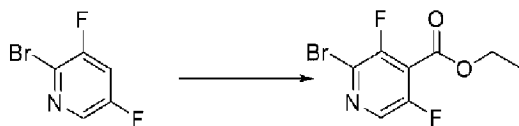
[001507] Смесь метил 4-[[3-метокси-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбонил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилата (51 мг, 0,094 ммоль) и аммиака (2,6 мл 4 М в метаноле, 10,40 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли акцептор SPM32 на основе диоксида кремния и металла (150 мг), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-карбамоил-5-метил-4-пиридил)-3-метокси-5-[4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (33,2 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 530,10, обнаружено 531,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,26 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,63 (с, 1H), 8,46 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,13-7,91 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,59-7,43 (м, 2H), 7,36 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,08 (с, 3H) ppm.

Пример 149

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (46)

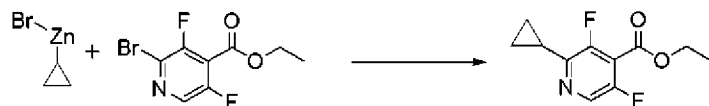


[001508] Стадия 1. Этил 2-бром-3,5-дифторпиридин-4-карбоксилат



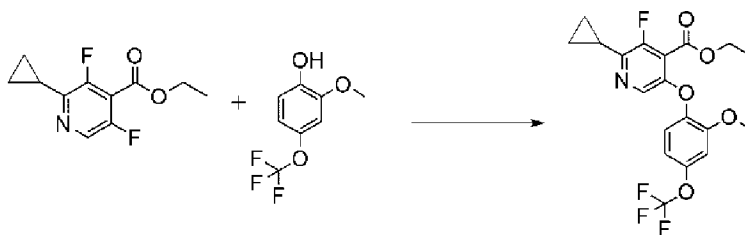
[001509] 2-Бром-3,5-дифторпиридин (4,9 г, 25 ммоль) растворяли в безводном THF (20 мл) в атмосфере N₂ и охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. Раствор LDA (2,7 г, 3,3 мл 2 М THF/гептан/бензол, 25 ммоль) дополнительно разбавляли безводным THF (49 мл), и этот раствор добавляли по каплям к реакционной смеси в течение 1 часа при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и затем обрабатывали по каплям раствором этилхлорформиата (7,5 г, 6,6 мл, 69 ммоль) в THF (6 мл) при поддержании внутренней температуры ниже -70°C. Реакционную смесь затем подогрели до комнатной температуры. При выдержке в течение 10 минут при комнатной температуре, реакционная смесь превращалась из прозрачного раствора в суспензию, которую затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали этилацетатом (2х), и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до оранжевого масла под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-3% этилацетат/гексаны) давала этил 2-бром-3,5-дифторпиридин-4-карбоксилат (1,96 г, 29%) в виде прозрачной жидкости. ESI-MS m/z рассчитано 264,95, обнаружено 267,9 (M+1); время удерживания (метод В): 1,49 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,44 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

[001510] Стадия 2. Этил 2-циклопропил-3,5-дифторпиридин-4-карбоксилат



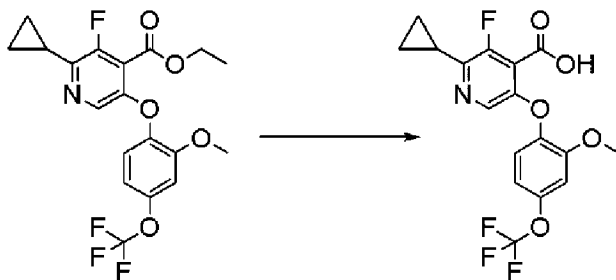
[001511] В колбу, загруженную этил 2-бром-3,5-дифторпиридин-4-карбоксилатом (1,95 г, 7,33 ммоль) и бис(третбутил-фосфин)палладием(0) (188 мг, 0,368 ммоль), в атмосфере N₂ при 0°C добавляли раствор бром(циклопропил)цинка (15 мл 0,5 М в THF, 7,5 ммоль), и реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли еще 100 мг катализатора и 2 мл раствора бром(циклопропил)цинка и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М HCl, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/гексаны) давала этил 2-циклопропил-3,5-дифторпиридин-4-карбоксилат (917 мг, 55%). ESI-MS m/z рассчитано 227,075, обнаружено 228,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,7 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,52 (с, 1H), 4,43 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,33 (ддд, J=12,8, 8,0, 4,8, 2,2 Гц, 1H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,98 (ддт, J=7,2, 4,6, 2,5 Гц, 2H) ppm.

[001512] Стадия 3. Этил 2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксилат



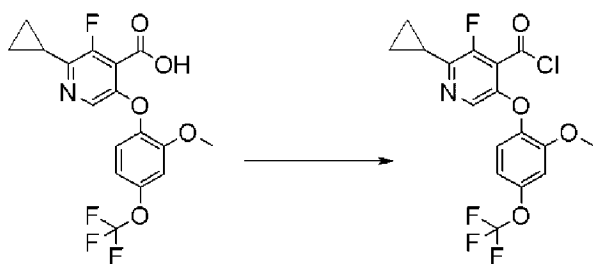
[001513] Смесь этил 2-циклопропил-3,5-дифторпиридин-4-карбоксилата (520 мг, 2,29 ммоль) и 2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенола (полученного, как описано в примере 2, стадия 2, 476 мг, 2,29 ммоль) в DMF (5,2 мл) при 0°C обрабатывали одной порцией Cs₂CO₃ (1,20 г, 3,68 ммоль). Смесь постепенно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (1-5% этилацетат/гексаны) давала этил 2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксилат (520 мг, 55%). ESI-MS m/z рассчитано 415,10, обнаружено 416,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,82 минуты (цикл 1,2 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (с, 1H), 7,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,87 (дкв, J=8,9, 2,3, 1,1 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,08 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,09 (тт, J=8,0, 4,9 Гц, 1H), 1,01 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,94-0,84 (м, 4H) ppm.

[001514] Стадия 4. 2-Циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоновая кислота



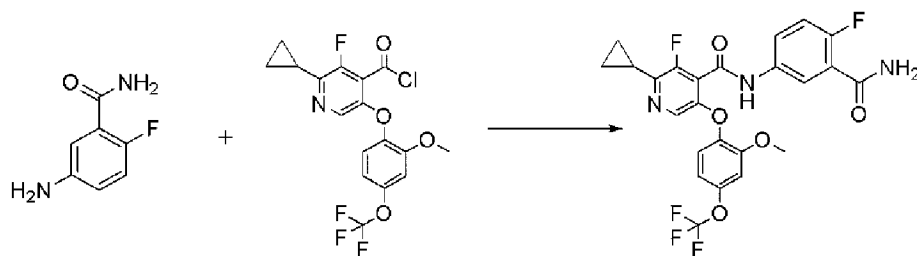
[001515] К раствору этил 2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксилата (225 мг, 0,542 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли NaOH (1 мл 6 М, 6 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь постепенно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Растворитель испаряли, и остаток растворяли в воде и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор 6 М HCl, и полученный осадок фильтровали и промывали водой. Остаток растворяли в смеси дихлорметан/этилацетат, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоновой кислоты (171 мг, 82%). ESI-MS m/z рассчитано 387,07, обнаружено 388,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,7 минуты (цикл 1,2 минуты).

[001516] Стадия 5. 2-Циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонил хлорид



[001517] К суспензии 2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоновой кислоты (167 мг, 0,431 ммоль) и DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям оксалилхлорид (0,115 мл, 1,32 ммоль) в течение 1 минуты. Ледяную баню удаляли и заменяли ее на баню с водой комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Продукт 2-циклопропил-3-фтор-5-(2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси)-изоникотиноилхлорид непосредственно использовали на следующей стадии.

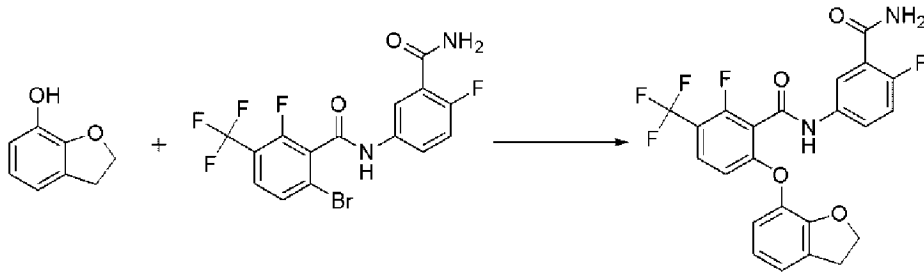
[001518] Стадия 6. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-цикло-пропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-4-карбоксамид (46)



[001519] В колбу, загруженную 5-амино-2-фторбензамидом (23 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (38 мг, 0,052 мл, 0,30 ммоль) в THF (0,2 мл), при 0°C добавляли по каплям раствор 2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбонилхлорида (60 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане. Реакционную смесь постепенно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили водой, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал растворяли в DMF/метанол, фильтровали (шприцевой фильтр) и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-циклопропил-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (27 мг, 34%). ESI-MS m/z рассчитано 523,11, обнаружено 524,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,69 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,79 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,55 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,82 (ддд, J=8,9, 2,5, 1,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,09 (ддд, J=13,1, 8,0, 4,9 Гц, 1H), 0,93 (квд, J=6,2, 2,4 Гц, 2H), 0,88-0,82 (м, 2H) ppm.

Пример 150

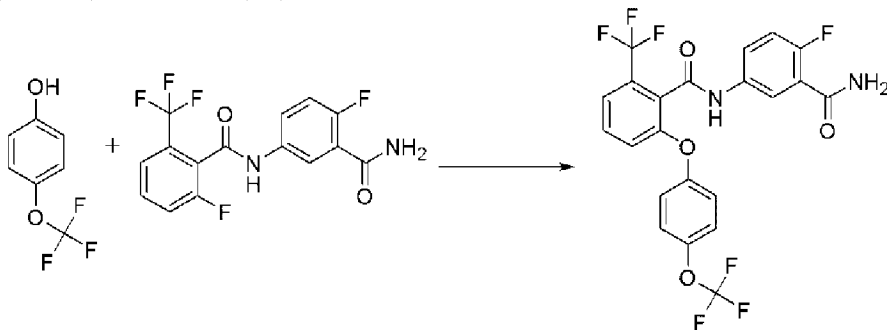
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-(2,3-дигидробензофуран-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (58)



[001520] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении добавляли 6-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (полученный, как описано в примере 140, стадия 1, 100 мг, 0,236 ммоль), 2,3-дигидробензофуран-7-ол (34 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (105 мг, 0,323 ммоль) и толуол (3 мл). Через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 5 минут, затем обрабатывали йодидом меди(I) (34 мг, 0,18 ммоль). Колбу продували N₂, герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 1,5 часа. Смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и водой. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-(2,3-дигидробензофуран-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (5,1 мг, 4%). ESI-MS m/z рассчитано 478,09, обнаружено 479,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод C): 2,17 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,00 (дд, J=6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,84-7,67 (м, 4H), 7,36-7,23 (м, 1H), 7,20 (дд, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 7,08-6,96 (м, 1H), 6,96-6,84 (м, 1H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,56 (т, J=8,7 Гц, 2H), 3,25 (т, J=8,7 Гц, 2H) ppm.

Пример 151

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифторметил)бензамид (39)

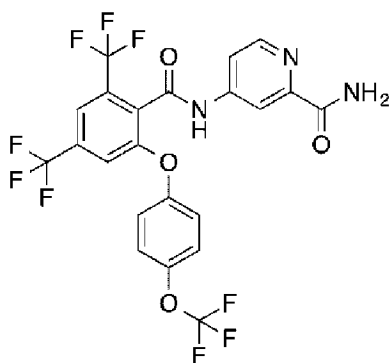


[001521] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(трифтор-метил)бензамид (полученный, как описано в примере 138, стадия 1, 50 мг, 0,15 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (53 мг, 0,038 мл, 0,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (98 мг, 0,30 ммоль) смешивали в DMF (1,0 мл) и нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл). Очистка методом HPLC (1-70% ацетонитрил/5 mM HCl) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-6-(трифторметил)бензамид (17 мг, 21%). ESI-MS m/z рассчитано 502,07, обнаружено 503,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод B): 1,64 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 152

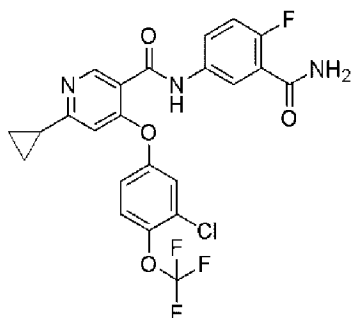
4-[[2-[4-(Трифторметокси)фенокси]-4,6-бис(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (160)



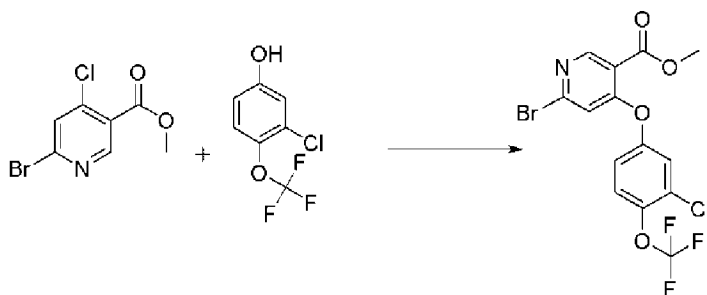
[001522] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 91, за исключением того, что использовали 4-(трифторметокси)фенол на стадии вытеснения (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 14 мг (20%). ESI-MS m/z рассчитано 553,33, обнаружено 554,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод B): 1,84 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=18,6 Гц, 2H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,69 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,55-7,39 (м, 2H), 7,39-7,24 (м, 2H) ppm.

Пример 153

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-4-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропил-пиридин-3-карбоксамид (36)

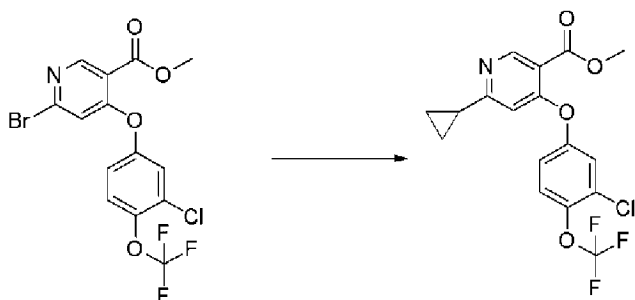


[001523] Стадия 1. Метил 6-бром-4-[3-хлор-4-(трифтор-метокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



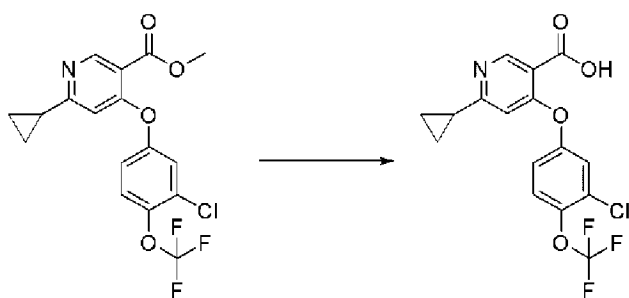
[001524] В колбу, загруженную метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилатом (2,80 г, 11,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,5 г, 29 ммоль) в DMF (28 мл), при 0°C добавляли 3-хлор-4-(трифторметокси)фенол (2,37 г, 11,2 ммоль). Реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов и гасили водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала метил 6-бром-4-[3-хлор-4-(трифторметокси)феноксипиридин-3-карбоксилат (2,52 г, 53%). ESI-MS m/z рассчитано 424,92, обнаружено 428,1 ($\text{M}+2$)+; время удерживания (метод В): 2,01 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,77 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 2H), 3,82 (с, 3H) ppm.

[001525] Стадия 2. Метил 4-[3-хлор-4-(трифторметокси)-феноксипиридин-3-карбоксилат



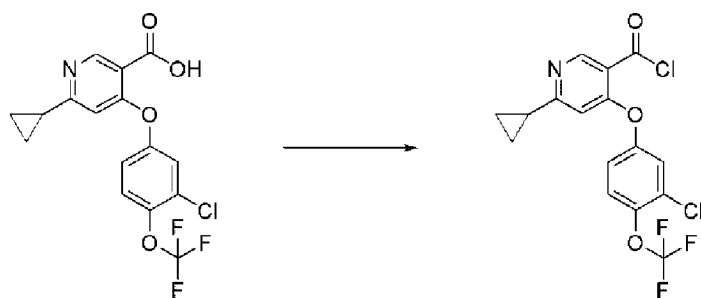
[001526] В колбу, содержащую метил 6-бром-4-[3-хлор-4-(трифторметокси)феноксипиридин-3-карбоксилат (490 мг, 1,15 ммоль) и бис(третбутилфосфин)палладий (0) (209 мг, 0,409 ммоль), при 0°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям раствор бром(циклопропил)цинка (2,7 мл 0,5 М в THF, 1,350 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали этилацетатом (2х), и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-15% этилацетат /гексаны) давала метил 4-[3-хлор-4-(трифторметокси)феноксипиридин-3-карбоксилат (348 мг, 78%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 387,04, обнаружено 388,2 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод А): 0,71 минуты (цикл 1,2 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (с, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,59 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=9,0, 2,9$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,15 (р, $J=6,4$ Гц, 1H), 0,99 (д, $J=6,4$ Гц, 4H) ppm.

[001527] Стадия 3. 4-[3-Хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропил-пиридин-3-карбоновая кислота



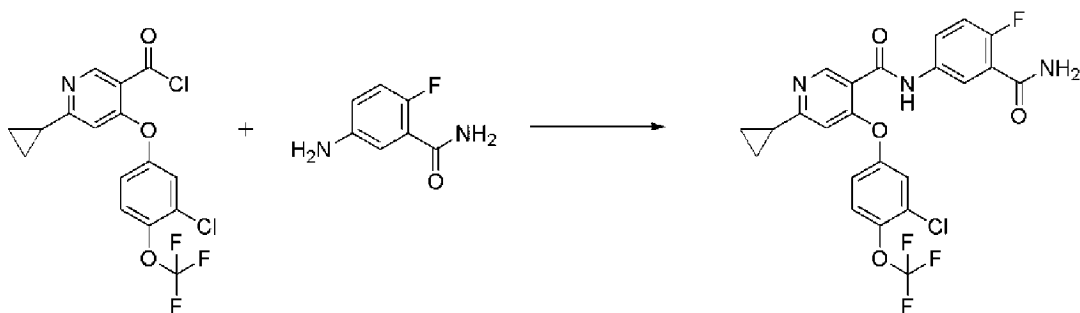
[001528] К раствору метил 4-[3-хлор-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-циклопропил-пиридин-3-карбоксилата (348 мг, 0,898 ммоль) в метаноле (4 мл) и воде (2 мл) добавляли NaOH (580 мг, 14,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в воде. Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям с помощью 6 М HCl до образования белого осадка. Твердое вещество собирали фильтрацией под вакуумом, промывали водой и затем сушили в эксикаторе, заполненном DrieRite[®], под высоким вакуумом в течение 16 часов с получением 4-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропилпиридин-3-карбоновой кислоты (308 мг, 92%). ESI-MS m/z рассчитано 373,03, обнаружено 374,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,58 минуты (цикл 1,2 минуты).

[001529] Стадия 4. 4-[3-Хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропил-пиридин-3-карбонил хлорид



[001530] К раствору 4-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропилпиридин-3-карбоновой кислоты (308 мг, 0,824 ммоль) и DMF (7 мкл, 0,08 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям оксалилхлорид (0,072 мл, 0,83 ммоль) в виде раствора в дихлорметане (1 мл). Через 5 минут, реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Этот реакционный раствор 4-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропилпиридин-3-карбонил- хлорида непосредственно использовали на следующей стадии.

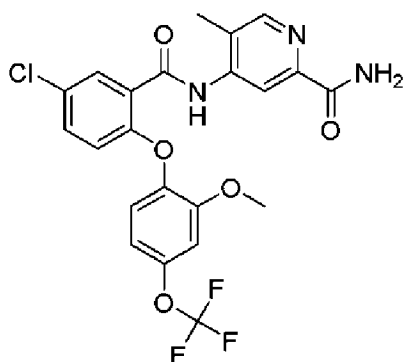
[001531] Стадия 5. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-4-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропилпиридин-3-карбоксамид (36)



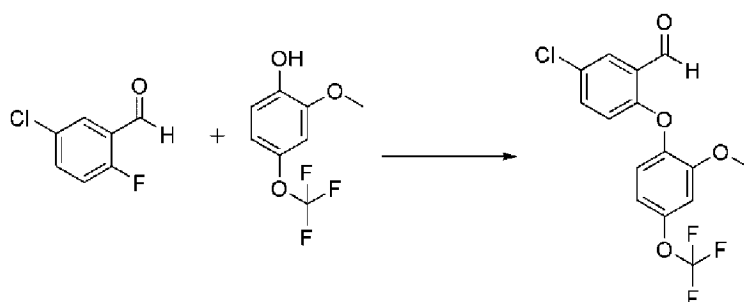
[001532] К раствору 5-амино-2-фторбензамида (48 мг, 0,31 ммоль) и DIEA (0,137 мл, 0,787 ммоль) в безводном THF (1,5 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям раствор 4-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропилпиридин-3-карбонилхлорида (103 мг, 0,262 ммоль) в дихлорметане (1,3 мл). Реакционную смесь медленно подогрели до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между дихлорметаном и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали еще раз дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/дихлорметан) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-циклопропил-пиридин-3-карбоксамид (28,4 мг, 21%). ESI-MS m/z рассчитано 509,07, обнаружено 510,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,46 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 154

4-[[5-Хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (150)

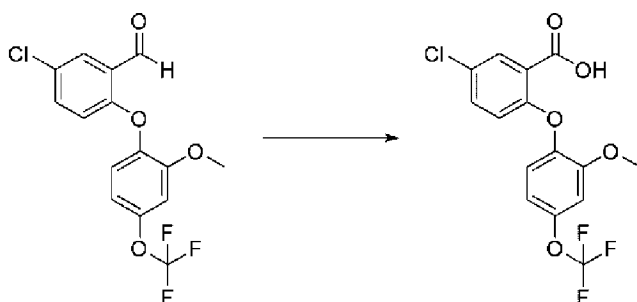


[001533] Стадия 1. 5-Хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензальдегид



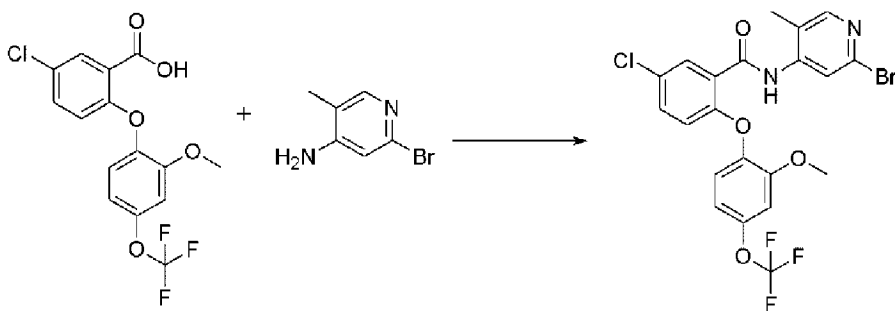
[001534] Смесь 2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (полученную, как описано в примере 2, стадия 2, 2,00 г, 8,42 ммоль), 5-хлор-2-фторбензальдегида (1,34 г, 8,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,29 г, 10,1 ммоль) в DMF (10 мл) нагревали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетат (50 мл) и водой (30 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (2×30 мл) и концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Колоночная хроматография на силикагеле (0-5% этилацетат/петролейный эфир) давала 5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензальдегид (2,2 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,42 (с, 1H), 7,75 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,04 (ддд, $J=8,7, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

[001535] Стадия 2. 5-Хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензойная кислота



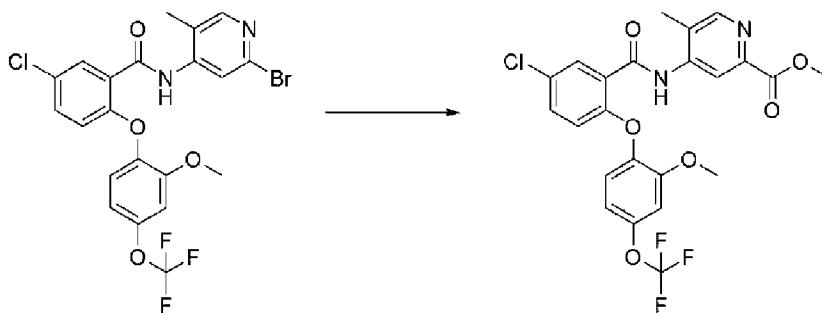
[001536] К смеси 5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензальдегида (2,2 г, 6,2 ммоль), дигидрофосфата натрия (740 мг, 6,17 ммоль) и 2-метил-2-бутена (13,8 мл 2 М в THF, 27,6 ммоль) в третбутиловом спирте (20 мл) и воде (14 мл) при -5°C (баня лед/концентрированный солевой раствор) добавляли порциями хлорит натрия (835 мг, 7,39 ммоль) в течение 30 минут. Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 1-2, используя 2 М HCl, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-бензойной кислоты (2,24 г, 100%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 362,01, обнаружено 364,9 (M+1)+; 361,0 (M-1)-; время удерживания (метод E): 0,68 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,90 (с, 1H), 7,77 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=8,9, 2,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,95 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H) ppm.

[001537] Стадия 3. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид



[001538] К раствору 5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]бензойной кислоты (300 мг, 0,827 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (7 мкл, 0,09 ммоль) и оксалилхлорид (243 мкл, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в дихлорметане (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (201 мг, 1,08 ммоль), затем триэтиламин (0,610 мл, 4,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-60% этилацетат/петролейный эфир) давала N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (276 мг, 63%). ESI-MS m/z рассчитано 529,98, обнаружено 533,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 1,19 минуты (цикл 5 минут).

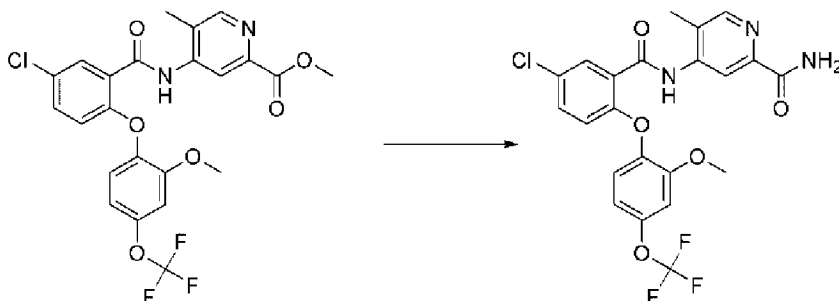
[001539] Стадия 4. Метил 4-[[5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001540] К раствору N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензамида (276 мг, 0,519 ммоль) в метаноле (5 мл) и триэтиламине (112 мг, 1,11 ммоль) добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (86 мг, 0,11 ммоль). Через интенсивно перемешиваемую реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут. Реакционную смесь затем нагревали при 75°C в атмосфере монооксида углерода (из баллона) в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, элюируя метанолом, и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (30-80% этилацетат/петролейный эфир) давала метил 4-[[5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-

метил-пиридин-2-карбоксилат (229 мг, 86%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 510,08, обнаружено 511,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 1,08 минуты (цикл 5 минут).

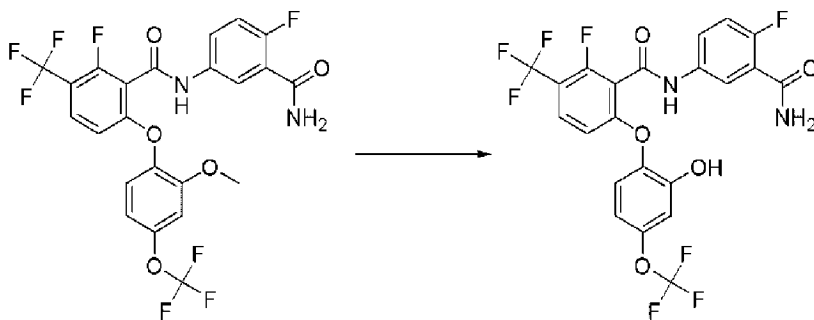
[001541] Стадия 5. 4-[[5-Хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксаимид (150)



[001542] Смесь метил 4-[[5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (229 мг, 0,448 ммоль) и аммиака (12,6 мл 4 М в метаноле, 50,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом HPLC (ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением продукта в виде белого твердого вещества (140 мг). Дополнительная очистка методом SFC с нормальной фазой (колонка Chiralpak IB (250×20 мм ID) размер частиц 5 мкм (Chiral Technologies Europe номер по каталогу: 81445) с защитной колонкой Gemini-NX (10×10 мм) (Phenomenex номер по каталогу: AJ0-8369), и изократический цикл 15% метанола с раствором 20 mM аммиака (подвижная фаза В) в течение 6 минут; подвижная фаза А=жидкий диоксид углерода в сверхкритическом состоянии (5,8-6,0 Мпа); подвижная фаза В=метанол с 20 mM гидроксида аммония; расход=100 мл/мин, температура колонки=40°C) давала 4-[[5-хлор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксаимид (87,6 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 495,08, обнаружено 496,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,58 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,05 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,68-7,37 (м, 3H), 7,26 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,25 (с, 3H) ppm.

Пример 155

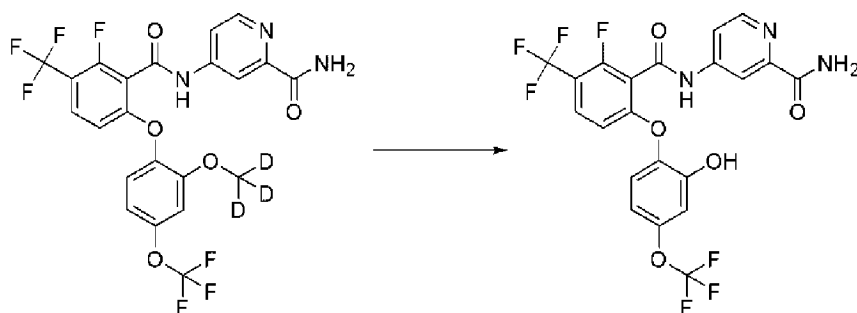
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (142)



[001543] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (2, 40 мг, 0,073 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,8 мл) и охлаждали до -78°C (баня сухой лед/ацетон). Раствор обрабатывали по каплям раствором VBr_3 (363 мкл 1 М в дихлорметане, 0,363 ммоль) с образованием желтого осадка. Продолжали перемешивание в течение 10 минут, затем охлаждающую баню удаляли, и реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут (образовывался осадок). Реакционную смесь гасили раствором 1:1 метанол (0,7 мл)/1 М NaOH (0,7 мл). Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и концентрированным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (13 мг, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 536,06, обнаружено 537,1 ($\text{M}+1$); время удерживания (метод В): 1,71 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,98 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,70 (д, $J=20,9$ Гц, 2H), 7,30 (дт, $J=9,5, 5,1$ Гц, 2H), 6,97 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=8,7, 2,8$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 156

4-[[2-Фтор-6-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (214)

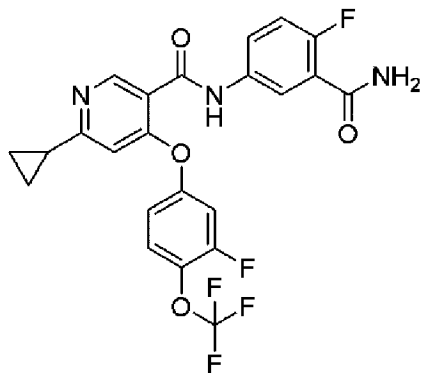


[001544] К раствору 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (6, 200 мг, 0,373 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор VBr_3 (1,5 мл 1 М в дихлорметане, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут, затем подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение

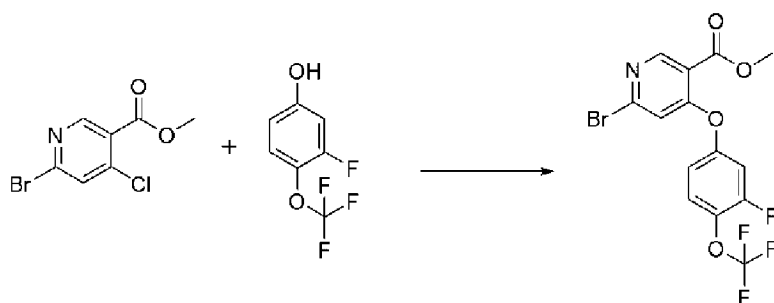
3 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водным 50% насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и концентрированным соевым раствором. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) давала 4-[[2-фтор-6-[2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (115,2 мг, 59%). ESI-MS m/z рассчитано 519,06, обнаружено 520,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,67 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,42 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,82 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,67 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 157

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (42)



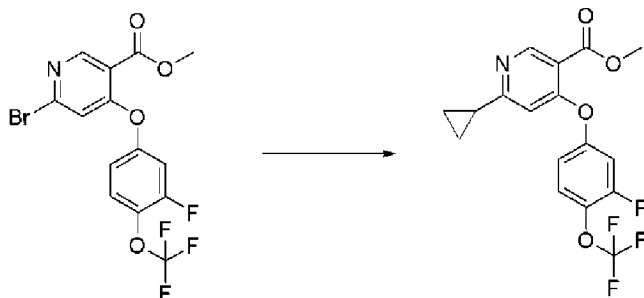
[001545] Стадия 1. Метил 6-бром-4-[3-фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



[001546] В колбу, загруженную метил 6-бром-4-хлорпиридин-3-карбоксилатом (полученным, как описано в примере 135, стадия 1, 2,6 г, 10 ммоль) и Cs_2CO_3 (8,5 г, 26 ммоль) в DMF (26 мл), при 0°C добавляли 3-фтор-4-(трифторметокси)фенол (2,0 г, 10 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 3 часов и разбавляли водой. Полученный осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-20% этилацетат/гексаны) давала метил 6-бром-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (2,8 г, 68%). ESI-MS m/z рассчитано

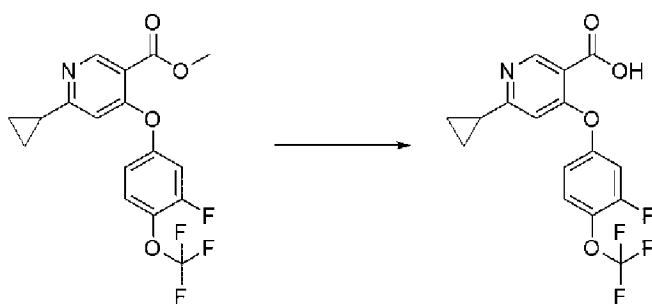
408,95, обнаружено 410,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,88 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 7,69 (ткв, J=9,0, 1,1 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=11,1, 2,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,18 (ддд, J=9,1, 2,9, 1,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H) ppm.

[001547] Стадия 2. Метил 6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат



[001548] В колбу, загруженную метил 6-бром-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилатом (1,00 г, 2,44 ммоль) и бис(третертилфосфин)палладием (0) (223 мг, 0,436 ммоль), при 0°C в атмосфере N₂ добавляли раствор бром(циклопропил)цинка (7,3 мл 0,5 М в THF, 3,7 ммоль). Реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью 1 М HCl, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3x). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Хроматография на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) давала метил 6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилат (576 мг, 64%). ESI-MS m/z рассчитано 371,07, обнаружено 372,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты).

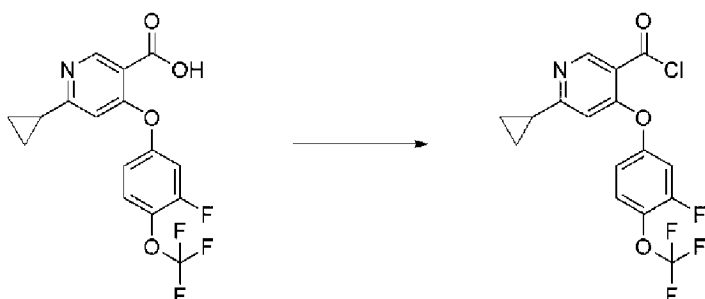
[001549] Стадия 3. 6-Циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновая кислота



[001550] К раствору метил 6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилата (575 мг, 1,55 ммоль) в метаноле (6 мл) при 0°C добавляли NaOH (2,8 мл 6 М, 16,8 ммоль), и реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в воде, охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям с помощью 6 М HCl. Полученный осадок фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в смеси дихлорметан/этилацетат, сушили

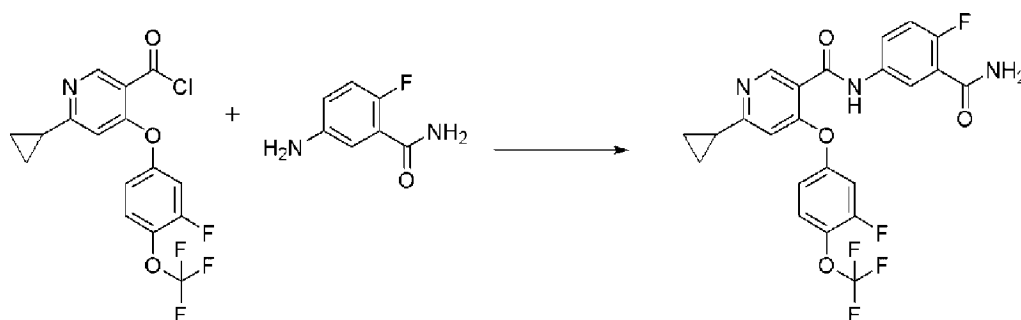
над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (550 мг, 99%). ESI-MS m/z рассчитано 357,06, обнаружено 358,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,28 минуты (цикл 3 минуты).

[001551] Стадия 4. 6-Циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбонил хлорид



[001552] К смеси 6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоновой кислоты (472 мг, 1,32 ммоль) и DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 добавляли оксалилхлорид (0,115 мл, 1,32 ммоль) в течение 1 минуты. Ледяную баню удаляли и заменяли ее на баню с водой комнатной температуры, и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, сушили под высоким вакуумом в течение 30 минут, и непосредственно использовали на следующей стадии.

[001553] Стадия 5. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамид (42)

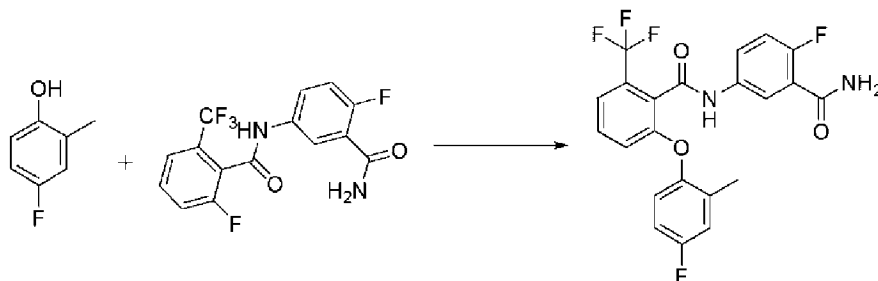


[001554] К смеси 5-амино-2-фторбензамида (27 мг, 0,18 ммоль) и DIEA (62 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (0,6 мл) при $0^\circ C$ добавляли 6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбонилхлорид (60 мг, 0,16 ммоль) в виде раствора в дихлорметане (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем гасили метанолом и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-циклопропил-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксамида (15,8 мг, 17%). ESI-MS m/z рассчитано 493,10, обнаружено 494,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,38 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=6,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,78

(ддд, $J=9,0, 4,4, 2,7$ Гц, 1H), 7,73-7,63 (м, 3H), 7,54 (дд, $J=11,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 1,07-0,98 (м, 4H) ppm.

Пример 158

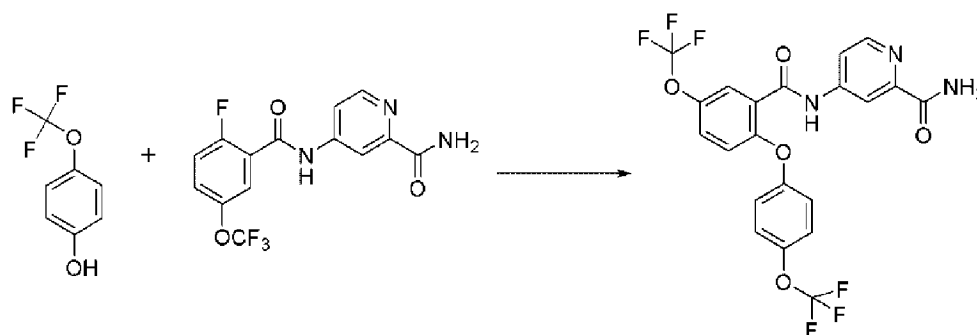
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)бензамид (41)



[001555] N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(трифтор-метил)бензамид (полученный, как описано в примере 138, стадия 1, 50 мг, 0,15 ммоль), 4-фтор-2-метилфенол (37 мг, 0,29 ммоль) и Cs_2CO_3 (95 мг, 0,29 ммоль) смешивали в DMF (1,0 мл) и нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DMSO и фильтровали. Очистка методом HPLC (1-70% ацетонитрил/ 5 mM HCl) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифтор-метил)бензамид (21,8 мг, 33%). ESI-MS m/z рассчитано 450,10, обнаружено 451,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,52 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,86 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,27 (дд, $J=10,1, 8,9$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 1H), 2,15 (с, 3H) ppm.

Пример 159

4-[[5-(Трифторметокси)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксаимид (156)

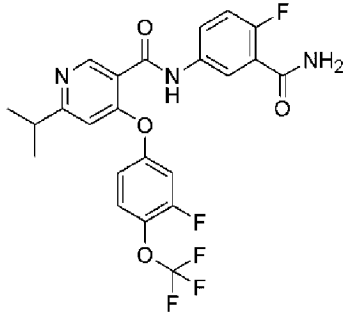


[001556] Смесь 4-[[2-фтор-5-(трифторметокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксаида (полученного, как описано в примере 147, стадия 1, 75 мг, 0,22 ммоль), 4-(трифторметокси)фенол (39 мг, 0,22 ммоль), K_2CO_3 (91 мг, 0,66 ммоль) в DMF (0,75 мл) нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли с помощью DMSO (1 мл) и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением 4-[[5-(трифторметокси)-2-[4-

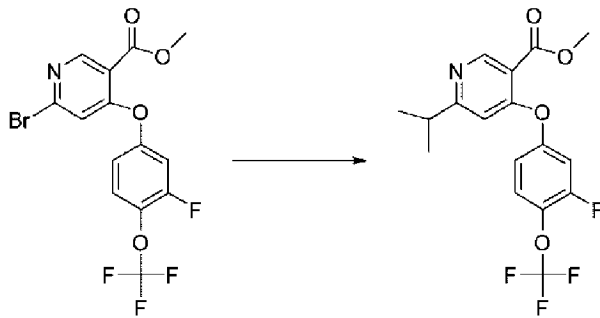
(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (25 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 501,08, обнаружено 502,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 160

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-изопропилпиридин-3-карбоксамид (33)

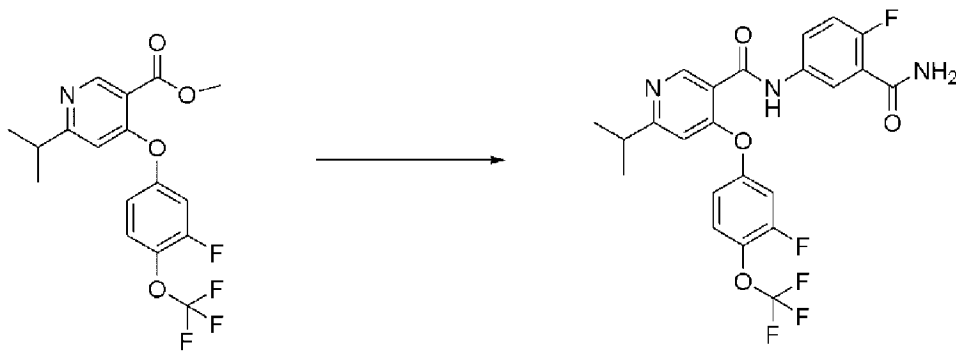


[001557] Стадия 1. Метил 4-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-6-изопропилпиридин-3-карбоксилат



[001558] В колбу, загруженную метил 6-бром-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-карбоксилатом (полученным, как описано в примере 157, стадия 1, 1 г, 2 ммоль) и бис(три-третбутилфосфин)палладием(0) (375 мг, 0,734 ммоль), при 0°C в атмосфере N₂ добавляли раствор бром(изопропил)цинка (7,5 мл 0,5 М в THF, 3,75 ммоль). Реакционную смесь постепенно подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку с силикагелем и элюировали с использованием градиента 0-10% этилацетат/гексаны. Продуктовые фракции концентрировали под вакуумом и повторно очищали хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/гексаны) с получением метил 4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-изопропилпиридин-3-карбоксилата (583 мг, 83%). ESI-MS m/z рассчитано 373,09, обнаружено 374,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 7,64 (ткв, J=8,9, 1,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=9,0, 2,9, 1,6 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,03 (г, J=6,9 Гц, 1H), 1,18 (д, J=6,9 Гц, 6H) ppm.

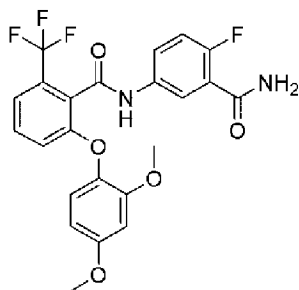
[001559] Стадия 2. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-изопропилпиридин-3-карбоксамид (33)



[001560] Во флакон для проведения реакций при микроволновом излучении загружали метил 4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-изопропил-пиридин-3-карбоксилат (40 мг, 0,11 ммоль), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октантриметилалюминий (43 мг, 0,17 ммоль) и 5-амино-2-фторбензамид (17 мг, 0,11 ммоль). Реакционный флакон вакуумировали и продували N_2 . Добавляли THF (800 мкл), и опять проводили вакуумирование и продувку N_2 . Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при $120^\circ C$ в течение 60 минут, затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили с помощью 1 М HCl. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-6-изопропилпиридин-3-карбоксамид (6,1 мг, 11%). ESI-MS m/z рассчитано 495,12, обнаружено 496,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,4 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,69 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J=6,4, 2,8$ Гц, 1H), 7,77 (ддд, $J=7,7, 4,4, 2,9$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J=8,0$ Гц, 3H), 7,54 (дд, $J=11,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,33-7,13 (м, 2H), 7,00 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,10 (р, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,22 (дд, $J=6,9, 1,1$ Гц, 6H) ppm.

Пример 161

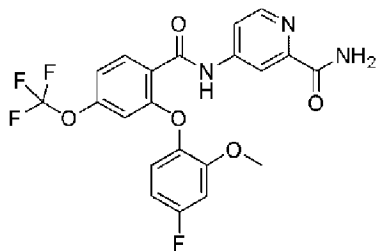
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-(2,4-диметоксифенокси)-6-(трифторметил)бензамид (38)



[001561] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 158, за исключением того, что использовали 2,4-диметоксифенол на стадии вытеснения фтора. Выход требуемого продукта после очистки составлял 17,7 мг (23%). ESI-MS m/z рассчитано 478,12, обнаружено 479,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,44 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 162

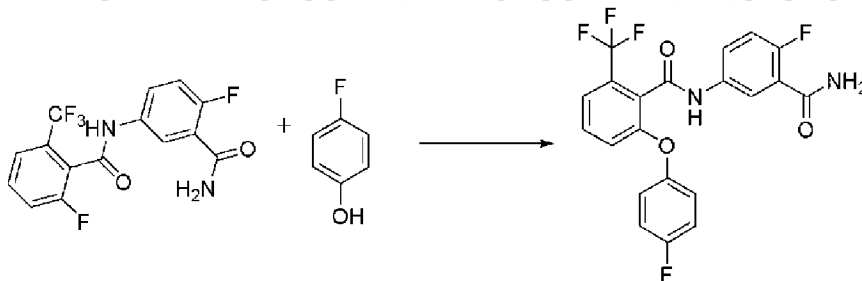
4-[[2-(4-Фтор-2-метоксифенокси)-4-(трифторметокси)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (148)



[001562] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 143, за исключением того, что использовали 4-фтор-2-метоксифенол на стадии вытеснения фтора (стадия 3). Выход требуемого продукта после очистки составлял 44,3 мг (43%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 465,10, обнаружено 466,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,98 (с, 1H), 8,54 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,25-8,06 (м, 1H), 7,90 (дд, $J=5,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,20 (ддкв, $J=8,4, 2,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=10,6, 2,9$ Гц, 1H), 6,86 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J=2,2, 1,0$ Гц, 1H), 3,74 (с, 3H) ppm.

Пример 163

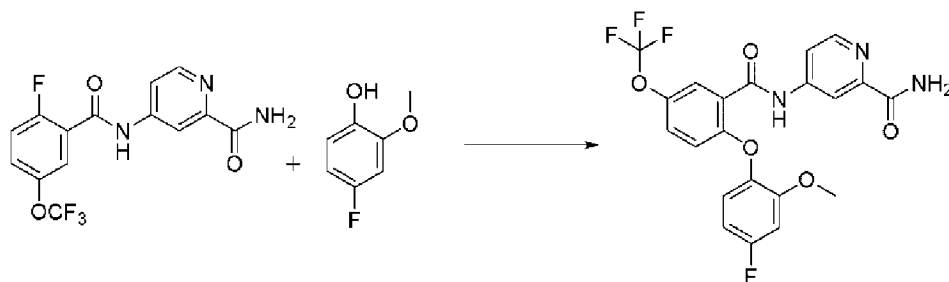
N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-(4-фторфенокси)-6-(трифтор-метил)бензамид (37)



[001563] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 138, за исключением того, что использовали 4-фторфенол на стадии вытеснения фтора (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 17,6 мг (27%). ESI-MS m/z рассчитано 436,08, обнаружено 437,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,43 минуты. ESI-MS m/z рассчитано 465,10, обнаружено 466,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минут (цикл 3 минуты).

Пример 164

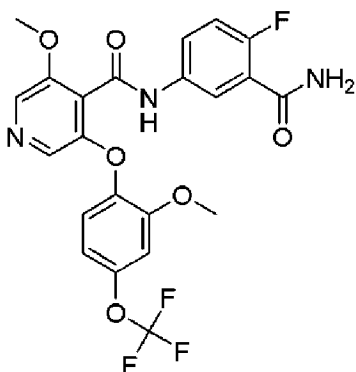
4-[[2-(4-Фтор-2-метокси-фенокси)-5-(трифторметокси)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (157)



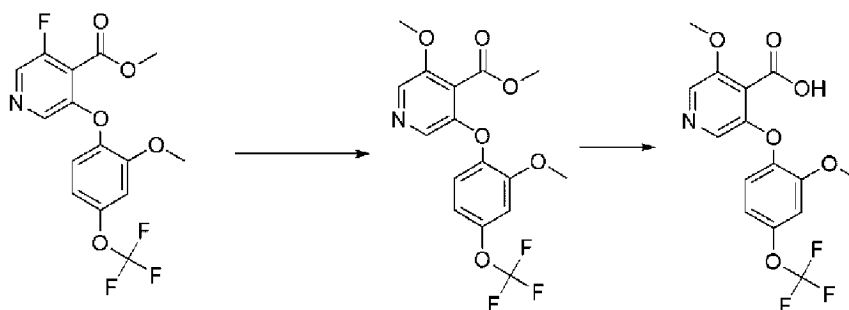
[001564] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 147, за исключением того, что использовали 4-фтор-2-метоксифенол на стадии вытеснения фтора (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 9,3 мг (9%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 465,10, обнаружено 466,3 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,65 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,03 (с, 1H), 8,54 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,90 (дд, $J=5,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,46 (ддд, $J=9,1, 3,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 6,85 (тд, $J=8,5, 2,9$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,74 (с, 3H) ppm.

Пример 165

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (138)



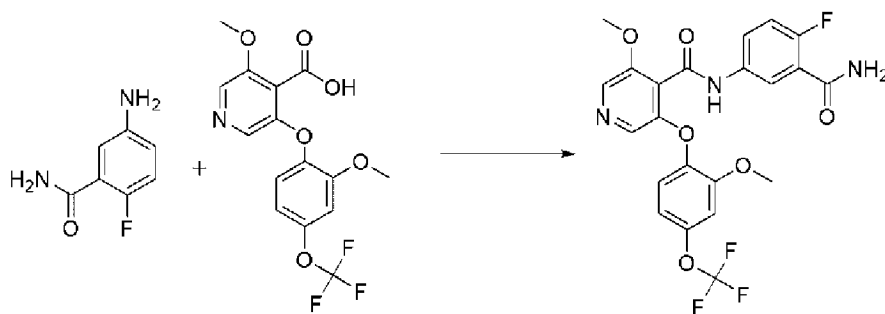
[001565] Стадия 1. 3-Метокси-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]пиридин-4-карбоновая кислота



[001566] К метил 3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-4-карбоксилату (полученному, как описано в примере 119, стадия 2, 300 мг, 0,831 ммоль) добавляли раствор метоксида натрия (8,5 мл 0,5 М в метаноле, 4,25 ммоль), и смесь

перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного метил 3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-4-карбоксилата в виде воскообразного твердого вещества. Твердое вещество растворяли в THF (7,6 мл), обрабатывали водным раствором NaOH (415 мкл 2 М, 0,83 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоновой кислоты (280 мг, 94%), которую непосредственно использовали на следующей стадии. ESI-MS m/z рассчитано 359,06, обнаружено 360,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 0,52 минуты (цикл 1,5 минуты).

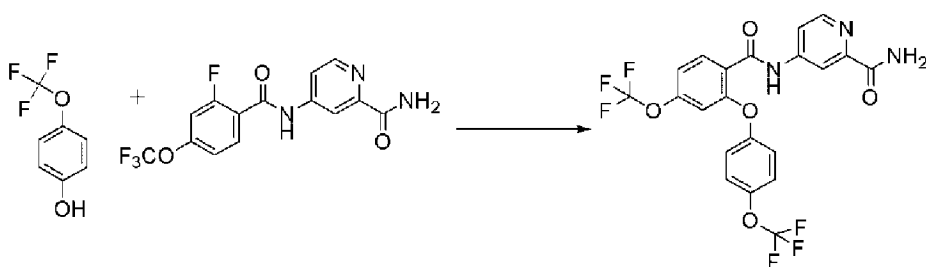
[001567] Стадия 2. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (138)



[001568] К раствору 3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,278 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли по каплям DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) и оксалилхлорид (81 мкл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде белого воскообразного твердого вещества. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли к раствору 5-амино-2-фторбензамида дигидрохлорида (83 мг, 0,37 ммоль) и триэтиламина (241 мкл, 1,73 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C. Полученную смесь подогревали до комнатной температуры в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-метокси-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]пиридин-4-карбоксамид (8,2 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 495,11, обнаружено 495,96 ($M+1$)+; 494,61 ($M-1$)-; время удерживания (метод E): 2,57 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,52 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=6,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,54-7,39 (м, 4H), 7,06-6,91 (м, 3H), 6,72 (ддкв, $J=8,9, 2,4, 1,2$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,55 (с, 3H) ppm.

Пример 166

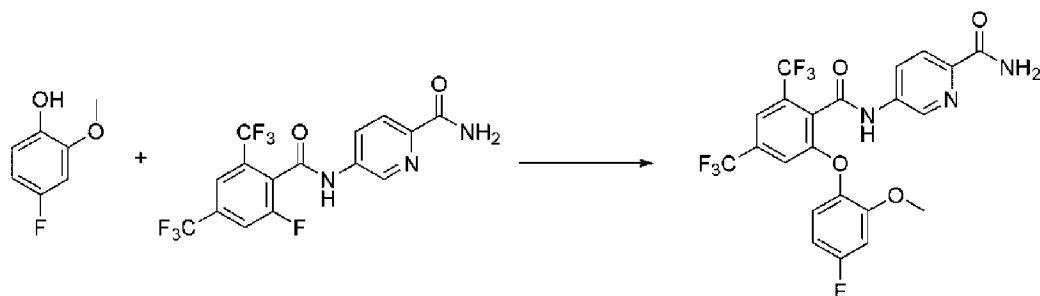
4-[[4-(Трифторметокси)-2-[4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (149)



[001569] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 143 за исключением того, что использовали 4-(трифторметокси)фенол на стадии вытеснения фтора (стадия 3). Выход требуемого продукта после очистки составлял 45 мг (38%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 501,08, обнаружено 502,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,81 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,07 (с, 1H), 8,51 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,86 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=5,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,41 (дд, $J=9,2, 1,0$ Гц, 2H), 7,36 (ддд, $J=8,5, 2,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,07 (д, $J=2,3$ Гц, 1H) ppm.

Пример 167

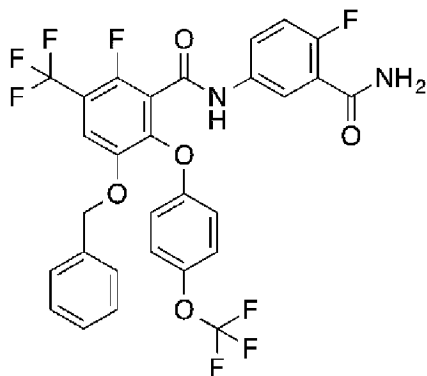
5-[[2-(4-Фтор-2-метокси-фенокси)-4,6-бис(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (159)



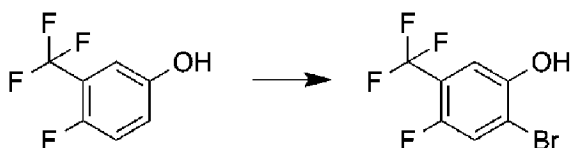
[001570] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 92, за исключением того, что использовали 4-фтор-2-метоксифенол на стадии вытеснения фтора (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 38,7 мг (58%). ESI-MS m/z рассчитано 517,09, обнаружено 518,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,35 (с, 1H), 8,84 (дд, $J=2,5, 0,7$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 8,04 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,28 (дд, $J=8,9, 5,8$ Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 6,88 (ддд, $J=8,8, 8,1, 2,9$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm.

Пример 168

5-Бензилокси-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (217)

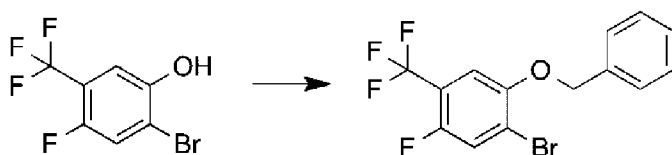


[001571] Стадия 1. 2-Бром-4-фтор-5-(трифторметил)фенол



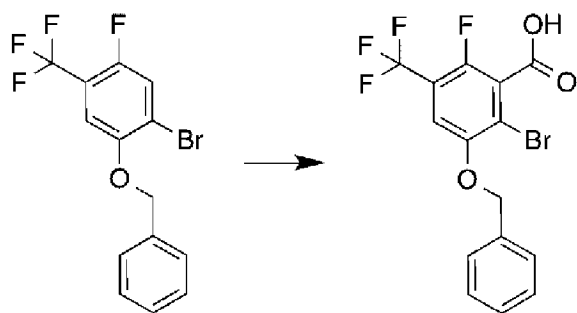
[001572] К смеси 4-фтор-3-(трифторметил)фенола (10 г, 55,5 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли бром (2,9 мл, 55,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество брома (1,4 мл, 27,8 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и диэтиловым эфиром (300 мл). Водную фазу осторожно нейтрализовывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-бром-4-фтор-5-(трифторметил)фенола (2,4 г, 17%). ESI-MS m/z рассчитано 257,93, обнаружено 259,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,48 минуты (цикл 3 минуты).

[001573] Стадия 2. 1-Бензилокси-2-бром-4-фтор-5-(трифтор-метил)бензол



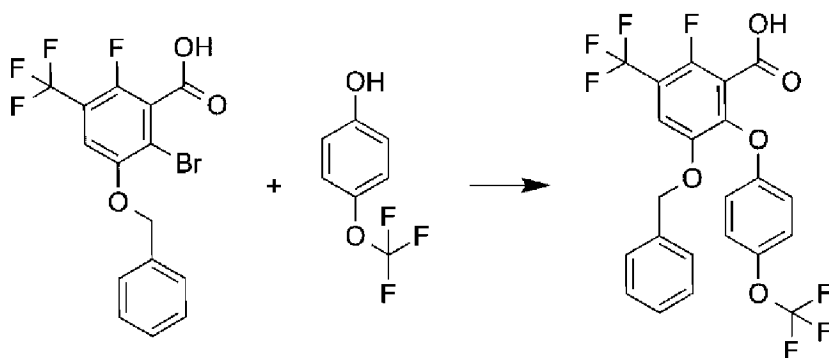
[001574] Смесь 2-бром-4-фтор-5-(трифторметил)фенола (1,5 г, 5,79 ммоль) и карбоната калия (2,40 г, 17,4 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Медленно добавляли бромметилбензол (1,29 г, 7,53 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой, и осажденное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество промывали водой, растворяли в DCM, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-бензилокси-2-бром-4-фтор-5-(трифторметил)бензола (1,26 г, 62%). ESI-MS m/z рассчитано 347,98, обнаружено 350,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,84 минуты (цикл 1 минута).

[001575] Стадия 3. 3-Бензилокси-2-бром-6-фтор-5-(трифтор-метил)бензойная кислота



[001576] К раствору 1-бензилокси-2-бром-4-фтор-5-(трифтор-метил)бензола (500 мг, 1,43 ммоль) в THF (5 мл) добавляли по каплям LDA (800 мкл 2 М, 1,6 ммоль) при поддержании температуры ниже -70°C , и реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа. Через реакционную смесь барботировали диоксид углерода (образующийся из сухого льда) при поддержании температуры ниже -70°C . Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным раствором хлорид аммония. С целью подщелачивания реакционной смеси добавляли 1 N NaOH, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Водный слой подкисляли с помощью 6 N HCl и экстрагировали, используя DCM, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-бензилокси-2-бром-6-фтор-5-(трифторметил)бензойной кислоты (262 мг, 44%). Продукт использовали без очистки на следующей стадии. ESI-MS m/z рассчитано 391,97, обнаружено 394,9 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,7 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,55 (с, 1H), 7,60 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 1H), 5,35 (с, 2H) ppm.

[001577] Стадия 4. 5-Бензилокси-2-фтор-6-[4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойная кислота

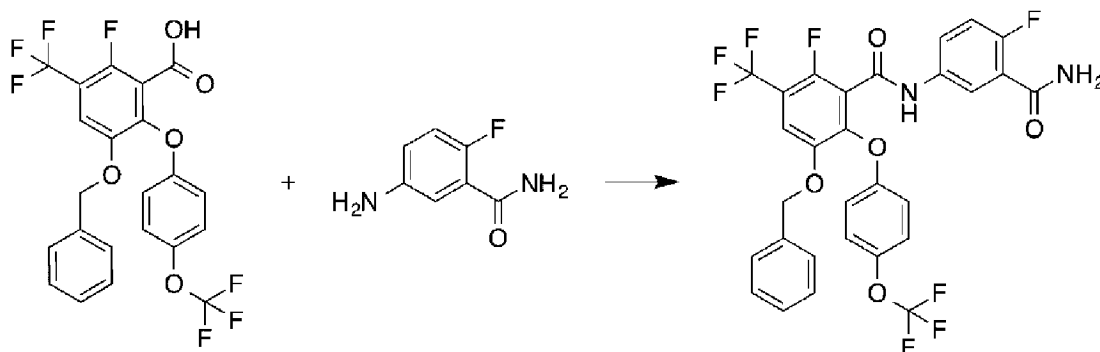


[001578] К смеси 3-бензилокси-2-бром-6-фтор-5-(трифтор-метил)бензойной кислоты (100 мг, 0,25 ммоль), 4-(трифтор-метокси)фенола (40 мкл, 0,31 ммоль) и карбоната цезия (110 мг, 0,34 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли йодид меди(I) (30 мг, 0,16 ммоль). Колбу герметизировали и нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь

подкисляли с помощью HCl, фильтровали, и водный слой экстрагировали с использованием DCM. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) с получением

5-бензилокси-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (45 мг, 36%). ESI-MS m/z рассчитано 490,07, обнаружено 491,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,05 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,28-7,16 (м, 3H), 7,06-7,00 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 2H), 5,14 (с, 2H) ppm.

[001579] Стадия 5. 5-Бензилокси-N-(3-карбамоил-4-фтор-фенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (217)

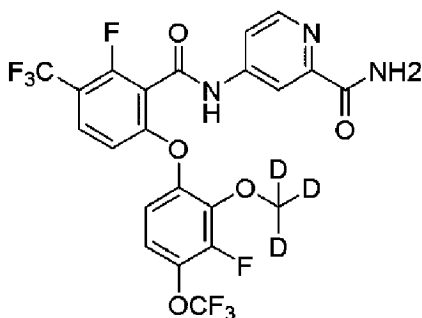


[001580] Смесь 5-бензилокси-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (40 мг, 0,082 ммоль), 5-амино-2-фторбензамида (14 мг, 0,09 ммоль), HATU (38 мг, 0,10 ммоль) и DIPEA (50 мкл, 0,2871 ммоль) в DMF (700 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой, и осажденное твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердое вещество растворяли в DCM, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат/гексаны) с получением

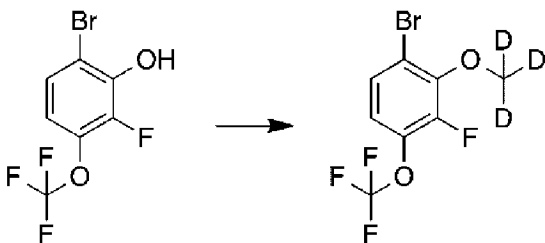
5-бензилокси-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метил)бензамида (28 мг, 52%). ESI-MS m/z рассчитано 626,11, обнаружено 627,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,09 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,01 (с, 1H), 7,89 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,71-7,63 (м, 3H), 7,36-7,18 (м, 6H), 7,09-7,04 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 2H), 5,17 (с, 2H) ppm.

Пример 169

4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (218)

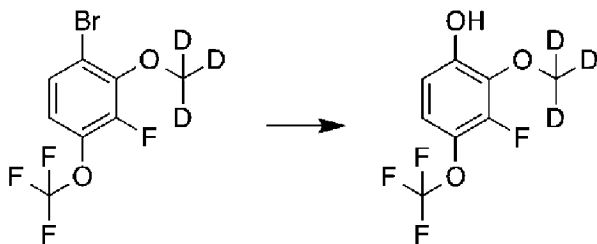


[001581] Стадия 1. 1-Бром-3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)бензол



[001582] Смесь 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)фенола (20 г, 72,7 ммоль), карбоната калия (13,1 г, 94,8 ммоль) и тридейтеро(йод)метана (14,2 г, 98,0 ммоль) в DMF (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли МТВЕ (120 мл) и водой (120 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью МТВЕ (50 мл). Объединенные органические фракции промывали концентрированным солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-бром-3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)бензола (20,5 г, 97%). Продукт использовали неочищенным на следующей стадии. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (дд, $J=9,0, 2,4$ Гц, 1H), 6,97 (ддкв, $J=9,7, 7,2, 1,3$ Гц, 1H) ppm.

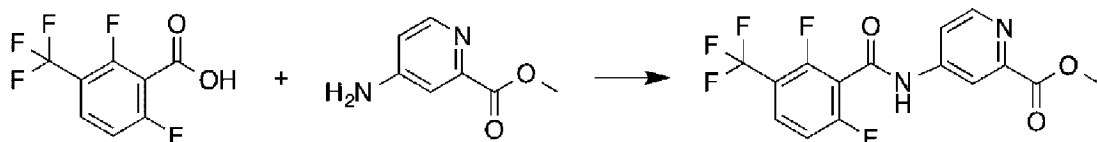
[001583] Стадия 2. 3-Фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенол



[001584] К смеси 1-бром-3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)бензола (19,3 г, 66,1 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (3,02 г, 3,30 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли дитретбутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (2,92 г, 6,88 ммоль) и гидроксид калия (11,1 г, 198 ммоль) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и МТВЕ (200 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с использованием МТВЕ (200 мл). Водный слой подкисляли с помощью 2 N HCl (200 мл) и экстрагировали с использованием МТВЕ.

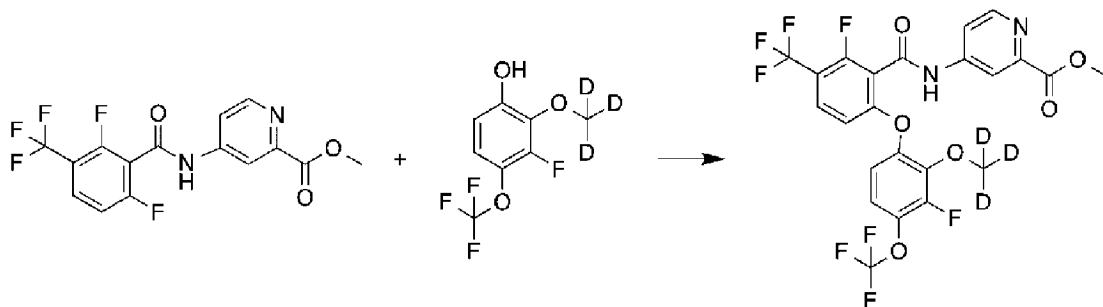
Органический слой промывали концентрированным соевым раствором (300 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенола (15,9 г, 105%) в виде оранжевой жидкости. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6,92 (дкв, $J=9,1, 7,9, 1,2$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=9,1, 2,2$ Гц, 1H), 5,87 (с, 1H) ppm.

[001585] Стадия 3. Метил 4-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001586] К охлаждаемому льдом раствору 2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1 г, 3,1 ммоль) в DCM (17 мл) добавляли DMF (24 мкл, 0,31 ммоль) и по каплям оксалилхлорид (810 мкл, 9,29 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангирида в виде бледно-желтого масла. Раствор остатка хлорангирида в DCM (17 мл) добавляли по каплям к охлаждаемой льдом смеси метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (HCl соли) (820 мг, 4,35 ммоль) и триэтиламина (2,6 мл, 18,7 ммоль) в DCM (17 мл). Смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили путем использования картриджа для разделения фаз и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилата (700 мг, 63%). ESI-MS m/z рассчитано 360,05, обнаружено 361,0 (M+1)+, 359,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,83 минуты (цикл 1,5 минут). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 8,72 (дд, $J=5,4, 0,6$ Гц, 1H), 8,42 (дд, $J=2,1, 0,6$ Гц, 1H), 8,20-8,09 (м, 1H), 7,90 (дд, $J=5,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 3,95 (с, 3H) ppm.

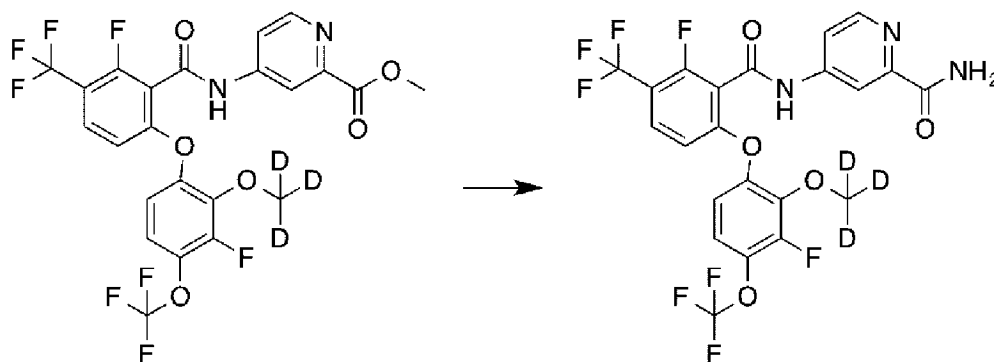
[001587] Стадия 4. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001588] Смесь метил 4-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (430 мг, 1,19 ммоль), карбоната цезия (778 мг, 2,39 ммоль) и 3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенола (553 мг, 2,15 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 1 часа. Охлажденную

реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным соевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (430 мг, 59%). Продукт использовали неочищенным на следующей стадии. ESI-MS m/z рассчитано 569,09, обнаружено 570,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,06 минуты (цикл 1,5 минуты).

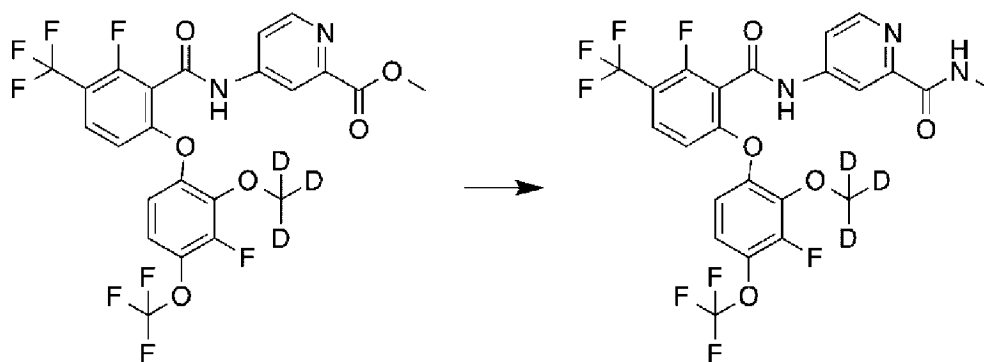
[001589] Стадия 5. 4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (218)



[001590] К метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилату (900 мг, 0,9800 ммоль) добавляли аммиак (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль), затем метанол (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Продукт очищали методом HPLC (0-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (345 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 554,09, обнаружено 555,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,38 минуты (цикл 5 минут). 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,49 (с, 1H), 8,57 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,40 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=9,8, 1,9$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,9$ Гц, 1H) ppm.

Пример 170

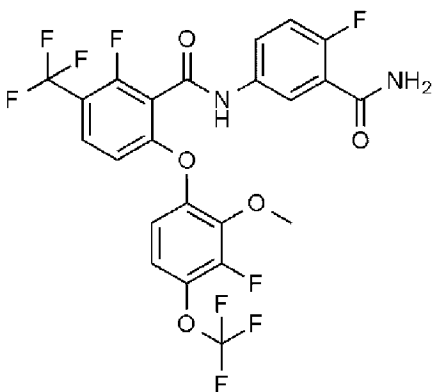
4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (228)



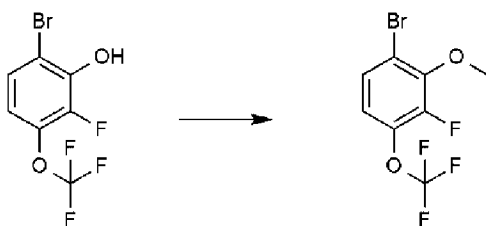
[001591] Смесь метиламина (2,83 мл 2 М, 5,67 ммоль) и метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (полученного, как описано в примере 169, стадия 4, 100 мг, 0,176 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-N-метил-пиридин-2-карбоксамида (13 мг, 12%). ESI-MS m/z рассчитано 568,11, обнаружено 569,2 (M+1)+; 567,4 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,49 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,50 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=9,0, 5,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,90-7,83 (м, 2H), 7,40 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=9,3, 2,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J=4,8 Гц, 3H) ppm.

Пример 171

N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (219)

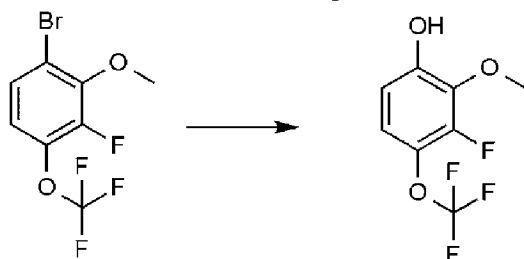


[001592] Стадия 1. 1-Бром-3-фтор-2-метокси-4-(трифтор-метокси)бензол



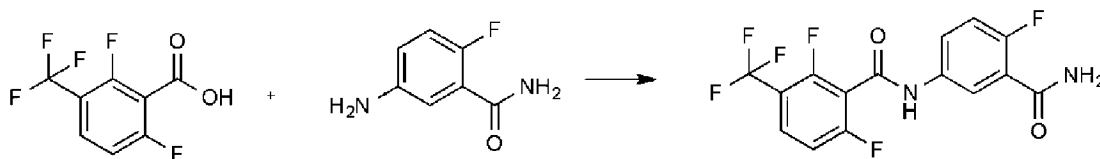
[001593] К раствору 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)фенола (5 г, 18,18 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли карбонат калия (3,27 г, 23,66 ммоль), затем йодметан (1,47 мл, 23,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов, затем распределяли между этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл); органические фазы собирали, и водные фазы дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (3×50 мл), концентрированным солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-бром-3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)бензола (4,6 г, 88%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,31 (ддкв, J=8,9, 7,6, 1,3 Гц, 1H), 3,95 (д, J=1,6 Гц, 3H) ppm.

[001594] Стадия 2. 3-Фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенол



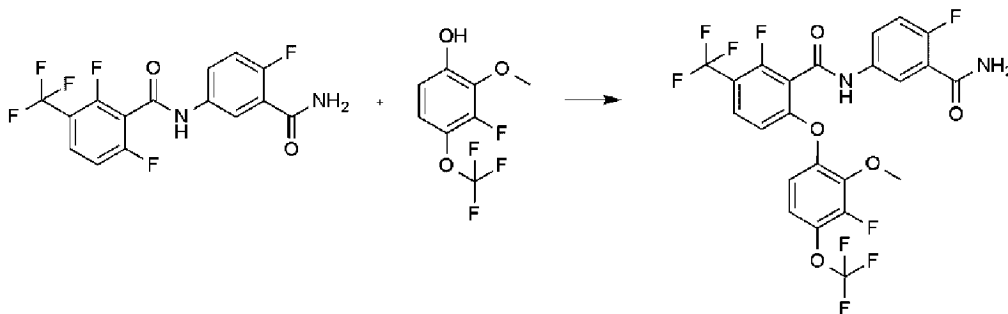
[001595] К раствору 1-бром-3-фтор-2-метокси-4-(трифтор-метокси)бензола (17,3 г, 59,86 ммоль) в диоксане (78 мл) добавляли (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он:палладий (2,74 г, 2,99 ммоль), дитретбутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]-фосфан (2,54 г, 5,99 ммоль) и гидроксид калия (10,1 г, 180,1 ммоль), затем воду (39 мл). Темно-красную суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 1,25 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между МТВЕ (170 мл) и водой (85 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали еще раз МТВЕ и водой. Водный слой подкисляли до pH 1 путем добавления HCl (61 мл 2 М, 122 ммоль), затем экстрагировали два раза с помощью МТВЕ (50 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором (1×20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенола (14,1 г, 89%) в виде оранжевого масла. ESI-MS m/z рассчитано 226,03, обнаружено 225,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,79 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=9,6, 8,4, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=9,2, 2,2 Гц, 1H), 3,83 (д, J=0,6 Гц, 3H) ppm.

[001596] Стадия 3. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензамид



[001597] Раствор 2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (300 мг, 1,33 ммоль) в DCM (6 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли DMF (10 мкл, 0,13 ммоль), затем осторожно добавляли оксалилхлорид (350 мкл, 4,012 ммоль). Раствор перемешивали при удалении ледяной бани в течение 2 часов. Этот раствор концентрировали под вакуумом и отгоняли в виде азеотропной смеси с DCM с получением хлорангидрида в виде окрашенного в кремовый цвет твердого вещества. Этот хлорангидрид растворяли в DCM (3 мл) и добавляли к охлаждаемому на ледяной бане раствору 5-амино-2-фторбензамида (208 мг, 1,35 ммоль) и DIPEA (700 мкл, 4,019 ммоль) в DCM (3 мл). Полученную кремовую суспензию перемешивали после удаления ледяной бани в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 18 часов. DCM удаляли под вакуумом, и распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли путем использования картриджа для разделения фаз, и органический слой концентрировали под вакуумом с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензамида (489 мг, 95%) в виде кремового твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 362,05, обнаружено 363,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 0,79 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,11 (с, 1H), 8,11-8,02 (м, 1H), 7,98 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,53 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=10,1, 9,0 Гц, 1H) ppm.

[001598] Стадия 4. N-(3-Карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (219)

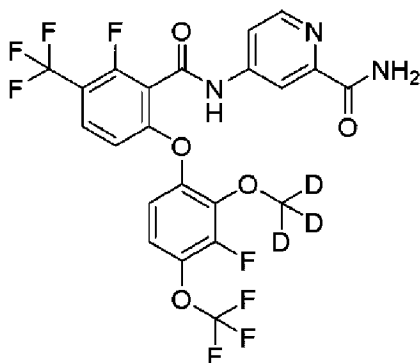


[001599] Во флаконе для проведения реакций при микроволновом излучении смешивали N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензамид (100 мг, 0,26 ммоль), 3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)фенол (120 мг, 0,265 ммоль) и карбонат цезия (125 мг, 0,384 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). Полученную суспензию нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 60 минут, затем смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между этилацетатом и водой. Слои разделяли, и органическую фазу пропускали через картридж для разделения фаз, затем концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (18 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 568,07, обнаружено 569,0 (M+1)⁺; 567,0 (M-1)⁻; время удерживания (метод E): 3,38 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆)

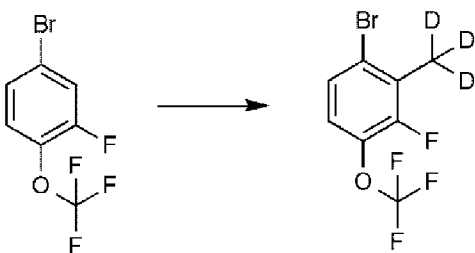
δ 11,06 (с, 1H), 7,99 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,84 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=8,9, 4,3, 2,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,41 (дд, J=9,3, 7,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=10,0, 8,9 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H) ppm.

Пример 172

4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (232)

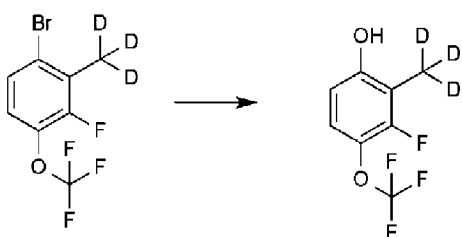


[001600] Стадия 1. 1-Бром-3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)бензол



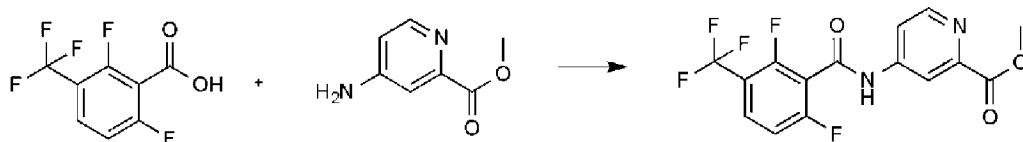
[001601] LDA (6,5 мл 2 М, 13 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4-бром-2-фтор-1-(трифторметокси)бензола (3,03 г, 11,7 ммоль) в THF (35 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем добавляли тридейтеро(йод)метан (1,14 мл, 17,9 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем подогрели до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 минут. Реакцию останавливали путем добавления водного раствора NH_4Cl , и смесь экстрагировали этилацетатом (x 3). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-бром-3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)бензола (3,23 мг). Продукт использовали неочищенным на следующей стадии.

[001602] Стадия 2. 3-Фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифтор-метокси)фенол



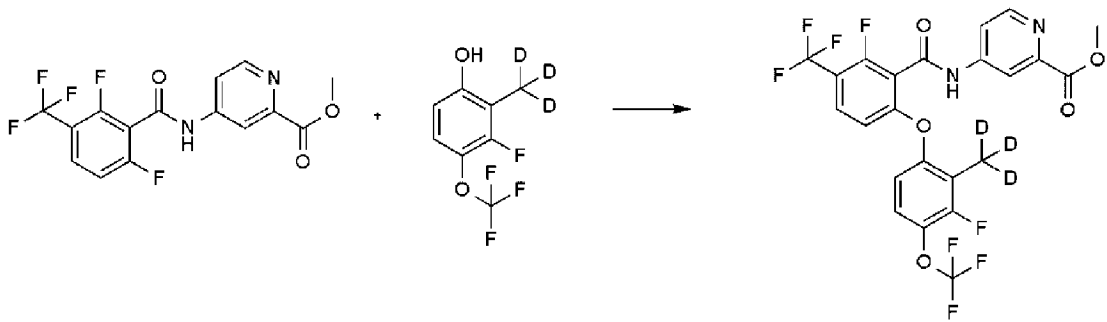
[001603] К раствору 1-бром-3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)бензола (3,23 г, 11,7 ммоль) в диоксане (17 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (546 мг, 0,60 ммоль), затем дитретбутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (522 мг, 1,23 ммоль) и гидроксид калия (1,97 г, 35,1 ммоль) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (200 мл) и МТВЕ (200 мл). Водный слой дополнительно промывали МТВЕ (200 мл). Водный слой подкисляли с помощью 2N HCl (200 мл) и экстрагировали МТВЕ. Органический слой дополнительно промывали концентрированным солевым раствором (300 мл), затем сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)фенола (631 мг, 25%) в виде оранжевой жидкости. ESI-MS m/z рассчитано 213,05, обнаружено 212,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,90 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,01 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,9, 1,9 Гц, 1H) ppm.

[001604] Стадия 3. Метил 4-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



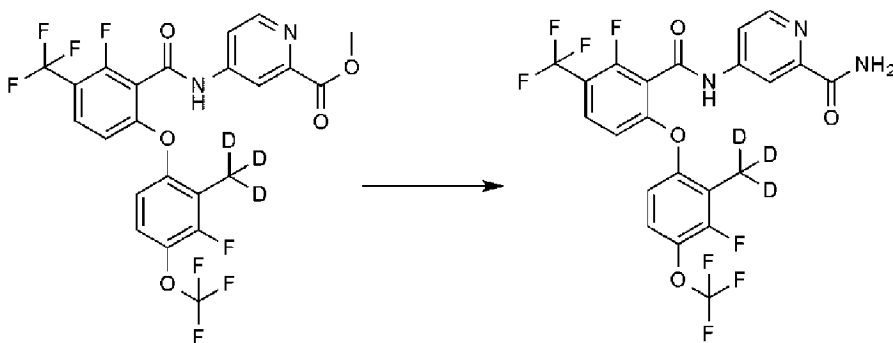
[001605] К охлаждаемому льдом раствору 2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1 г, 3,1 ммоль) в DCM (17 мл) добавляли по каплям DMF (24 мкл, 0,31 ммоль) и оксалилхлорид (810 мкл, 9,285 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Раствор остатка в DCM (17 мл) добавляли по каплям к охлаждаемой льдом смеси метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (HCl соли) (820 мг, 4,348 ммоль) и триэтиламина (2,6 мл, 18,65 ммоль) в DCM (17 мл). Полученную смесь перемешивали и подогрели до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили путем использования картриджа для разделения фаз, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией (этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилата (700 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 360,05, обнаружено 361,0 (M+1)+; 359,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,83 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,72 (дд, J=5,4, 0,6 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=2,1, 0,6 Гц, 1H), 8,20-8,09 (м, 1H), 7,90 (дд, J=5,4, 2,2 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 3,95 (с, 3H) ppm.

[001606] Стадия 4. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001607] Метил 4-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат (353 мг, 0,98 ммоль), 3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)фенол (200 мг, 0,94 ммоль) и Cs_2CO_3 (500 мг, 1,54 ммоль) смешивали в DMF (4 мл) и перемешивали в течение ночи при 70°C . Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и концентрированным соевым раствором. Органический слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и испаряли. Продукт очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (180 мг, 33%). ESI-MS m/z рассчитано 553,10, обнаружено 554,2 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод F): 1,06 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,83 (с, 1H), 8,65 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,11-8,00 (м, 1H), 7,59 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 6,86 (дд, $J=9,0, 1,9$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H) ppm.

[001608] Стадия 5. 4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метил)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (232)

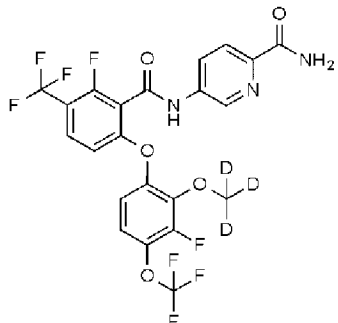


[001609] Раствор метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метил)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилата (160 мг, 0,29 ммоль) и аммиака (8 мл 7 М в метаноле, 56 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометил)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (154 мг, 92%). ESI-MS m/z рассчитано 538,10, обнаружено 539,1 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод E): 3,44 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,48 (с, 1H), 8,55 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J=8,6$ Гц,

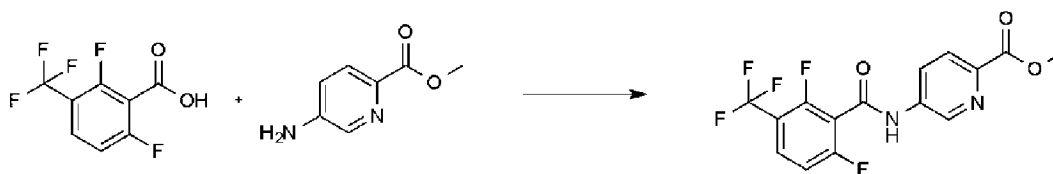
1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,51 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=9,1, 1,8 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,9 Гц, 1H) ppm.

Пример 173

5-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (221)

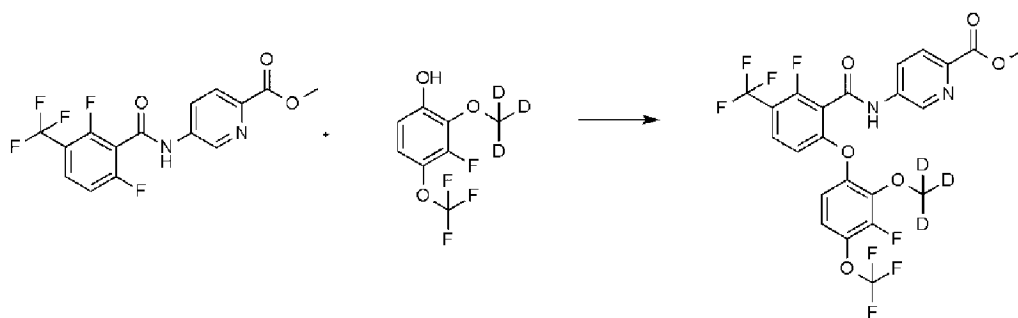


[001610] Стадия 1. Метил 5-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



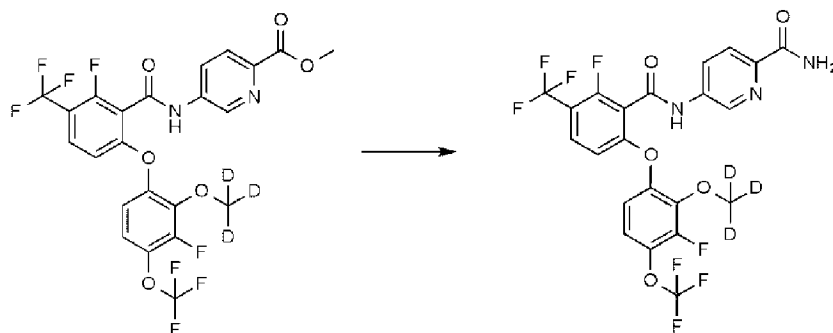
[001611] К охлаждаемому льдом раствору 2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (300 мг, 0,9288 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (7,2 мкл, 0,093 ммоль) и по каплям оксалилхлорид (245 мкл, 2,81 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бесцветного воскообразного твердого вещества. Раствор остатка хлорангидрида в DCM (5 мл) добавляли к метил 5-аминопиридин-2-карбоксилату (198 мг, 1,30 ммоль) и триэтиламину (780 мкл, 5,60 ммоль) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали под вакуумом с получением коричневого воскообразного твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 5-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (225 мг, 67%) в виде желтовато-белого смолистого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 360,05, обнаружено 361,0 (M+1)+; 359,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,83 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,35 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,53 (тд, J=8,3, 5,9 Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 3,84 (с, 3H) ppm.

[001612] Стадия 2. Метил 5-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001613] Метил 5-[[2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат (200 мг, 0,56 ммоль), карбонат цезия (283 мг, 0,87 ммоль) и 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (полученный, как описано в примере 169, стадия 2, 134 мг, 0,58 ммоль) смешивали в DMF (5 мл) и перемешивали в течение недели при 30°C. Реакционную смесь охлаждали и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 5-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (98 мг, 31%). ESI-MS m/z рассчитано 569,09, обнаружено 570,0 ($M+1$)+; 568,1 ($M-1$)-; время удерживания (метод F): 1,07 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,69 (дд, $J=2,6, 0,7$ Гц, 1H), 8,57 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,21 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,19-7,09 (м, 1H), 7,06 (дд, $J=9,2, 2,1$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H) ppm.

[001614] Стадия 3. 5-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксаимид (221)

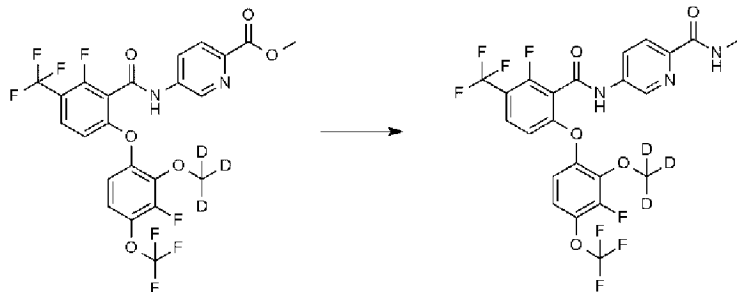


[001615] Метил 5-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилат (98 мг, 0,17 ммоль) растворяли в аммиаке (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 5-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксаида (94 мг, 81%). ESI-MS m/z рассчитано 554,09, обнаружено 554,9 ($M+1$)+; 552,7 ($M-1$)-; время удерживания (метод E): 3,28 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,13 (с, 1H), 8,71 (д, $J=2,5$ Гц, 1H),

8,22 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,48 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,07-6,89 (м, 2H), 6,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H) ppm.

Пример 174

5-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (229)

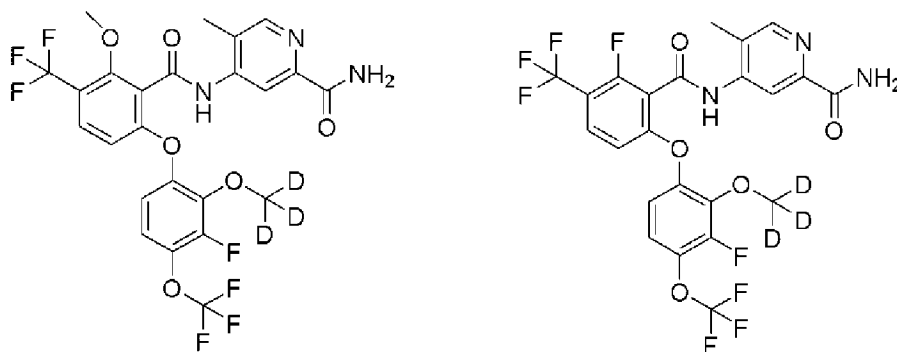


Смесь метиламина (3,6 мл 2 М в метаноле, 7,20 ммоль) и метил 5-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (полученного, как описано в примере 173, стадия 2, 126 мг, 0,222 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 5-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-N-метил-пиридин-2-карбоксамид (11 мг, 8%). ESI-MS m/z рассчитано 568,11, обнаружено 569,2 (M+1)+; 567,3 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,43 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (кв, J=5,0 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,87 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,40 (тт, J=9,2, 1,3 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,82 (д, J=4,8 Гц, 3H) ppm.

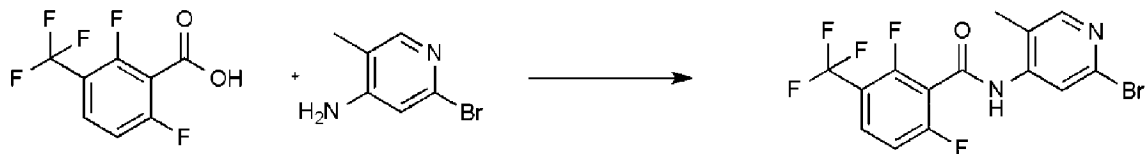
Пример 175

4-[[6-[3-Фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-метокси-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (226)

4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (227)

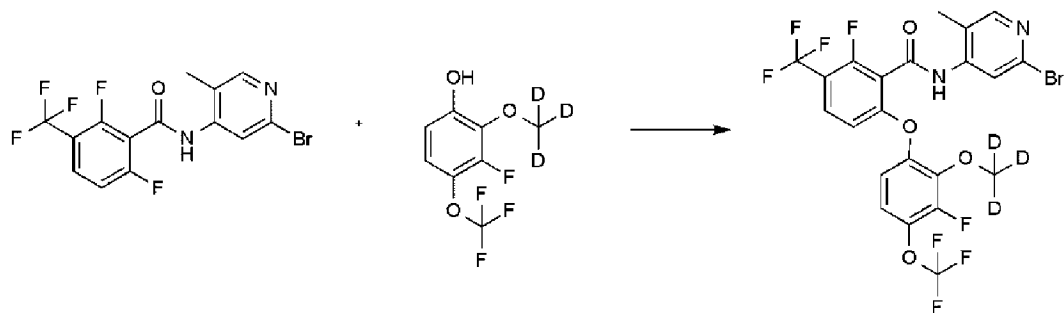


[001616] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензамид



[001617] К охлаждаемому льдом раствору 2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (1 г, 3,1 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DMF (25 мкл, 0,32 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (810 мкл, 9,29 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангирида в виде бледно-желтого масла. К раствору остатка хлорангирида в DCM (15 мл) на ледяной бане добавляли 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (HCl salt) (970 мг, 4,34 ммоль), затем триэтиламин (2,6 мл, 18,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием картриджа для разделения фаз и концентрировали под вакуумом с получением коричневого воскообразного твердого вещества. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) и растирали с DCM с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2,6-дифтор-3-(трифторметил)бензамида (320 мг, 26%). ESI-MS m/z рассчитано 393,97, обнаружено 395,0 (M+1)+; 393,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,91 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,71 (с, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 8,13-8,03 (м, 2H), 7,54 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,25-2,16 (м, 3H) ppm.

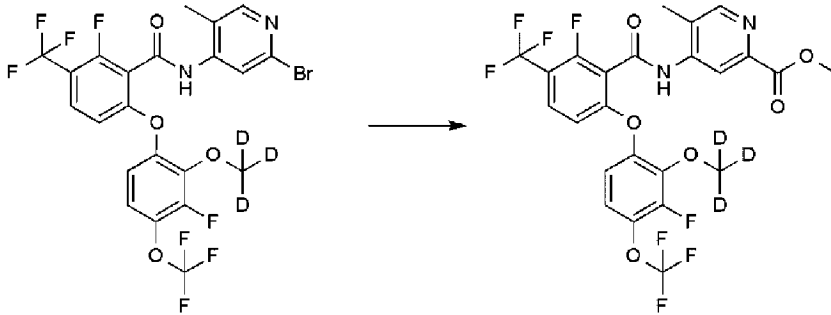
[001618] Стадия 2. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(три-фторметил)бензамид



[001619] N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2,6-дифтор-3-(три-фторметил)бензамид (320 мг, 0,81 ммоль), карбонат цезия (415 мг, 1,274 ммоль) и 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенол (полученный, как описано в примере 169, стадия 2, 196 мг, 0,86 ммоль) смешивали в DMF (4,8 мл) и перемешивали в течение 10 дней при 30°C, затем при 40°C в течение еще 4 дней. Смесь очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) и лиофилизировали с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (157 мг, 32%). ESI-MS m/z рассчитано 604,26, обнаружено 606,0 (M+1)+; 603,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,10

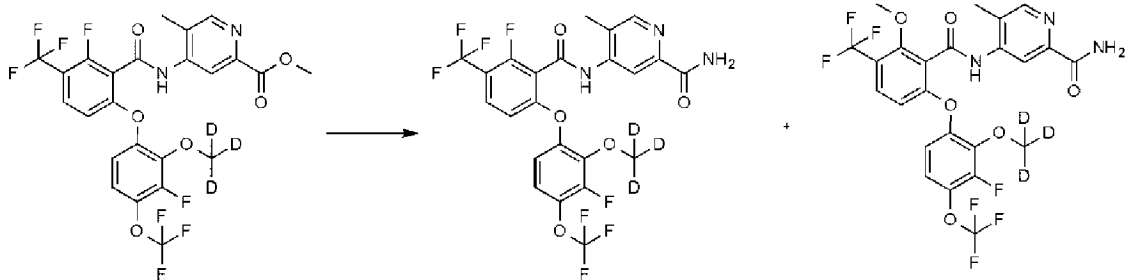
минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H) ppm.

[001620] Стадия 3. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001621] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензамид (157 мг, 0,26 ммоль) растворяли в метаноле (7,4 мл) и триэтилаmine (57 мг, 0,56 ммоль) и добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (50 мг, 0,06 ммоль). Через реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут при интенсивном перемешивании при температуре окружающей среды. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали под вакуумом. Продукт очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (86 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 583,11, обнаружено 584,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,06 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,60-8,49 (м, 2H), 7,87 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=9,4, 8,1, 1,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,33 (с, 3H) ppm.

[001622] Стадия 4. 4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (227) и 4-[[6-[3-Фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (226)



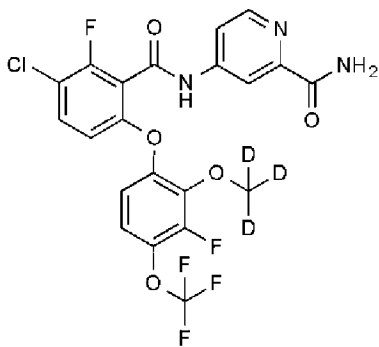
[001623] Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (86 мг, 0,15 ммоль) растворяли в аммиаке (4 мл 7 М в метаноле, 28 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение недели. Добавляли дополнительное количество аммиака (2 мл 7 М в метаноле, 14 ммоль), и смесь нагревали до 60°C в герметизированной пробирке в течение еще 24 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом SFC (колонка (R, R)-Whelk-O 1, 80% CO₂/20% метанол с 20 мМ аммиака) с получением

4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамида (227, 30 мг, 36%). ESI-MS m/z рассчитано 568,11, обнаружено 569,2 (M+1)+; 567,1 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,37 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,60 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 7,03 (дд, J=9,2, 2,0 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H) ppm, и

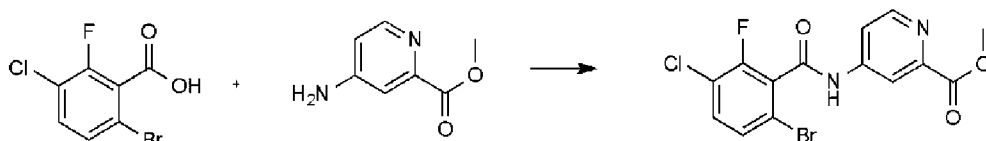
4-[[6-[3-Фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-метокси-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамида (226,16 мг, 19%). ESI-MS m/z рассчитано 580,13, обнаружено 581,2 (M+1)+; 579,1; время удерживания (метод E): 3,39 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,60 (с, 1H), 8,38 (т, J=0,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,07 (ддкв, J=8,9, 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=9,2, 2,1 Гц, 1H), 6,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,34 (с, 3H) ppm.

Пример 176

4-[[3-Хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (220)



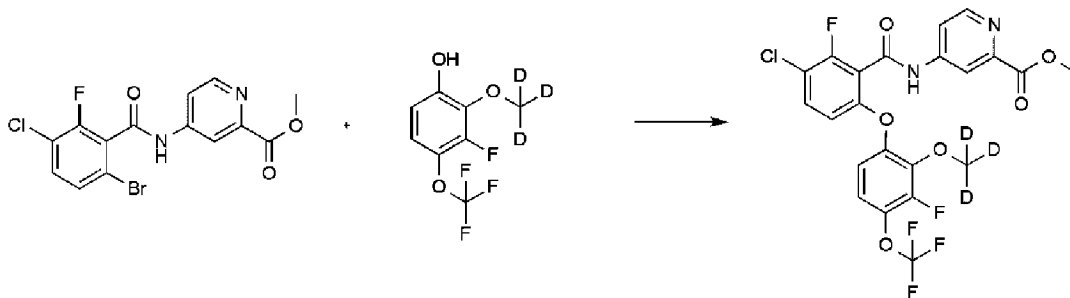
[001624] Стадия 1. Метил 4-[(6-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-амино]пиридин-2-карбоксилат



[001625] К охлаждаемому льдом раствору 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (1,08 г, 4,27 ммоль) в DCM (38 мл) добавляли DMF (89 мкл, 1,15 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (1,15 мл, 13,16 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа.

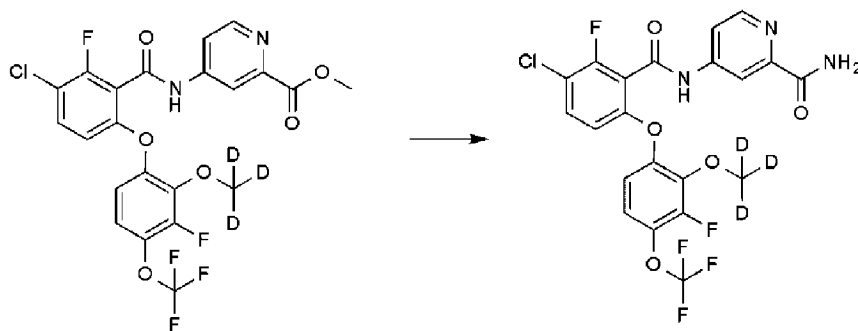
Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде белого твердого вещества. Затем раствор остатка хлорангидрида в DCM (38 мл) добавляли по каплям к охлаждаемому ледяной баней раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (714 мг, 4,69 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (4,5 мл, 25,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель испаряли, и остаток распределяли между 2 N NaOH и этилацетатом. Органический слой промывали 1 M лимонной кислотой, затем концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и испаряли с получением неочищенного остатка, который очищали методом HPLC (26-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[(6-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-амино]пиридин-2-карбоксилата (256 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (дд, J=5,4, 0,6 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,4, 2,1 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,7, 7,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H) ppm.

[001626] Стадия 2. Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилат



[001627] К смеси 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенола (165 мг, 0,72 ммоль), метил 4-[(6-бром-3-хлор-2-фторбензоил)амино]пиридин-2-карбоксилата (256 мг, 0,66 ммоль) и карбоната цезия (510 мг, 1,565 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли йодид меди(I) (45 мг, 0,23 ммоль), и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между 1 M лимонной кислотой и этилацетатом. Органические фазы промывали водой (20 мл), концентрированным соевым раствором (2×20 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (38 мг, 10%). ESI-MS m/z рассчитано 535,06, обнаружено 535,9 (M+1)+; время удерживания (метод F): 1,02 минуты (цикл 1,5 минуты).

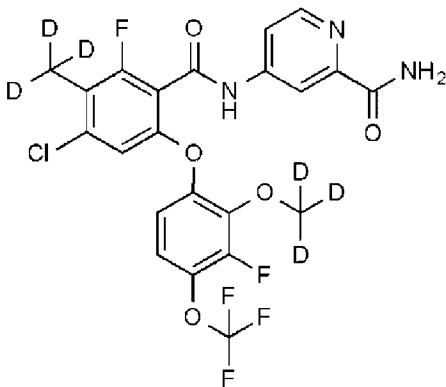
[001628] Стадия 3. 4-[[3-Хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (220)



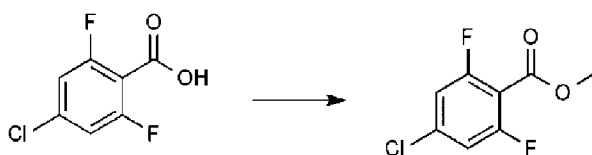
[001629] Раствор метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (37 мг, 0,07 ммоль) и аммиака (2 мл 7 М в метаноле, 14,00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (35 мг, 92%). ESI-MS m/z рассчитано 520,07, обнаружено 521,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,34 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,72 (уш.с, 1H), 8,54 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,16 (уш.с, 1H), 7,88 (уш.с, 1H), 7,43 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,59 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,33 (д, $J=15,0$ Гц, 1H) ppm.

Пример 177

4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(три-фторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксаимид (222)



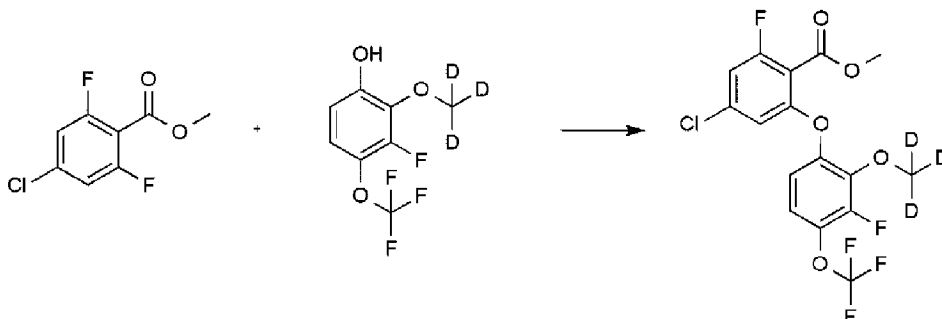
[001630] Стадия 1. Метил 4-хлор-2,6-дифторбензоат



[001631] Йодметан (1,49 мл, 23,93 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 4-хлор-2,6-дифторбензойной кислоты (4 г, 20,77 ммоль) и карбоната цезия (7,45 г, 22,87 ммоль) в DMF (40 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Смесь распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Водный слой дополнительно экстрагировали диэтиловым эфиром (x2), и объединенные

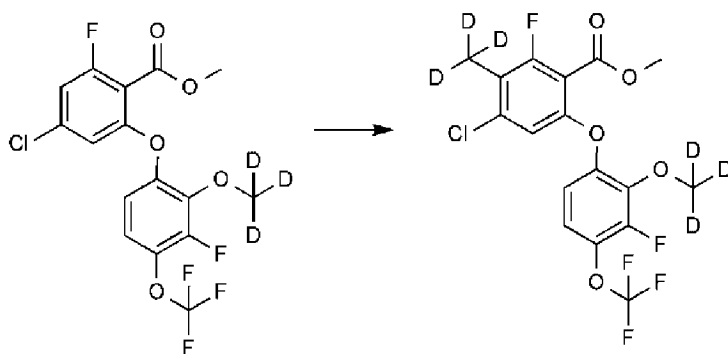
органические слои промывали концентрированным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и испаряли с получением метил 4-хлор-2,6-дифторбензоата (4,33 г, 100%). 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,59-7,53 (м, 2H), 3,90 (с, 3H) ppm.

[001632] Стадия 2. Метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат



[001633] Смесь карбоната цезия (6,4 г, 19,64 ммоль), 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенола (3,11 г, 13,57 ммоль) и метил 4-хлор-2,6-дифторбензоата (2,67 г, 12,92 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем при $70^\circ C$ в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (x 3) и концентрированным соевым раствором (x 2). Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (4,88 г, 91%) в виде желтого масла. ESI-MS m/z рассчитано 415,03, обнаружено 416,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,14 минуты (цикл 1,5 минуты).

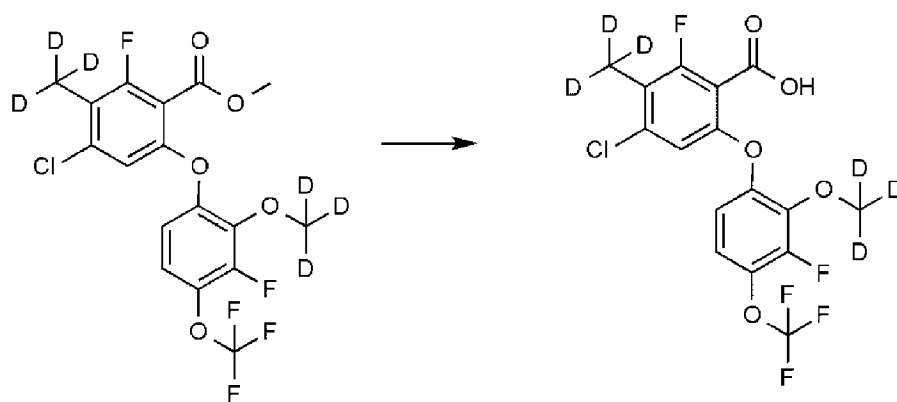
[001634] Стадия 3. Метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)-бензоат



[001635] LDA (340 мкл 2 М раствор в THF, 0,68 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (258 мг, 0,62 ммоль) в THF (3 мл) при $-78^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 минут, затем добавляли тридейтеро(йод)метан (60 мкл, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 30 минут, затем подогрели до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество LDA (340 мкл 2 М, 0,68 ммоль) при $-78^\circ C$, и смесь

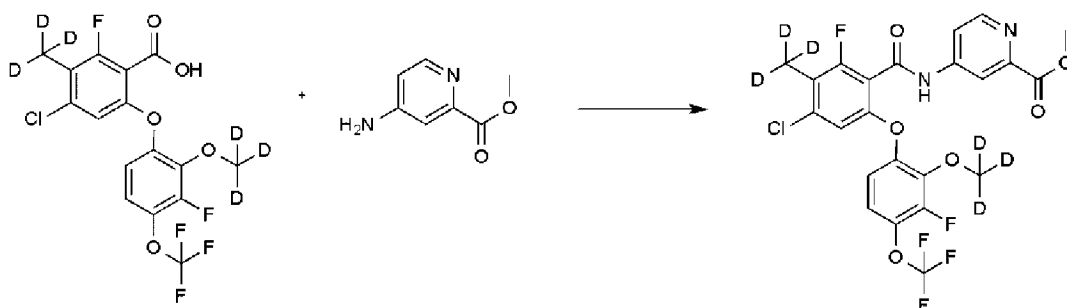
перемешивали в течение 10 минут при этой температуре. Затем добавляли дополнительное количество тридейтеро(йод)метана (60 мкл, 0,94 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакцию останавливали путем добавления воды, и смесь экстрагировали этилацетатом (x 3). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)-бензоата (277 мг, 100%). ^1H ЯМР (500 МГц , CDCl_3) δ 6,92 (ддт, $J=7,9, 6,5, 1,3$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H) ppm.

[001636] Стадия 4. 4-Хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)бензойная кислота



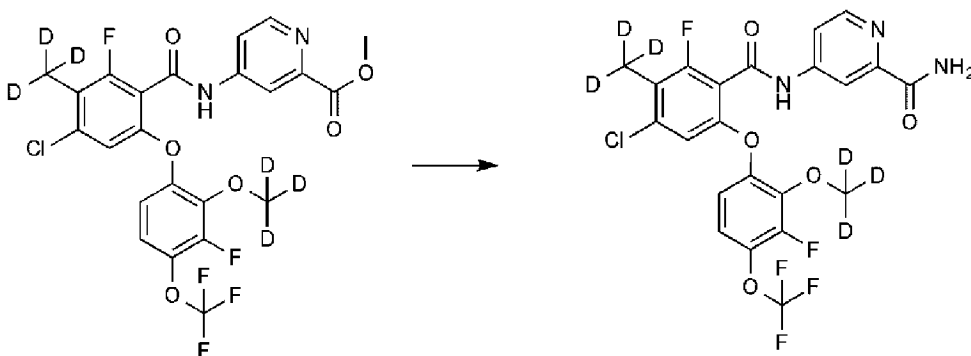
[001637] К суспензии метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)-бензоата (277 мг, 0,64 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли NaOH (3,1 мл 2 М, 6,2 ммоль), и реакцию перемешивали в течение 24 часов при 50°C . Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью 2 М HCl . Смесь экстрагировали этилацетатом (x 3), и объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)бензойной кислоты (310 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 418,05, обнаружено 416,9 (M-1); время удерживания (метод F): 0,76 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001638] Стадия 5. Метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтеро-метил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001639] К охлаждаемому льдом раствору 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(три-дейтерометил)бензойной кислоты (300 мг, 0,71 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMF (15 мкл, 0,19 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (193 мкл, 2,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида. Затем раствор остатка хлорангидрида в DCM (10 мл) добавляли по каплям к охлаждаемому льдом раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (130 мг, 0,85 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (740 мкл, 4,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель испаряли, и остаток распределяли между 2 N NaOH и этилацетатом. Органический слой промывали 1 M лимонной кислотой, концентрированным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка, который очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (70 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 552,09, обнаружено 553,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,07 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001640] Стадия 6. 4-[[4-Хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (222)

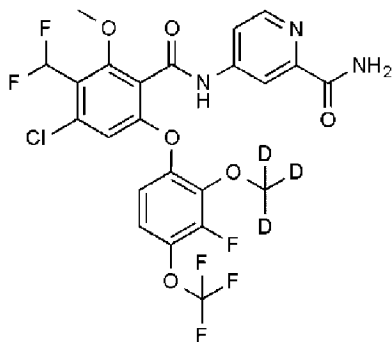


[001641] Раствор метил 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (70 мг, 0,126 ммоль) и аммиака (4 мл 7 M в метаноле, 28,00 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали методом HPLC (37-

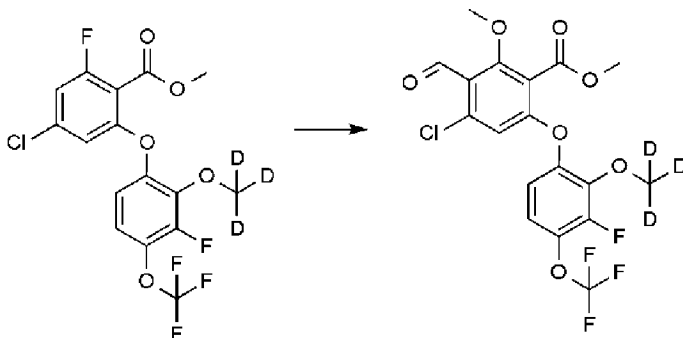
100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(тридейтерометил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (42 мг, 61%). ESI-MS m/z рассчитано 537,09, обнаружено 538,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,38 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,32 (с, 1H), 8,53 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,32 (ддд, $J=9,4, 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,09-7,01 (м, 2H) ppm.

Пример 178

4-[[4-Хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксаимид (233)

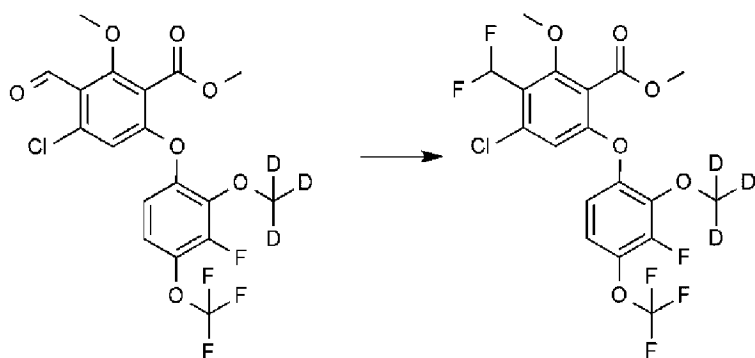


[001642] Стадия 1. Метил 4-хлор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-формил-2-метоксибензоат



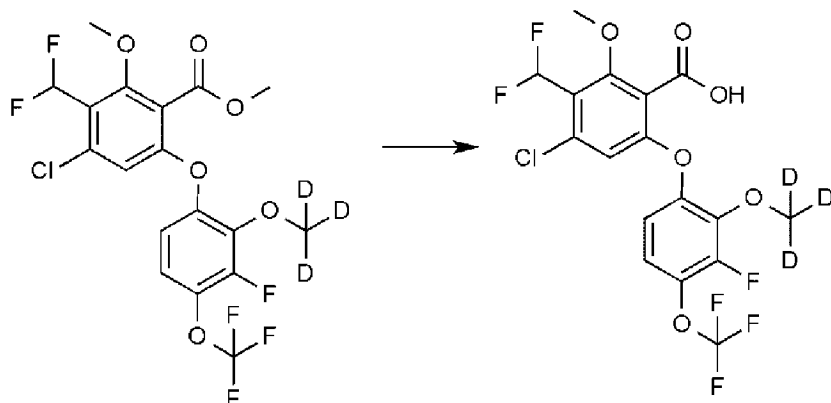
[001643] LDA (2,4 мл 2 М, 4,80 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (полученного, как описано в примере 177, стадия 2, 11,33 г, 3,19 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем добавляли метилформиат (2 мл, 32,44 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем подогрели до температуры окружающей среды в течение 30 минут. Реакцию останавливали путем добавления воды и экстрагировали этилацетатом (x 3). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-хлор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-формил-2-метоксибензоата (1,60 г, 100%). ESI-MS m/z рассчитано 455,05, обнаружено 456,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,05 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001644] Стадия 2. Метил 4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоат



[001645] Деохо-флуор (3,55 г, 16,03 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли к раствору метил 4-хлор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-формил-2-метоксибензоата (1,22 г, 2,68 ммоль) в DCM (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию останавливали путем выливания в насыщенный раствор NaHCO_3 , затем перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (x 2). Органические экстракты объединяли и промывали водой, затем концентрированным соевым раствором с получением неочищенного метил 4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоата (1,4 г, 110%) в виде оранжевого масла. ESI-MS m/z рассчитано 477,05, обнаружено 478,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,14 минуты (цикл 1,5 минуты).

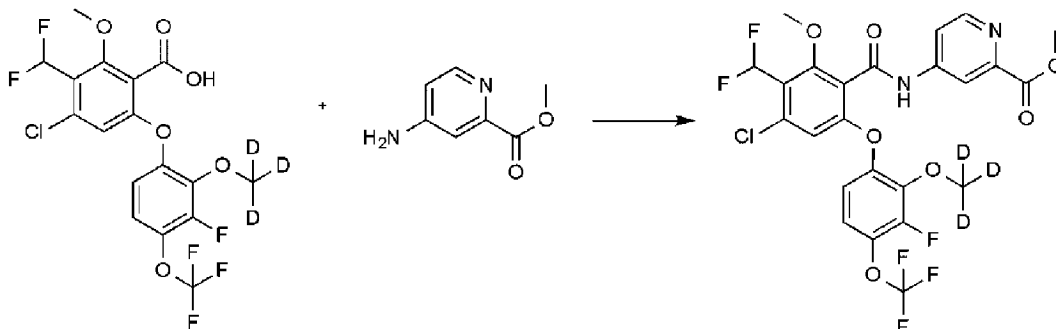
[001646] Стадия 3. 4-Хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метоксибензойная кислота



[001647] К раствору метил 4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоата (1,28 г, 2,675 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли NaOH (13 мл 2 М, 26,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 50°C . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью 2 М HCl . Смесь экстрагировали этилацетатом (x 3), и объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и

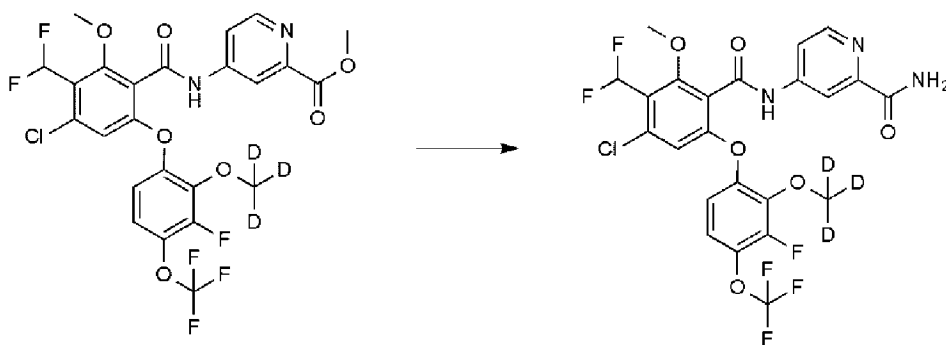
концентрировали под вакуумом с получением неочищенной 4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензойной кислоты (1,21 г, 98%) в виде оранжевого масла. ESI-MS m/z рассчитано 463,03, обнаружено 464,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 0,78 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001648] Стадия 4. Метил 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001649] К охлаждаемому льдом раствору 4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метоксибензойной кислоты (402 мг, 0,87 ммоль) в DCM (13 мл) добавляли DMF (18 мкл, 0,23 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (235 мкл, 2,68 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида. Затем раствор остатка этого хлорангидрида в DCM (13 мл) добавляли по каплям в охлаждаемый ледяной баней раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (162 мг, 1,07 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (900 мкл, 5,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель испаряли, и остаток очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метоксибензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (162 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 597,08, обнаружено 598,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 1,05 минуты (цикл 1,5 минуты).

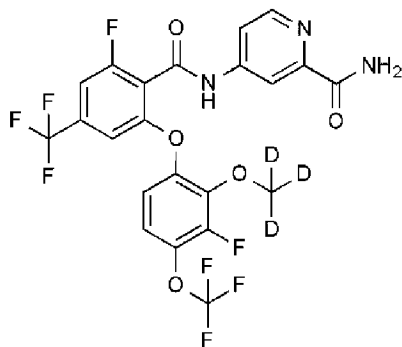
[001650] Стадия 5. 4-[[4-Хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (233)



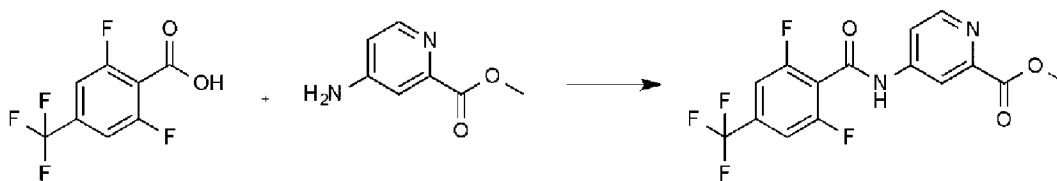
[001651] Раствор метил 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (162,3 мг, 0,2715 ммоль) и аммиака (8,8 мл 7 М в метаноле, 61,6 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-метокси-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (74 мг, 44%). ESI-MS m/z рассчитано 582,08, обнаружено 583,2 (M+1)⁺; время удерживания (метод E): 3,39 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (с, 1H), 8,54 (м, 1H), 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,28 (т, J=52,7 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=9,3, 2,1 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,91 (с, 3H) ppm.

Пример 179

4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (223)



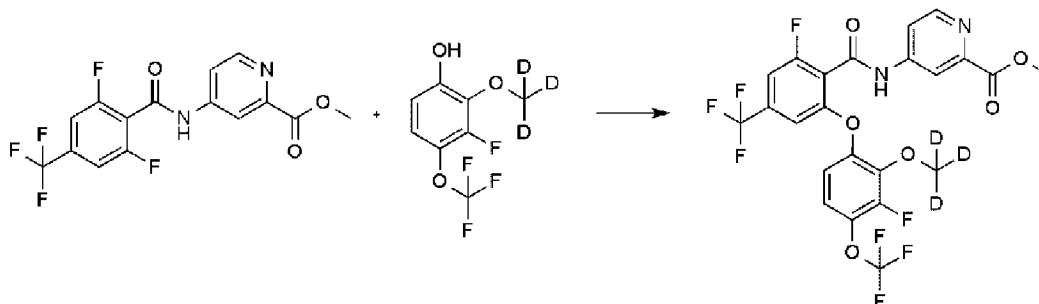
[001652] Стадия 1. Метил 4-[[2,6-дифтор-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001653] К охлаждаемому льдом раствору 2,6-дифтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (350 мг, 1,08 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (8 мкл, 0,11 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (28 мкл, 3,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. К раствору этого хлорангидрида в DCM (5 мл) на ледяной бане добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (HCl соль) (287 мг, 1,52 ммоль), затем триэтиламин (900 мкл, 6,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подогрели до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили, используя картридж для разделения фаз, и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-[[2,6-дифтор-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-

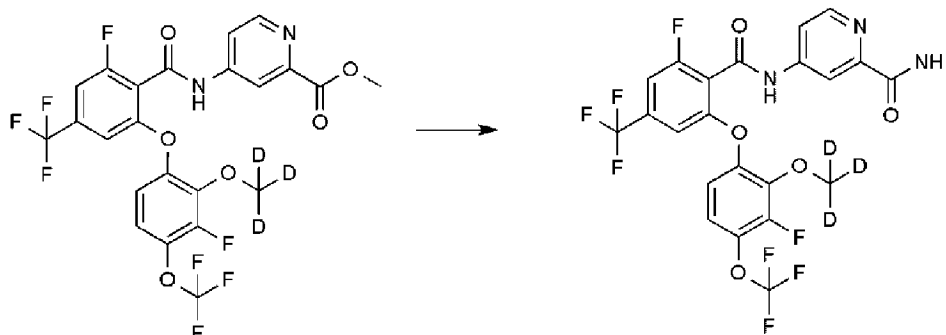
карбоксилата (205 мг, 53%) в виде коричневого воскообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 360,05, обнаружено 361,1 (M+1)+; 359,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,85 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30 (кв, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=5,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 4,33 (с, 1H), 3,90 (с, 3H) ppm.

[001654] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001655] Метил 4-[[2,6-дифтор-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат (205 мг, 0,57 ммоль), карбонат цезия (291 мг, 0,89 ммоль) и 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (140 мг, 0,61 ммоль) смешивали в DMF (3 мл) и перемешивали в течение 11 дней при 30°C. Смесь очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (324 мг, 100%). ESI-MS m/z рассчитано 569,09, обнаружено 570,2 (M+1)+; 568,1 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,09 минуты (1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 8,63 (дд, $J=5,4, 0,6$ Гц, 1H), 8,35 (дд, $J=2,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,34 (ддт, $J=8,1, 6,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=9,3, 2,2$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H) ppm.

[001656] Стадия 3. 4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (223)

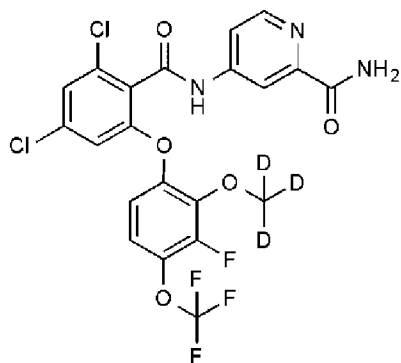


[001657] Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилат (100 мг, 0,176 ммоль) растворяли в аммиаке (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль) и перемешивали при 31°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с

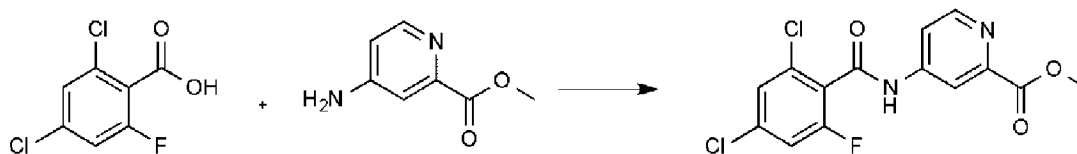
получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (53 мг, 45%). ESI-MS m/z рассчитано 554,09, обнаружено 555,1 (M+1)+; 553,0 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,42 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,59-8,52 (м, 1H), 8,37-8,26 (м, 1H), 8,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,35 (ддт, J=8,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H) ppm.

Пример 180

4-[[2,4-Дихлор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (224)

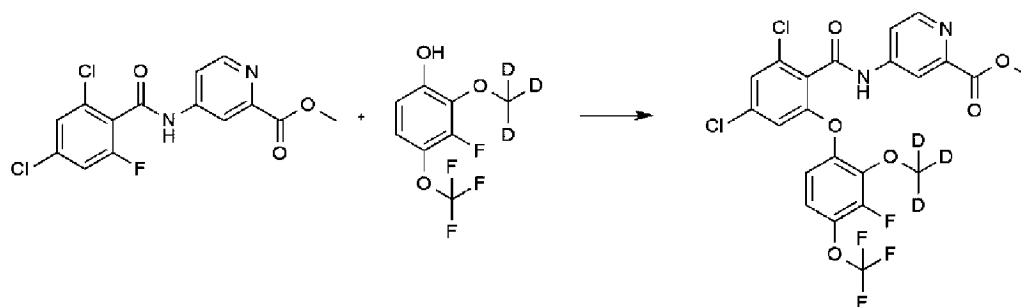


[001658] Стадия 1. Метил 4-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)-амино]пиридин-2-карбоксилат



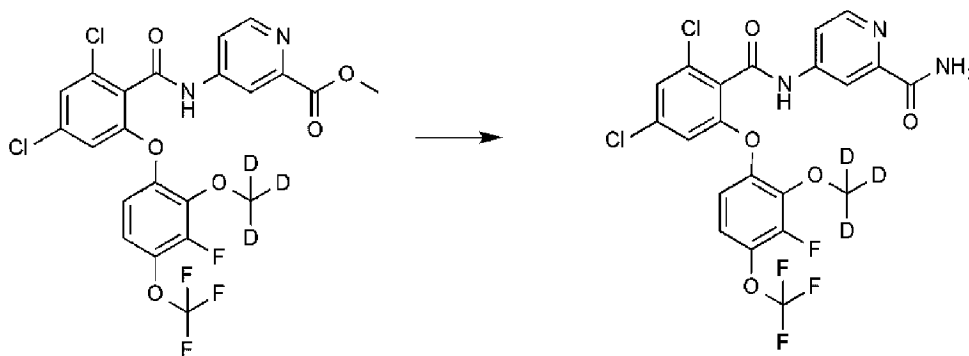
[001659] К охлаждаемому льдом раствору 2,4-дихлор-6-фтор-бензойной кислоты (300 мг, 1,01 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (8 мкл, 0,10 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (263 мкл, 3,015 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Раствор этого хлорангидрида в DCM (5 мл) добавляли по каплям к раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (HCl соли) (266 мг, 1,41 ммоль) и триэтиламина (840 мкл, 6,03 ммоль) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили, используя картридж для разделения фаз, и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-[(2,4-дихлор-6-фтор-бензоил)амино]пиридин-2-карбоксилат (189 мг, 55%) в виде коричневого воскообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 342,00, обнаружено 343,0 (M+1)+; 340,9 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,82 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,23 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=5,8, 2,1 Гц, 1H), 7,12 (т, J=1,6 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 3,88 (с, 3H) ppm.

[001660] Стадия 2. Метил 4-[[2,4-дихлор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001661] Метил 4-[(2,4-дихлор-6-фторбензоил)амино]пиридин-2-карбоксилат (189 мг, 0,55 ммоль), карбонат цезия (282 мг, 0,87 ммоль) и 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенол (134 мг, 0,58 ммоль) смешивали в DMF (3 мл) и перемешивали в течение 11 дней при 30°C. Добавляли дополнительный эквивалент фенола, и температуру повышали до 70°C в течение 2 часов, затем до 110°C в течение ночи. Смесь очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2,4-дихлор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (8,5 мг, 3%). ESI-MS m/z рассчитано 551,03, обнаружено 552,1 (M+1)+; 550,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,06 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,41 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=9,3, 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H) ppm.

[001662] Стадия 3. [[2,4-Дихлор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (224)

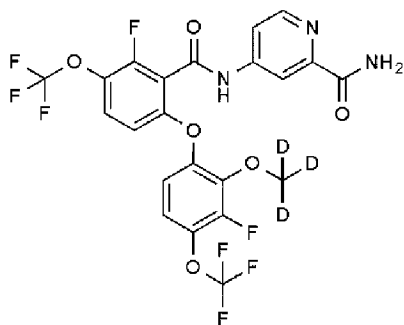


[001663] Метил 4-[[2,4-дихлор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (20 мг, 0,036 ммоль) растворяли в аммиаке (1 мл 7 М в метаноле, 7,0 ммоль) и перемешивали при 31°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2,4-дихлор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (3,1 мг, 16%). ESI-MS m/z рассчитано 536,04, обнаружено 537,2 (M+1)+; 537,2 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,23 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400

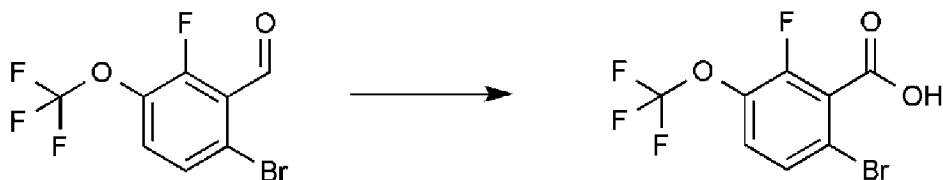
МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=6,3, 2,4 Гц, 2H), 7,34 (ддд, J=9,3, 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H) ppm.

Пример 181

4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридегтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (225)

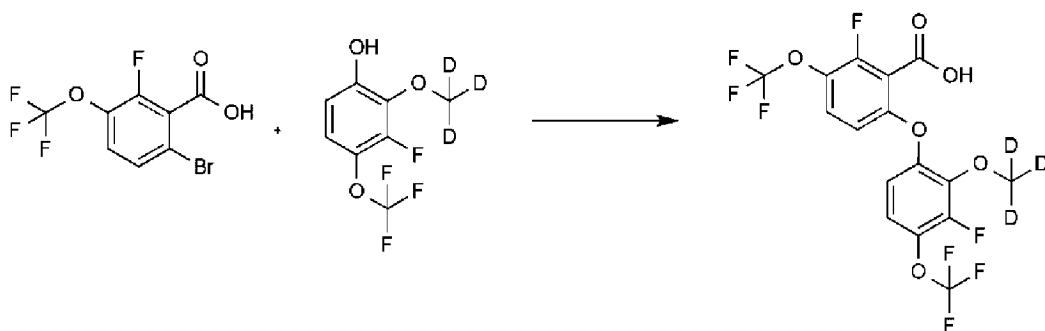


[001664] Стадия 1. 6-Бром-2-фтор-3-(трифторметокси)-бензойная кислота



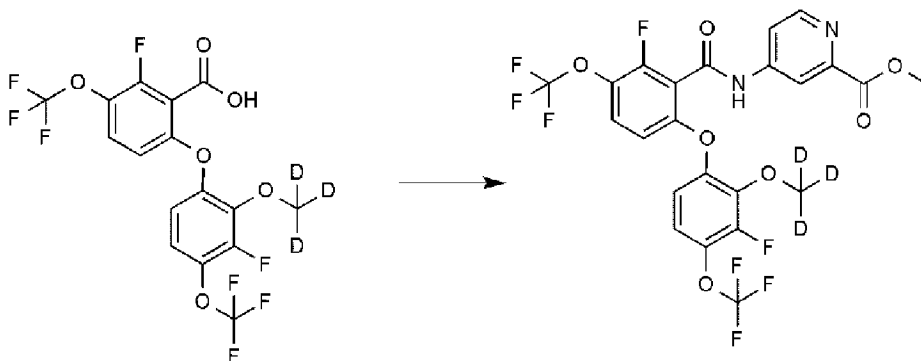
[001665] К суспензии 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)-бензальдегида (2,8 г, 9,76 ммоль) в третбутаноле (15 мл), воде (15 мл) и ацетонитриле (15 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (3,53 г, 29,4 ммоль) и 2-метил-2-бутен (5,6 мл, 52,9 ммоль). Добавляли порциями хлорит натрия (2,7 г, 29,9 ммоль), и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, так как в процессе добавления наблюдалось выделение тепла. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь подогревали до комнатной температуры. Через 20 минут, реакционную смесь подкисляли водным раствором HCl (140 мл 1 М, 140 ммоль) и разбавляли этилацетатом. Два слоя разделяли, и водный слой промывали концентрированным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, затем очищали хроматографией на силикагеле (0-15% метанол/дихлорметан с 0,2% AcOH) с получением 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (2,10 г, 71%). ESI-MS m/z рассчитано 301,92, обнаружено 304,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,52 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,52 (уш.с, 1H), 7,78-7,56 (м, 2H) ppm.

[001666] Стадия 2. 2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридегтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензойная кислота



[001667] К смеси 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (400 мг, 1,32 ммоль), 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенола (274 мг, 1,20 ммоль) и карбоната цезия (460 мг, 1,41 ммоль) в толуоле (4,2 мл) добавляли йодид меди(I) (89 мг, 0,47 ммоль), и смесь нагревали при 100°C с интенсивным перемешиванием в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем подкисляли с помощью 2 М HCl, фильтровали, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (580 мг, 97%). ESI-MS m/z рассчитано 451,04, обнаружено 452,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 0,78 минуты (цикл 1,5 минуты).

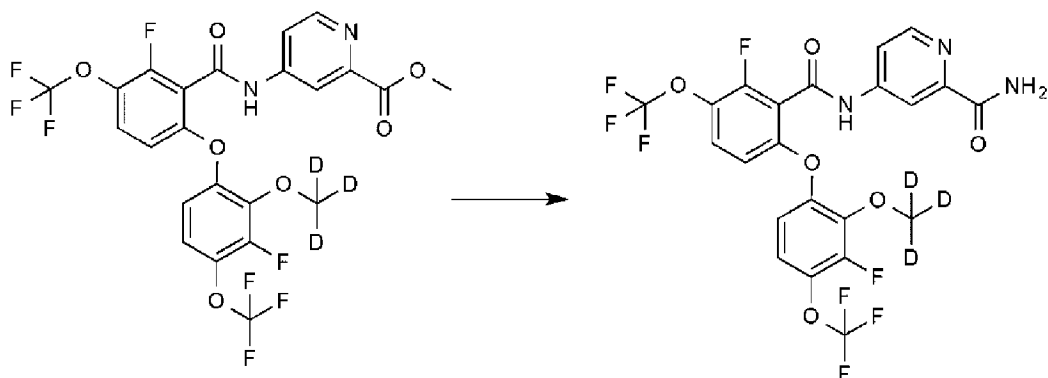
[001668] Стадия 3. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001669] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метокси)бензойной кислоты (500 мг, 1,11 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли DMF (10 мкл, 0,12 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (290 мкл, 3,324 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого воскообразного твердого вещества. Раствор хлорангидрида в DCM (12 мл) добавляли по каплям к раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (HCl соли) (294 мг, 1,56 ммоль) и триэтиламина (925 мкл, 6,64 ммоль) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогрели до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-

(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (160 мг, 25%) в виде белесоватого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 585,09, обнаружено 586,2 (M+1)+; 584,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,05 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,53 (с, 1H), 8,64 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,76-7,66 (м, 1H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,14 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=9,3, 1,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H) ppm.

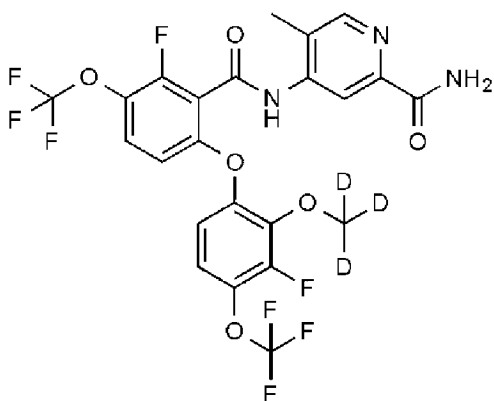
[001670] Стадия 4. 4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (225)



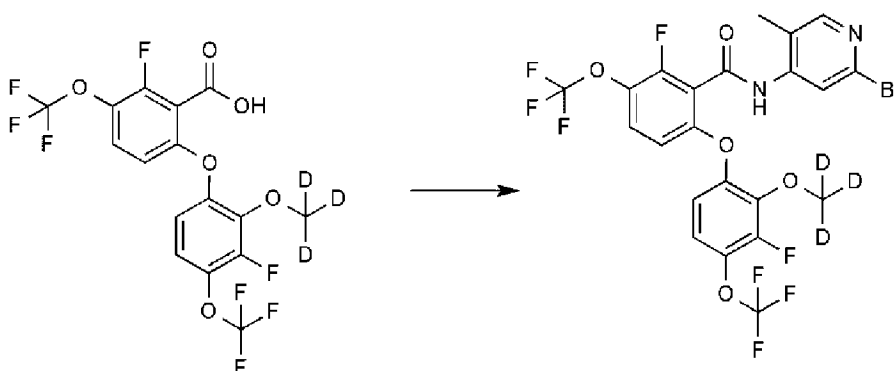
[001671] Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилат (80 мг, 0,14 ммоль) растворяли в аммиаке (3 мл 7 М в метаноле, 21 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (64 мг, 81%). ESI-MS m/z рассчитано 570,09, обнаружено 571,5 (M+1)+; 569,0 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,37 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 10,04 (с, 1H), 8,57-8,45 (м, 2H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,36 (ткв, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,09-6,92 (м, 2H), 6,62 (дд, J=9,2, 1,7 Гц, 1H), 5,19 (д, J=4,6 Гц, 1H) ppm.

Пример 182

4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (231)

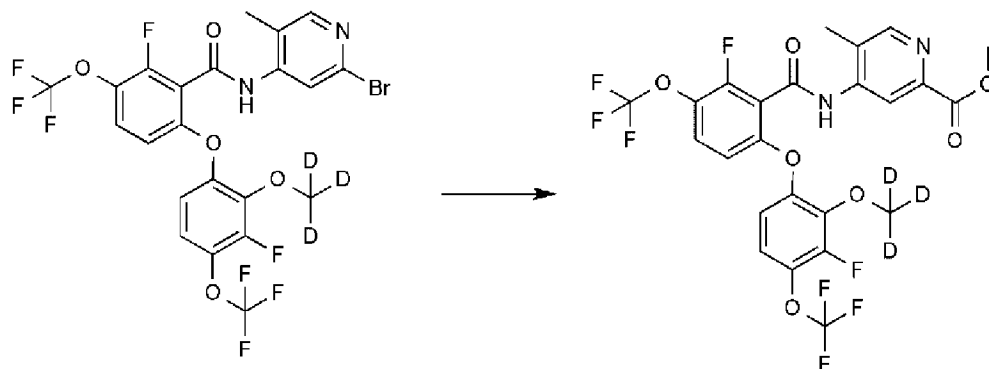


[001672] Стадия 1. N-(2-Бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(три-фторметокси)бензамид



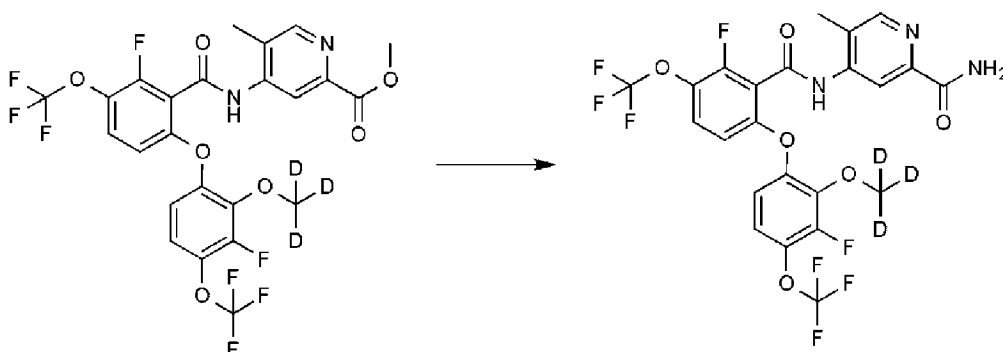
[001673] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метокси)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 181, стадия 2, 580 мг, 1,23 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли DMF (10 мкл, 0,14 ммоль), затем добавляли по каплям оксалилхлорид (340 мкл, 3,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением хлорангирида в виде бледно-желтого воскообразного твердого вещества. Раствор этого хлорангирида в DCM (14 мл) добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (HCl соли) (404 мг, 1,81 ммоль) и триэтиламина (1,07 мл, 7,67 ммоль) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензамида (185 мг, 23%) в виде белесоватого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 619,01, обнаружено 622,1 (M+1)+; 620,1 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,15 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,25 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 1H), 7,38 (ддт, J=9,4, 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=9,3, 1,7 Гц, 1H), 2,19 (д, J=0,7 Гц, 3H) ppm.

[001674] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001675] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)-бензамид (180 мг, 0,29 ммоль) растворяли в метаноле (9 мл) и добавляли триэтиламин (88 мкл, 0,63 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (56 мг, 0,07 ммоль). Через реакционную смесь барботировали монооксид углерода в течение 5 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь герметизировали и нагревали при 75°C в течение 18 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (84 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 599,10, обнаружено 600,2 (M+1)⁺; 598,1 (M-1)⁻; время удерживания (метод F): 1,05 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001676] Стадия 3. 4-[[2-Фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамида (231)

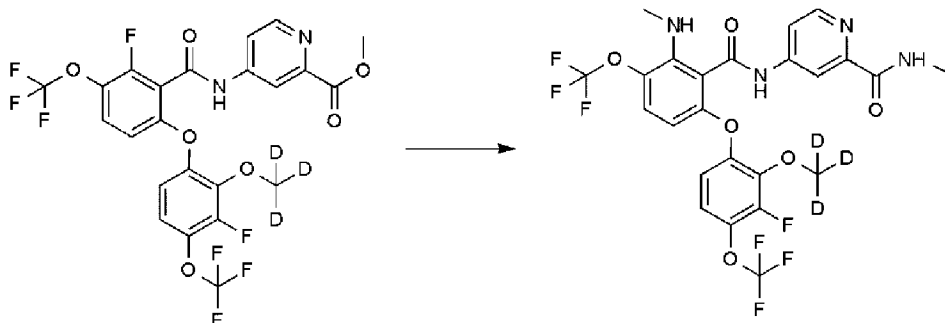


[001677] Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (84 мг, 0,14 ммоль) растворяли в аммиаке (3 мл 7 М в метаноле, 21 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под

вакуумом с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксиамида (55 мг, 65%). ESI-MS m/z рассчитано 584,10, обнаружено 585,2 (M+1)+; 583,0 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,39 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,84 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,77 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 1H), 7,15-6,95 (м, 2H), 6,64-6,51 (м, 1H), 5,89 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 2,32 (с, 3H) ppm.

Пример 183

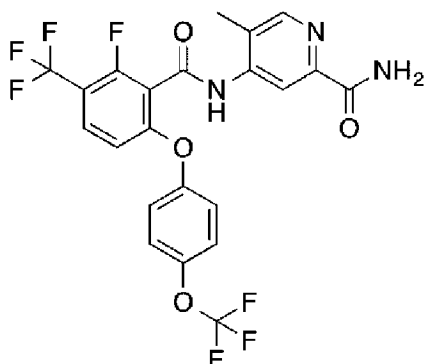
4-[[6-[3-Фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]-2-(метиламино)-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксиамид (230)



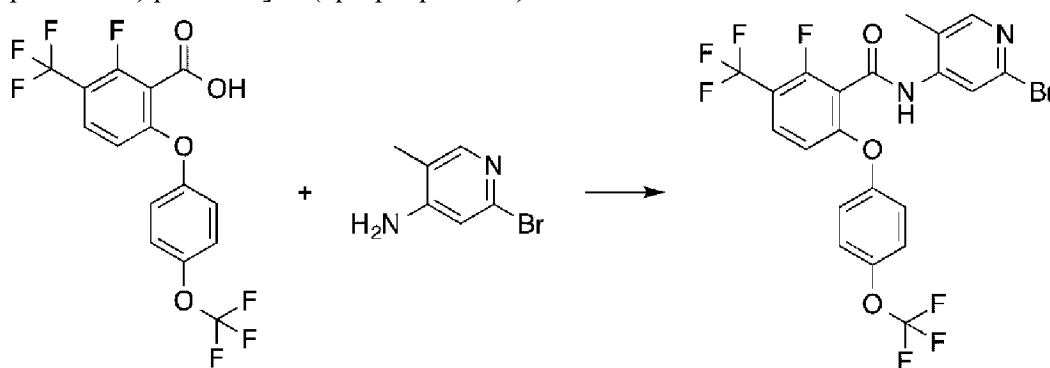
[001678] Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилат (полученный, как описано в примере 181, стадия 3, 20 мг, 0,03 ммоль) растворяли в метанамина (35 мкл 2 М, 0,07 ммоль) и THF (0,5 мл) и перемешивали при 50°C в течение 18 часов затем 40°C в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 4-[[6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-2-(метиламино)-3-(трифторметокси)бензоил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксиамида (6,3 мг, 31%). ESI-MS m/z рассчитано 595,14, обнаружено 596,0 (M+1)+; 594,4 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,47 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,25 (с, 1H), 8,71 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 1H), 7,23 (дкв, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,97 (дд, $J=9,4, 2,2$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,00 (кв, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,81 (дд, $J=6,5, 5,0$ Гц, 6H) ppm.

Пример 184

4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)-бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксиамид (242)

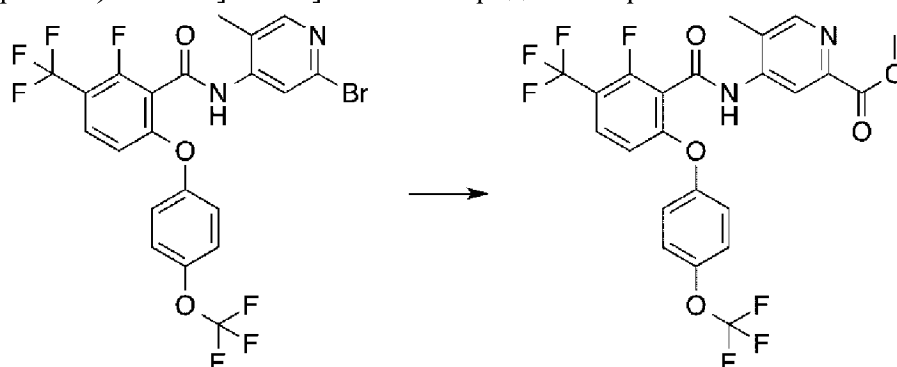


[001679] Стадия 1. N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид



[001680] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 15, стадия 1, 270 мг, 0,70 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DMF (10 мкл, 0,13 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (295 мкл, 3,38 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (4 мл) и добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (237 мг, 1,27 ммоль) и триэтиламина (925 мкл, 6,64 ммоль) в DCM (4 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (100 мг, 26%) в виде прозрачного воскообразного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,90 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07-8,02 (м, 1H), 7,46 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J=0,7$ Гц, 3H) ppm.

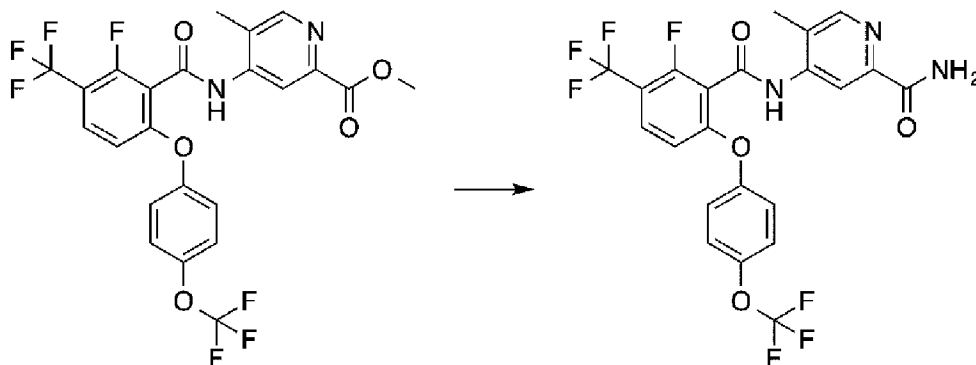
[001681] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001682] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и триэтилаmine (58 мкл, 0,42 ммоль), и добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (42 мг, 0,05 ммоль).

Через реакционную смесь барботировали CO в течение 5 минут при интенсивном перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилата (90 мг, 94%). ESI-MS m/z рассчитано 532,09, обнаружено 533,6 (M+1)+; 531,7 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,97 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001683] Стадия 3. 4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (242)

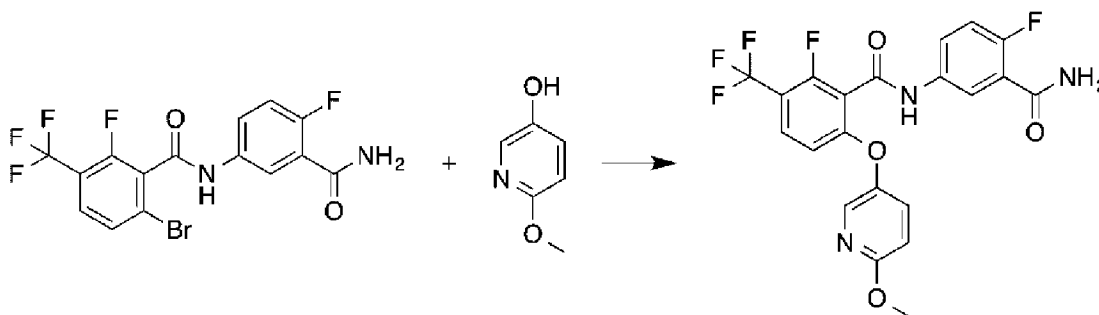


[001684] Метил 4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (90 мг, 0,17 ммоль) растворяли в аммиаке (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением

4-[[2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамида (242, 1,8 мг, 2%). ESI-MS m/z рассчитано 517,09, обнаружено 518,6 (M+1)+; 516,7 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,24 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,61 (с, 1H), 8,47 (д, J=1,2 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,27 (д, J=7,5 Гц, 3H) ppm.

Пример 185

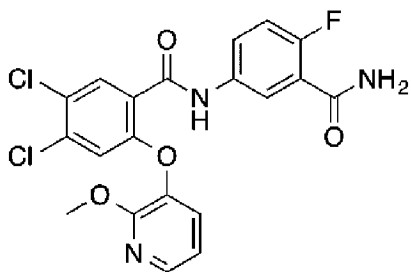
N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[(6-метокси-3-пиридил)окси]-3-(трифторметил)бензамид (56)



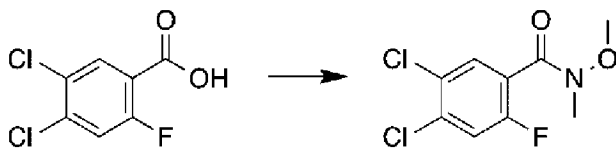
[001685] Через смесь 6-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамида (75 мг, 0,18 ммоль, полученного, как описано в примере 140), карбоната цезия (115 мг, 0,35 ммоль) и 6-метоксипиридин-3-ола (22 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (1,9 мл) барботировали азот. Через 2-3 минуты, добавляли йодид меди (7 мг, 0,04 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[(6-метокси-3-пиридил)окси]-3-(трифторметил)бензамида (6 мг, 7%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,06 (с, 1H), 8,15 (дд, J=3,0, 0,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,87-7,63 (м, 5H), 7,30 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=9,0, 0,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H) ppm.

Пример 186

[001686] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)окси]бензамид (35)

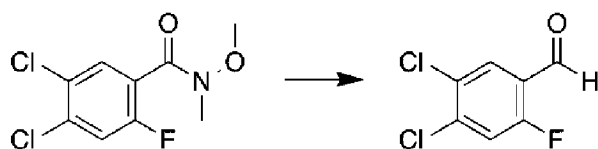


[001687] Стадия 1. 4,5-дихлор-2-фтор-N-метокси-N-метил-бензамид



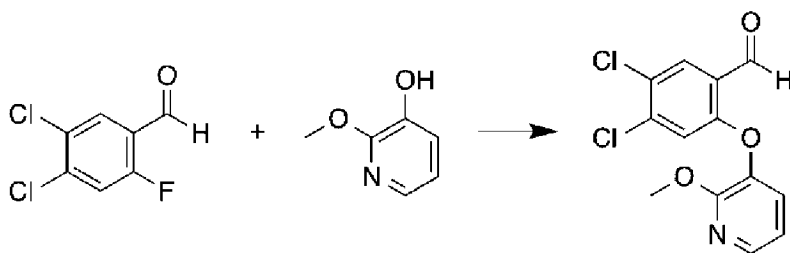
[001688] Смесь 4,5-дихлор-2-фторбензойной кислоты (10 г, 47,9 ммоль), НАТУ (20 г, 52,6 ммоль) и N-метоксиметамин (HCl соли) (4,67 г, 47,9 ммоль) в DMF (150 мл) обрабатывали с помощью N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (16,7 мл, 95,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем разбавляли диэтиловым эфиром и промывали насыщенным 50% водным раствором бикарбоната натрия (x 2) и концентрированным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/гексаны) с получением 4,5-дихлор-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (11,5 г, 96%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 250,99, обнаружено 252,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,54 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,52 (уш.с, 3H), 3,27 (уш.с, 3H) ppm.

[001689] Стадия 2. 4,5-дихлор-2-фторбензальдегид



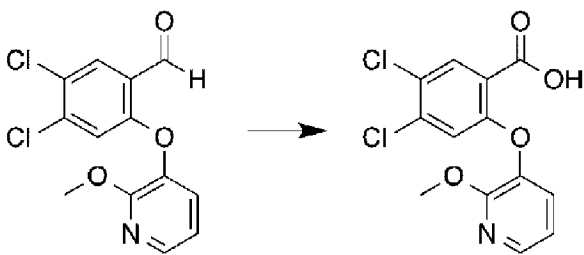
[001690] К перемешиваемому раствору алюмогидрида лития (25 мл 2 М в THF, 50,1 ммоль) в THF (105 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор 4,5-дихлор-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (10,5 г, 41,8 ммоль) в безводном THF (53 мл) в течение 20 минут при поддержании внутренней температуры реакции ниже -65°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем медленно выливали в перемешиваемый водный 1 N раствор HCl (210 мл 1 М, 210 ммоль) со льдом. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, и органический слой промывали 1 N HCl и концентрированным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 4,5-дихлор-2-фторбензальдегида (7,98 г, 99%) в виде белого кремообразного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,11 (д, J=0,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=10,1 Гц, 1H) ppm.

[001691] Стадия 3. 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)-окси]бензальдегид



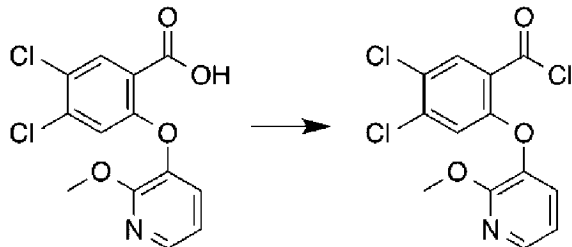
[001692] Смесь 4,5-дихлор-2-фторбензальдегида (502 мг, 2,60 ммоль), 2-метокси-3-пиридин-3-ола (325 мг, 2,60 ммоль) и карбоната цезия (1,02 г, 3,12 ммоль) в DMF (4 мл) нагревали при 75°C в течение 10 минут. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), затем распределяли в воде (50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), и объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетат/гексаны) с получением 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)окси]бензальдегида (650 мг, 84%). ESI-MS m/z рассчитано 297,00, обнаружено 298,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод А): 0,68 минуты (цикл 1 минута). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (с, 1H), 8,12 (дд, J=5,0, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,70 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 3,87 (с, 3H) ppm

[001693] Стадия 4. 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)-окси]бензойная кислота



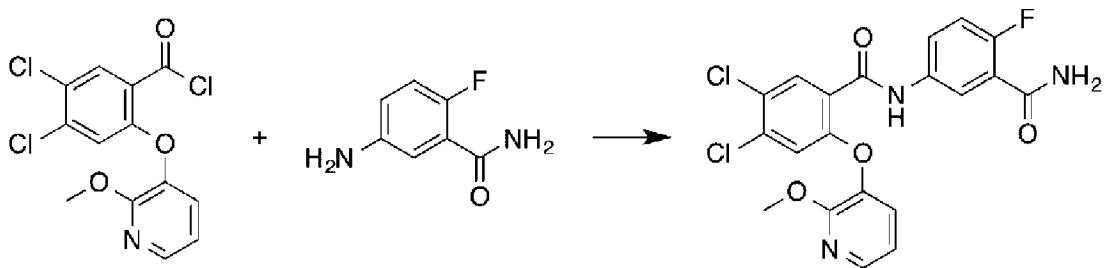
[001694] К суспензии 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)-окси]бензальдегида (775 мг, 2,60 ммоль) в третбутаноле (5 мл), воде (5 мл), ацетонитриле (5 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (940 мг, 7,84 ммоль), 2-метил-2-бутен (1,4 мл, 13 ммоль) и хлорит натрия (710 мг, 7,85 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 N HCl и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом до светло-желтого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в гексане и фильтровали с получением 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)окси]бензойной кислоты (610 мг, 75%). ESI-MS m/z рассчитано 312,99, обнаружено 314,1 (M+)⁺; время удерживания (метод А): 0,59 минуты (цикл 1 минута). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,40 (уш.с, 1H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,38 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,01 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H) ppm.

[001695] Стадия 5. 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)-окси]бензоилхлорид



[001696] К раствору 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)-окси]бензойной кислоты (610 мг, 1,94 ммоль) и DMF (3 мкл, 0,04 ммоль) в DCM (9 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилдихлорид (850 мкл, 9,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом и отгоняли в виде азеотропной смеси с DCM (3×25 мл) с получением 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)окси]бензоилхлорида (640 мг, 99%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

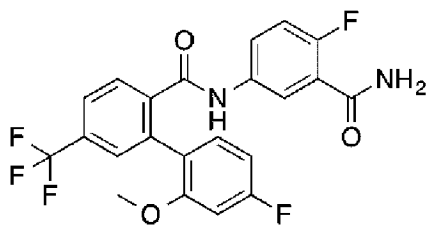
[001697] Стадия 6. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)окси]бензамид (35)



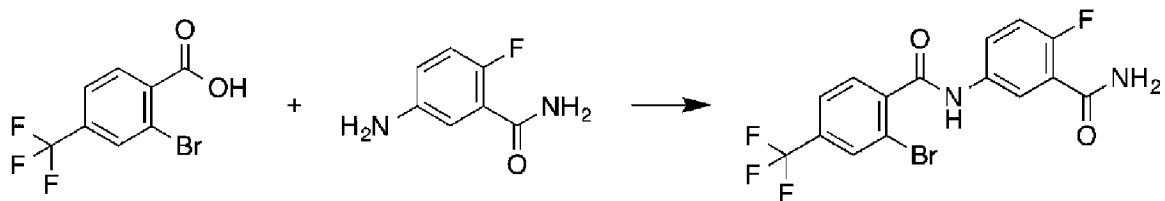
[001698] К раствору 5-амино-2-фторбензамида (23 мг, 0,15 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (78 мкл, 0,45 ммоль) в DCM (500 мкл) при 0°C добавляли по каплям раствор 4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)окси]бензоилхлорида (50 мг, 0,15 ммоль) в DCM (500 мкл). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут, получая густую суспензию. Суспензию фильтровали, и твердое вещество промывали минимальным количеством ацетонитрила. Полученное твердое вещество ресуспендировали в воде с получением белого твердого вещества, которое фильтровали и сушили на воздухе. Твердое вещество промывали гексанами и сушили под вакуумом с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4,5-дихлор-2-[(2-метокси-3-пиридил)-окси]бензамида (30 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 449,03, обнаружено 450,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,59 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (с, 1H), 8,02 (дд, J=4,9, 1,6 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,75 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,52 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=10,2, 8,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H) ppm.

Пример 187

[001699] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(4-фтор-2-метокси-фенил)-4-(трифторметил)бензамид (162)



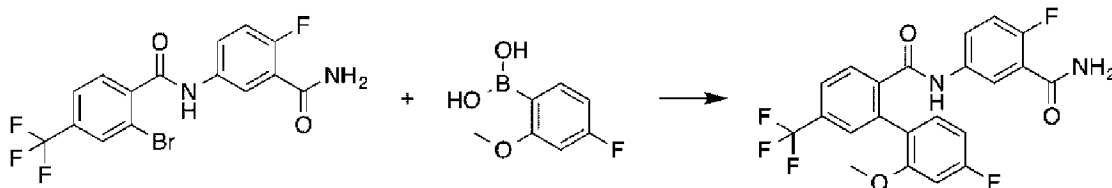
[001700] Стадия 1. 2-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-(трифторметил)бензамид



[001701] Смесь 2-бром-4-(трифторметил)бензойной кислоты (400 мг, 1,49 ммоль), 5-амино-2-фторбензамида (261 мг, 1,69 ммоль), триэтиламина (1,3 мл, 9,33 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида (3 мл 50% масса/объем, 4,71

ммоль) в изопропилацетате (8 мл) нагревали при 100°C в течение недели. Смесь концентрировали под вакуумом и распределяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-(трифторметил)бензамида (620 мг, 103%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 403,98, обнаружено 405,0 (M+1)+; 403,0 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,81 минуты (цикл 1,5 минуты)

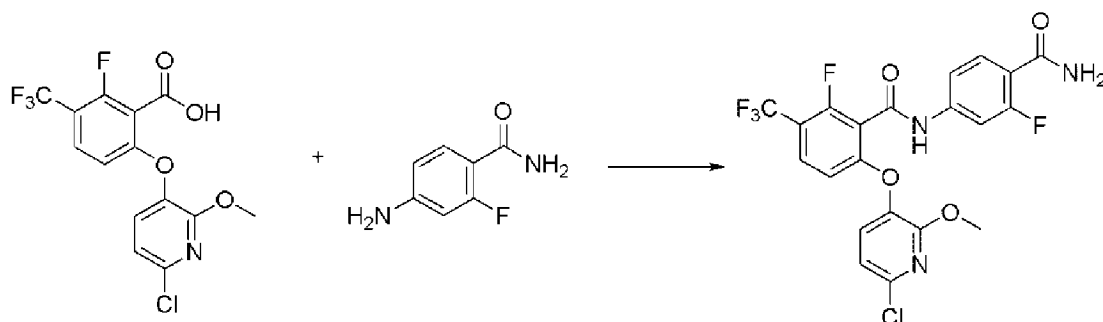
[001702] Стадия 2. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензамид (162)



[001703] Смесь 2-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-(три-фторметил)бензамида (71 мг, 0,18 ммоль), (4-фтор-2-метокси-фенил)бороновой кислоты (50 мг, 0,29 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,03 ммоль) и карбоната натрия (300 мкл 2 М, 0,60 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали в течение 2 часов при 140°C в микроволновой печи. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (0-100% ацетонитрил/0,05% TFA) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(4-фтор-2-метоксифенил)-4-(трифторметил)бензамида (28 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 450,10, обнаружено 451,2 (M+1)+; 449,2 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,05 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,43 (с, 1H), 7,94-7,80 (м, 3H), 7,66 (тт, J=4,5, 2,7 Гц, 4H), 7,36 (дд, J=8,4, 6,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,85 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H) ppm.

Пример 188

[001704] N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (67)

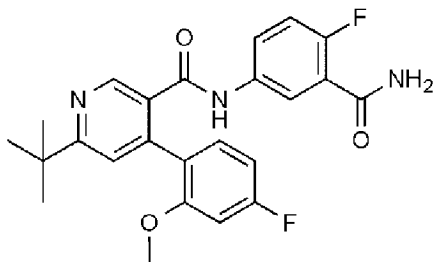


[001705] К смеси 6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (96 мг, 0,26 ммоль, полученной, как описано в примере 128) и НАТУ (111 мг, 0,29 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (102 мкл, 0,58 ммоль) и перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 4-амино-2-фторбензамид (45 мг, 0,29 ммоль), и реакционную смесь

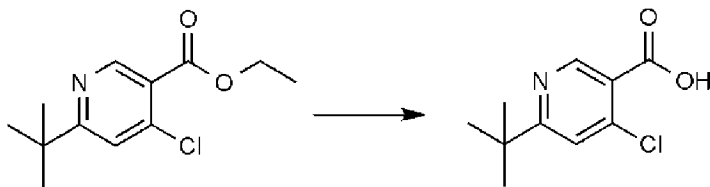
перемешивали при 45°C в течение 16 часов. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-10% метанол/DCM), затем снова очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 mM HCl) с получением N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)-бензамида (5 мг, 3%). ESI-MS m/z рассчитано 501,05, обнаружено 502,0 (M+1)+; время удерживания (метод В): 3,05 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 189

[001706] 6-третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-карбоксамид (199)

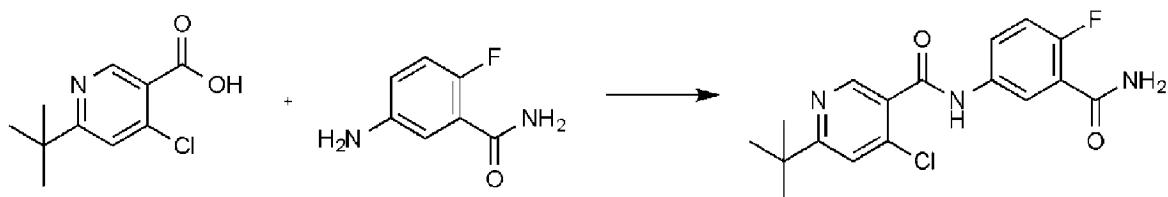


[001707] Стадия 1. 6-третбутил-4-хлорпиридин-3-карбоновая кислота



[001708] Гидроксид лития (3 мл 2 М, 6,0 ммоль) добавляли к раствору этил 6-третбутил-4-хлорпиридин-3-карбоксилата (706 мг, 2,9 ммоль) в смеси THF (8 мл), метанола (2 мл) и воды (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем удаляли органические растворители под вакуумом. Водный остаток подкисляли с помощью 2 М HCl, и смесь экстрагировали с помощью DCM (x 2). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-третбутил-4-хлор-пиридин-3-карбоновой кислоты (625 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 213,06, обнаружено 214,1 (M+1)+; 212,1 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,47 минуты (цикл 1,5 минуты).

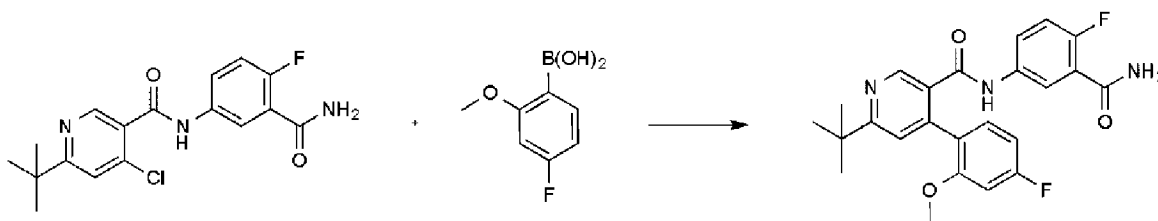
[001709] Стадия 2. 6-третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-хлорпиридин-3-карбоксамид



[001710] 6-Третбутил-4-хлорпиридин-3-карбоновую кислоту (207 мг, 0,97 ммоль), 5-амино-2-фторбензамид (180 мг, 1,17 ммоль), триэтиламин (900 мкл, 6,46 ммоль) и 2,4,6-

трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид (2 мл 50% масса/объем, 3,14 ммоль) в изопропилацетате (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, и органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-хлорпиридин-3-карбоксамид (340 мг, 100%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 349,10, обнаружено 350,2 (M+1)+; 348,2 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,8 минуты (цикл 1,5 минуты).

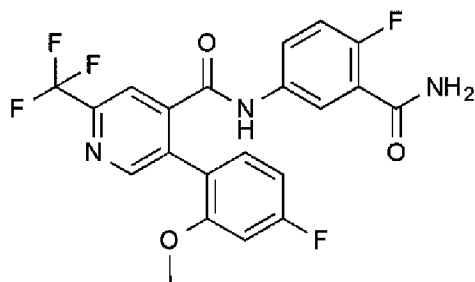
[001711] Стадия 3. 6-третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-карбоксамид (199)



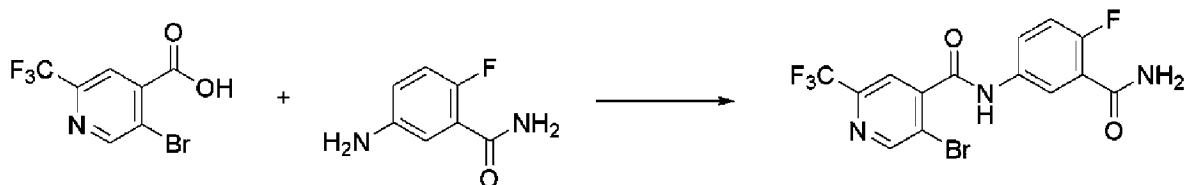
[001712] 6-третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-хлор-пиридин-3-карбоксамид (149 мг, 0,43 ммоль), (4-фтор-2-метокси-фенил)бороновую кислоту (107 мг, 0,63 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (28 мг, 0,02 ммоль), карбонат натрия (650 мкл 2 М, 1,30 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали в течение 1 часа при 140°C в микроволновой печи. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (0-100% ацетонитрил/вода/0,05% TFA), затем очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 6-третбутил-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиридин-3-карбоксамид (24 мг, 13%). ESI-MS m/z рассчитано 439,17, обнаружено 440,3 (M+1)+; 438,3 (M-1)-; время удерживания (метод E): 2,96 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,43 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,90 (дд, J=6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 7,21 (дд, J=10,2, 8,9 Гц, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 1,36 (с, 9H) ppm.

Пример 190

[001713] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-(4-фтор-2-метокси-фенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (200)

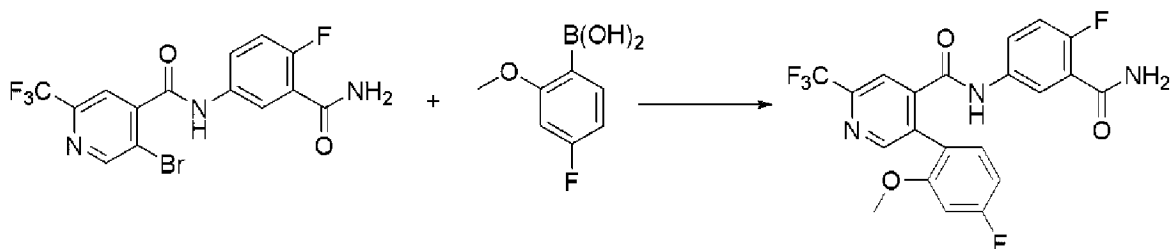


[001714] Стадия 1. 5-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид



[001715] 5-Бром-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоновую кислоту (107 мг, 0,40 ммоль), 5-амино-2-фторбензамид (71 мг, 0,46 ммоль), триэтиламин (350 мкл, 2,51 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (800 мкл 50% масса/объем, 1,26 ммоль) в изопропилацетате (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между DCM и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, и органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 5-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (161 мг, 100%) в виде бесцветного масла. ESI-MS m/z рассчитано 404,97, обнаружено 408,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод F): 0,74 минуты (цикл 1,5 минуты).

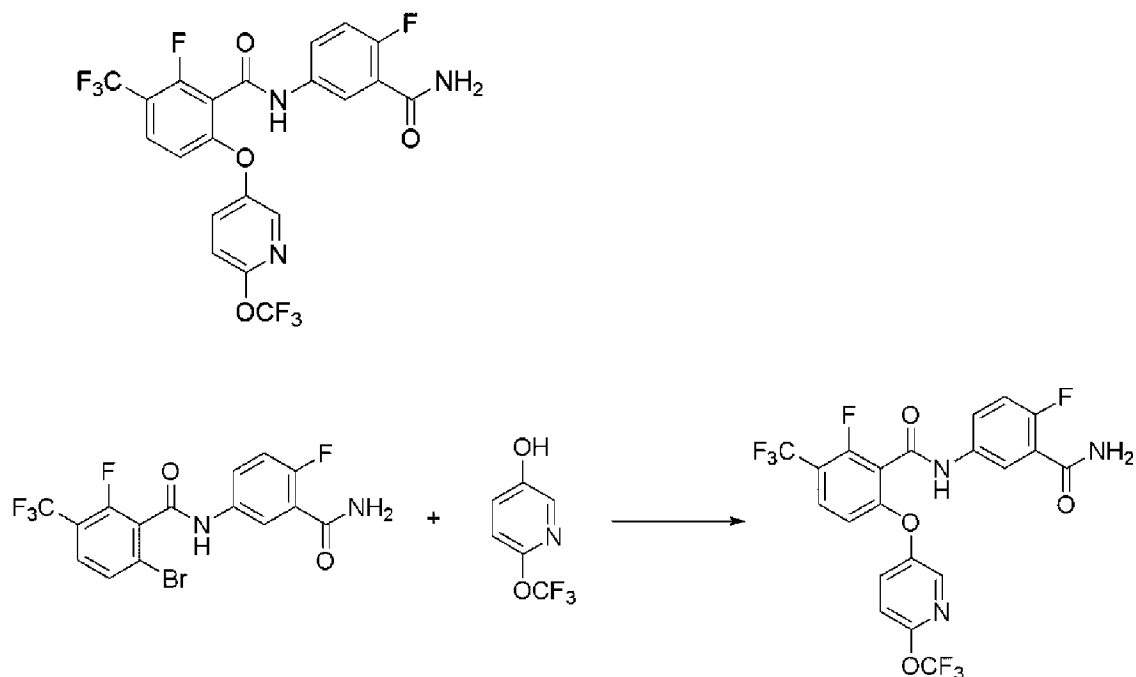
[001716] Стадия 2. N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (200)



[001717] 5-Бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-(трифтор-метил)пиридин-4-карбоксамид (161 мг, 0,40 ммоль), (4-фтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (106 мг, 0,62 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (28 мг, 0,02 ммоль) и карбонат натрия (600 мкл 2 М раствор в воде, 1,20 ммоль) смешивали в диоксане (4 мл), и смесь нагревали в течение 2 часов при $140^\circ C$ в микроволновой печи. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (0-100% ацетонитрил/вода/0,05% TFA) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (трифторуксусной кислоты (0,16)) (41 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 451,10, обнаружено 452,2 ($M+1$)+; 450,2 ($M-1$)-; время удерживания (метод E): 2,78 минуты (цикл 5 минут). 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,66 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,14 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=6,5, 2,8$ Гц, 1H), 7,75-7,59 (м, 3H), 7,46 (дд, $J=8,4, 6,7$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=10,1, 8,9$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=11,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,92 (тд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 3,61 (с, 3H) ppm.

Пример 191

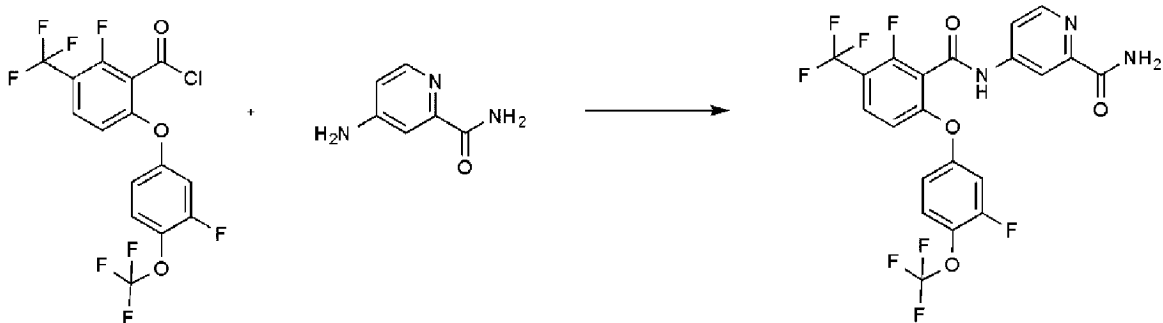
[001718] N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[[6-(трифтор-метокси)-3-пиридил]окси]-3-(трифторметил)бензамид (69)



[001719] 6-Бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(три-фторметил)бензамид (150 мг, 0,35 ммоль, полученный, как описано в примере 140), карбонат цезия (231 мг, 0,71 ммоль) и 6-(трифторметокси)пиридин-3-ол (74,69 мг, 0,35 ммоль) смешивали в дегазированном толуоле (1,5 мл). К этой смеси затем добавляли йодид меди (14 мг, 0,07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой промывали концентрированным солевым раствором и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с гексаном и фильтровали с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[[6-(трифторметокси)-3-пиридил]окси]-3-(трифторметил)бензамида (44 мг, 23%). ESI-MS m/z рассчитано 521,06, обнаружено 522,1 ($M+1$); время удерживания (метод В): 1,69 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,08 (с, 1H), 8,34 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,97-7,80 (м, 3H), 7,80-7,63 (м, 3H), 7,44 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=10,1, 9,0$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=8,8$ Гц, 1H) ppm.

Пример 192

[001720] 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (57)

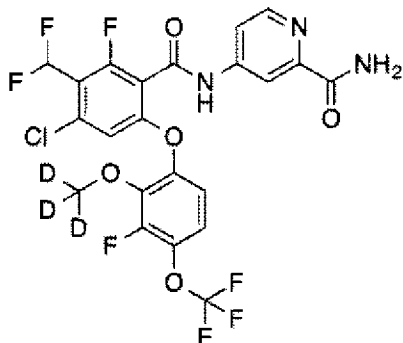


[001721] 4-Аминопиридин-2-карбоксамид (98 мг, 0,71 ммоль), DMAP (17 мг, 0,14 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (276 мг, 373 мкл, 2,14 ммоль) в DCM (3 мл)

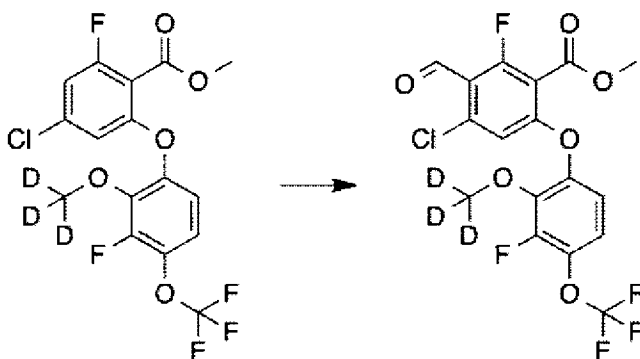
охлаждали до 0°C и добавляли по каплям раствор 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоилхлорида (300 мг, 0,71 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат/гексаны) с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (28 мг, 7%). ESI-MS m/z рассчитано 521,06, обнаружено 522,1 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,81 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,94 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 7,51 (дд, J=11,1, 2,8 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J=9,1, 2,9, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,9 Гц, 1H) ppm.

Пример 193

4-[[4-Хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (234)



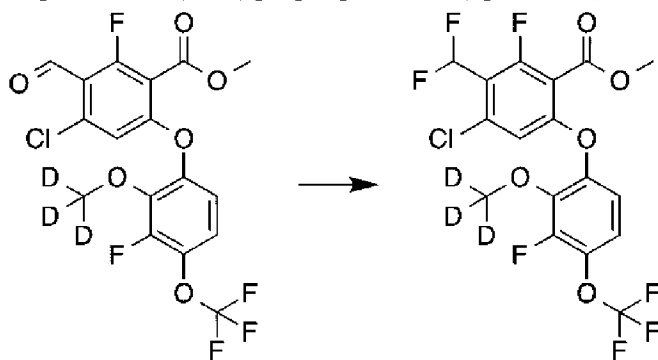
[001722] Стадия 1. Метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-формилбензоат



[001723] LDA (4,8 мл 2 М, 9,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (полученного, как описано в примере 177, стадия 2, 3,49 г, 8,41 ммоль) в THF (40 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем добавляли по каплям DMF (34 мл, 439 ммоль) в течение 15 минут, и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакцию останавливали путем добавления воды, и экстрагировали этилацетатом (x 3). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-хлор-2-

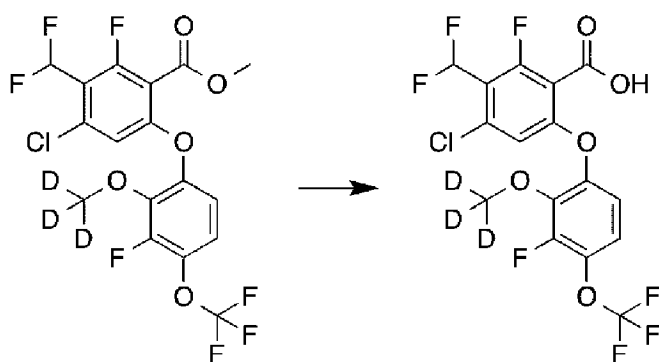
фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-формилбензоата (3,92 г, 105%), который использовали на следующей стадии без очистки. ESI-MS m/z рассчитано 443,03, обнаружено 442,1 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,08 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001724] Стадия 2. Метил 4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоат



[001725] Deoxofluor (11,2 г, 50,7 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли к раствору метил 4-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-формилбензоата (3,73 г, 8,40 ммоль) в DCM (25 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали путем выливания реакционной смеси на насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 х). Объединенные органические экстракты промывали водой, затем концентрированным солевым раствором, и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (3,96 г, 101%) в виде оранжевого масла, который использовали на следующей стадии без очистки.

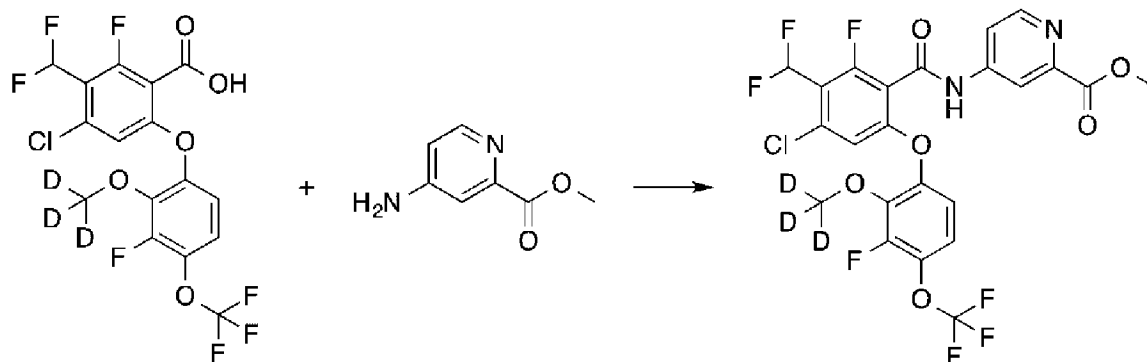
[001726] Стадия 3. 4-Хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001727] К раствору метил 4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоата (3,9 г, 8,37 ммоль) в THF (90 мл) добавляли NaOH (40 мл 2 М, 80 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью 2 М

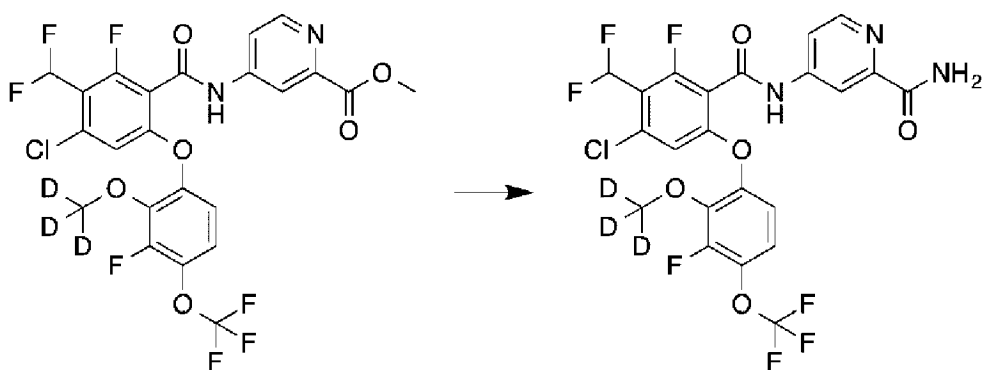
HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (x 3), и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (4,02 г, 106%) в виде оранжевого масла, которую использовали на следующей стадии без очистки.

[001728] Стадия 4. Метил 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001729] К охлаждаемому льдом раствору 4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (500 мг, 1,11 ммоль) в DCM (17 мл) добавляли DMF (24 мкл, 0,31 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (303 мкл, 3,47 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида. Раствор хлорангидрида в DCM (17 мл) затем добавляли по каплям к охлаждаемому льдом раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (208 мг, 1,37 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,3 мл, 7,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток распределяли между 2 N водным раствором NaOH и этилацетатом. Органический слой промывали 1 M лимонной кислотой, затем концентрированным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (40 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 585,06, обнаружено 586,7 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 0,98 минуты (цикл 1,5 минуты)

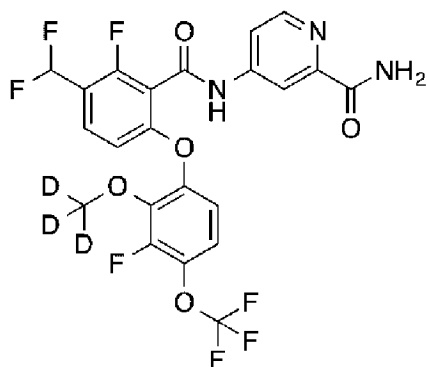
[001730] Стадия 5. 4-[[4-Хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (234)



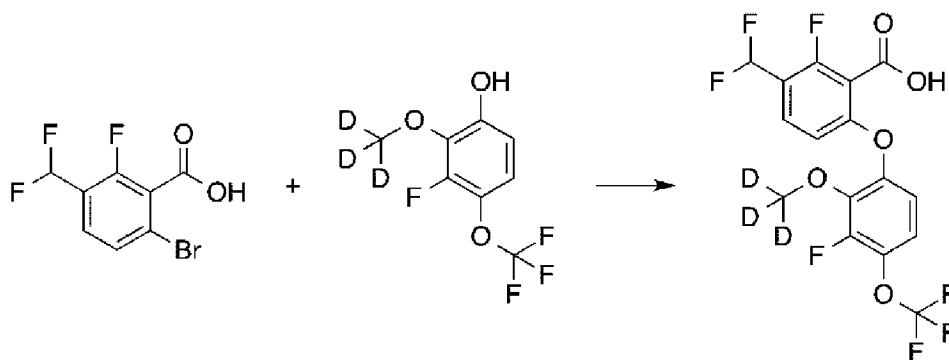
[001731] Раствор метил 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) и 7 М аммиака в метаноле (2,5 мл 7 М, 17,5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[4-хлор-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (234, 9 мг, 23%). ESI-MS m/z рассчитано 570,06, обнаружено 571,7 ($M+1$)+; время удерживания (метод E): 3,34 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,45 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (т, $J=53$ Гц, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,20 (дд, $J=9,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,13 (м, 1H) ppm.

Пример 194

4-[[3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (235)

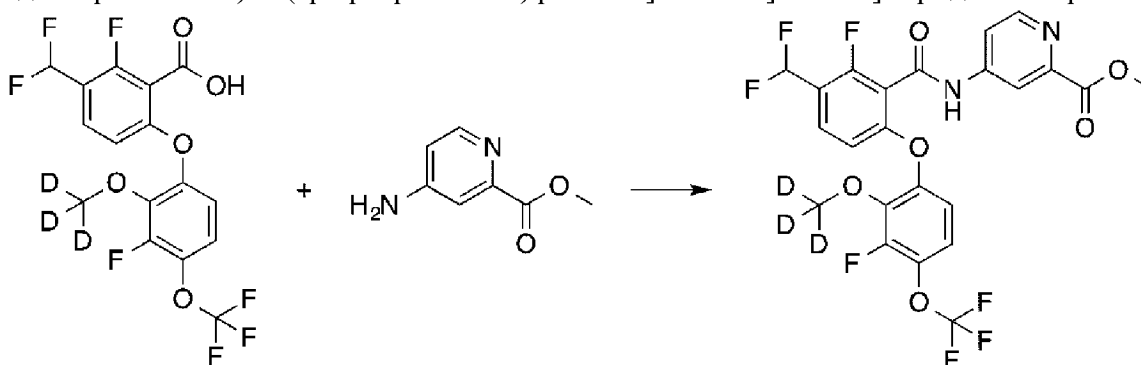


[001732] Стадия 1. 3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси) фенокси]бензойная кислота



[001733] Суспензию 6-бром-3-(дифторметил)-2-фторбензойной кислоты (полученной, как описано в примере 75, стадия 2, 1 г, 3,7 ммоль), 3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенола (полученного, как описано в примере 169, стадия 2, 941 мг, 4,11 ммоль) и карбоната цезия (2,7 г, 8,29 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали до 100°C, и затем добавляли йодид меди(I) (145 мг, 0,76 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов. Охлажденную реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем разбавляли этилацетатом и водой, затем подкисляли до pH 2 с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), концентрированным соевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)феноксифенокси]бензойной кислоты (1,48 г, 95%) в виде коричневого смолистого твердого вещества, которую использовали на следующей стадии без очистки. ESI-MS m/z рассчитано 417,05, обнаружено 416,7 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,61 минуты (цикл 5 минут). Время удерживания: 0,61 минут (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,90 (с, 1H), 7,71-7,62 (м, 1H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,32-7,14 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H) ppm.

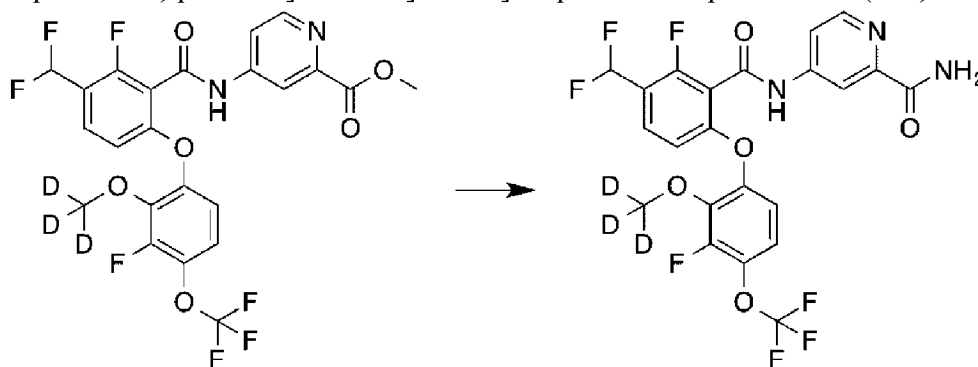
[001734] Стадия 2. Метил 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)феноксифенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат



[001735] К охлаждаемому льдом раствору 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)феноксифенокси]-бензойной кислоты (300 мг, 0,72 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (9,3 мкл, 0,12 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (295 мкл, 3,38 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого

масла. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям к раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (HCl соли) (290 мг, 1,54 ммоль) и TEA (950 мкл, 6,82 ммоль) в DCM (5 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением метил 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилата (380 мг, 96%) в виде коричневого масла, который использовали на следующей стадии без очистки. ESI-MS m/z рассчитано 551,10, обнаружено 552,3 (M+1)+; время удерживания (метод F): 0,93 минуты (цикл 1,5 минуты).

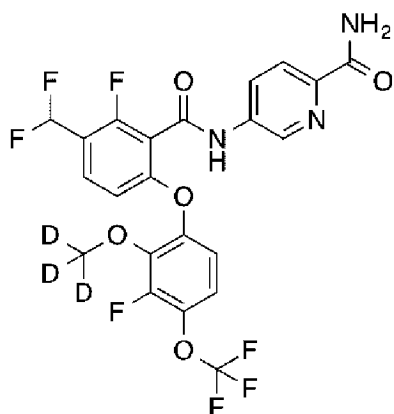
[001736] Стадия 3. 4-[[3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (235)



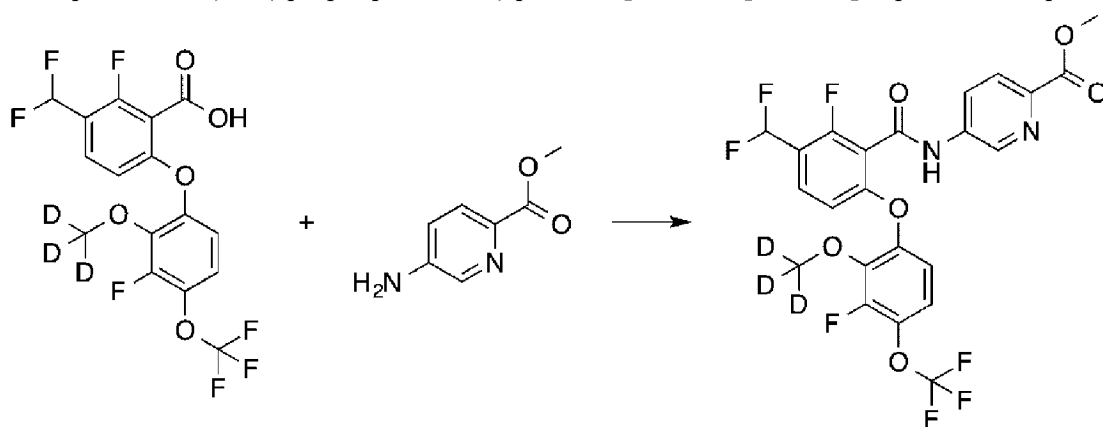
[001737] Метил 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксилат (380 мг, 0,69 ммоль) растворяли в 7 М аммиака в метаноле (5 мл 7 М, 35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (235, 74 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 536,10, обнаружено 537,7 (M+1)+; 535,8 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,18 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,44 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,20-7,10 (м, 1H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H) ppm.

Пример 195

5-[[3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (236)

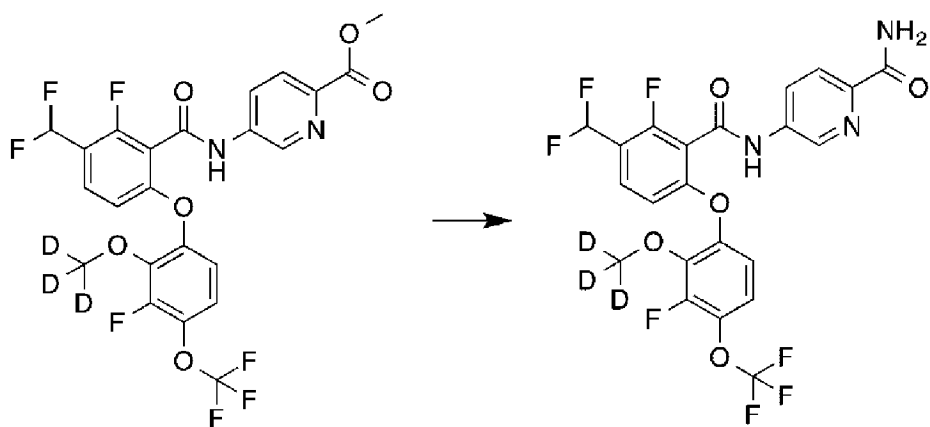


[001738] Стадия 1. Метил 5-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилат



[001739] К охлаждаемому льдом раствору 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 194, стадия 1, 300 мг, 0,72 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (9,3 мкл, 0,12 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (295 мкл, 3,38 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям к раствору метил 5-аминопиридин-2-карбоксилата (HCl соли) (290 мг, 1,54 ммоль) и TEA (950 мкл, 6,82 ммоль) в DCM (5 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением метил 5-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилата (500 мг, 63%) в виде коричневого масла, который использовали на следующей стадии без очистки. ESI-MS m/z рассчитано 551,10, обнаружено 552,8 (M+1)+; время удерживания (метод F): 0,95 минуты (цикл 1,5 минуты).

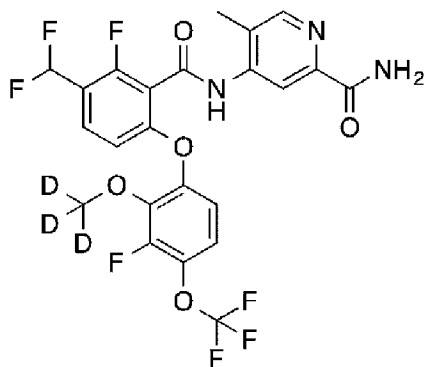
[001740] Стадия 2. 5-[[3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид (236)



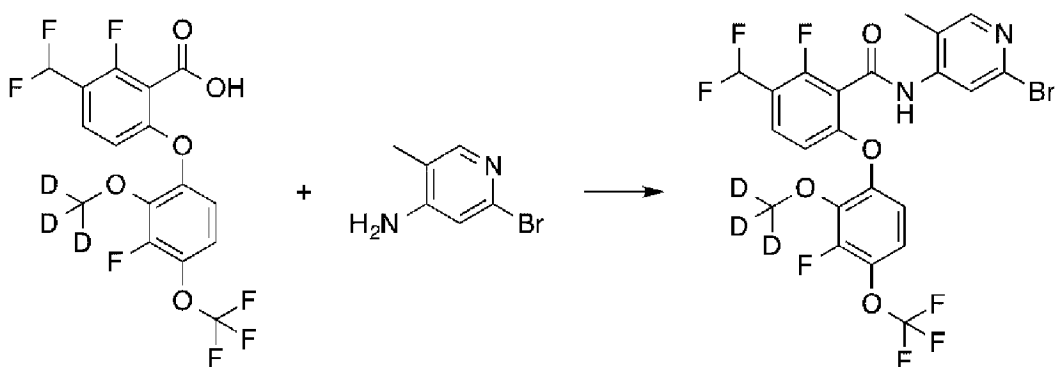
[001741] Метил 5-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (380 мг, 0,3446 ммоль) растворяли в 7 М аммиака в метаноле (6 мл 7 М, 42 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 5-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (236, 63 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 536,10, обнаружено 537,7 (M+1)+; 535,7 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,12 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,32 (с, 1H), 8,80 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,15-7,00 (м, 2H), 6,84 (т, $J=54,8$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J=4,2$ Гц, 1H) ppm.

Пример 196

4-[[3-(Дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (237)

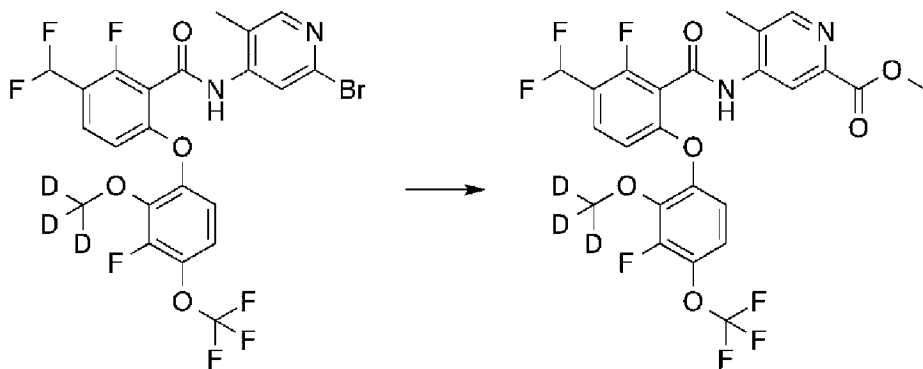


[001742] Стадия 1. N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-(дифтор-метил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензамид



[001743] К охлаждаемому льдом раствору 3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 194, стадия 1, 300 мг, 0,72 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (9,3 мкл, 0,12 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (295 мкл, 3,382 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангирида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (HCl соли) (290 мг, 1,30 ммоль) и триэтиламина (950 мкл, 6,82 ммоль) в DCM (5 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем очищали колоночной хроматографией (этилацетат/гептан) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензамида (100 мг, 24%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 585,02, обнаружено 588,7 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 1,07 минуты (цикл 1,5 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,45 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 7,54 (ддт, J=8,6, 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,04 (ддкв, J=8,8, 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,85-6,66 (м, 1H), 6,57 (дд, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 2,09 (д, J=0,8 Гц, 3H) ppm.

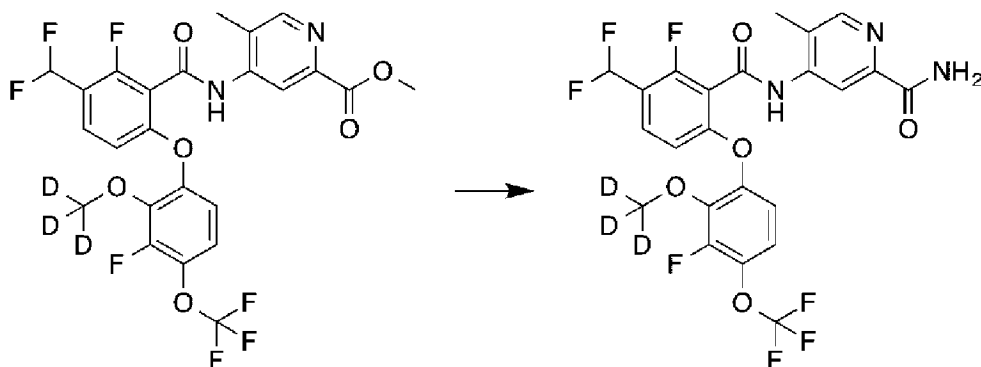
[001744] Стадия 2. Метил 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001745] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и

добавляли триэтиламин (55 мкл, 0,39 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (40 мг, 0,049 ммоль). Через реакционную смесь барботировали СО в течение 5 минут при интенсивном перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (90 мг, 93%), который использовали на следующей стадии без очистки. ESI-MS m/z рассчитано 565,12, обнаружено 566,7 (M+1)+; 564,7 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,95 минуты (цикл 1,5 минуты).

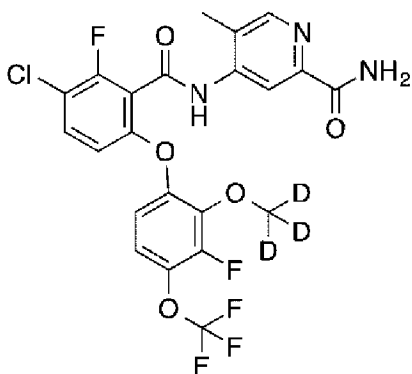
[001746] Стадия 3. 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (237)



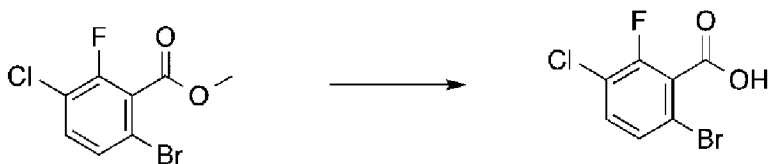
[001747] Метил 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (90 мг, 0,16 ммоль) растворяли в 7 М аммиака в метаноле (5 мл 7 М, 35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, затем при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[3-(дифторметил)-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамида (237, 9 мг, 9%). ESI-MS m/z рассчитано 550,12, обнаружено 551,1 (M+1)+; 549,0 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,21 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 8,46 (д, J=13,4 Гц, 2H), 8,05 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,18 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H) ppm.

Пример 197

4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксамид (240)

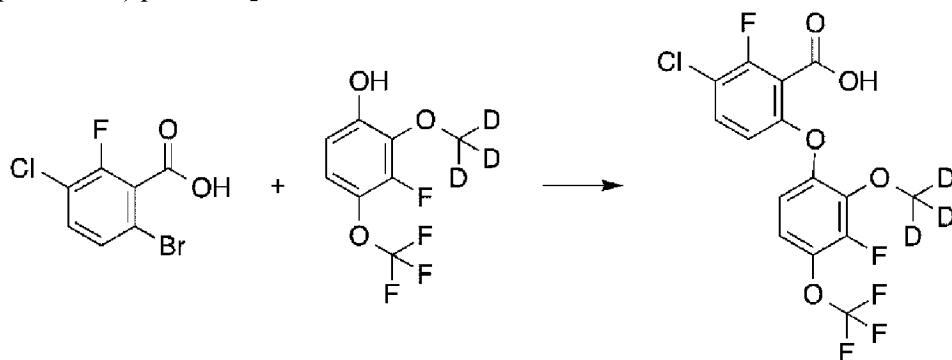


[001748] Стадия 1. 6-Бром-3-хлор-2-фторбензойная кислота



[001749] К раствору метил 6-бром-3-хлор-2-фторбензоата (500 мг, 1,87 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид лития (5 мл 2 М, 10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (x 3), и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (470 мг, 99%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,38 (с, 1H), 7,71-7,56 (м, 2H) ppm.

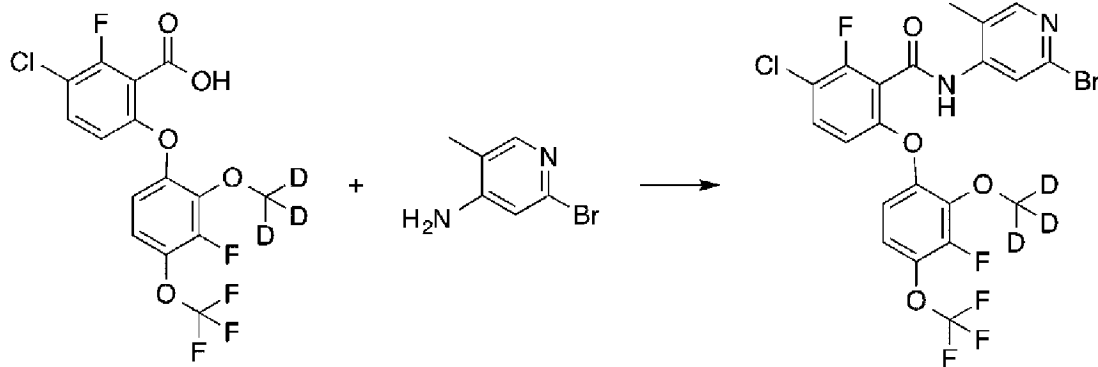
[001750] Стадия 2. 3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001751] Суспензию 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (245 мг, 0,97 ммоль), 3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенола (235 мг, 1,03 ммоль) и карбоната цезия (670 мг, 2,06 ммоль) в толуоле (5 мл) нагревали до 100°C, затем добавляли йодид меди(I) (36 мг, 0,19 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем подкисляли до pH 2 с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (2×100 мл), концентрированным соевым раствором

(100 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)-фенокси]бензойной кислоты (335 мг, 86%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (дд, $J=9,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,06 (ддкв, $J=9,0, 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J=9,0, 1,6$ Гц, 1H) ppm.

[001752] Стадия 3. N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-бензамид



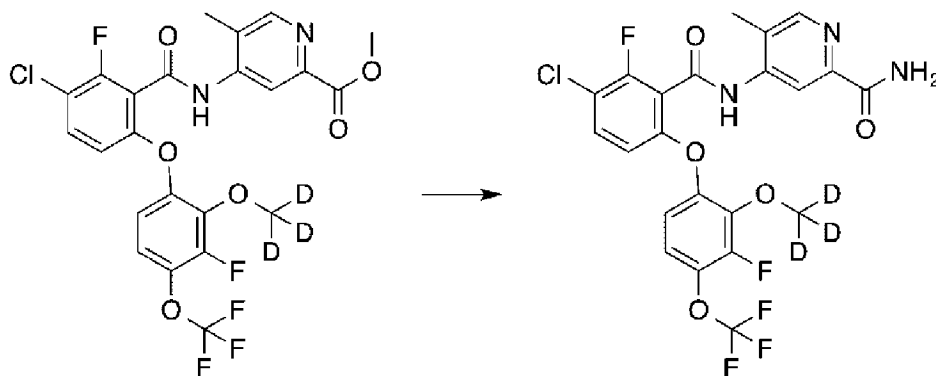
[001753] К охлаждаемому льдом раствору 3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (335 мг, 0,83 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли DMF (11 мкл, 0,14 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (350 мкл, 4,01 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (6 мл) и добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (HCl соли) (336 мг, 1,50 ммоль) и TEA (1,1 мл, 7,9 ммоль) в DCM (6 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогрели до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензамида (100 мг, 21%) в виде коричневого воскообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 568,99, обнаружено 572,5 ($M+1$); 570,5 ($M-1$); время удерживания (метод F): 1,05 минуты (цикл 1,5 минуты). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (с, 1H), 8,08 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 7,35 (дд, $J=9,0, 7,9$ Гц, 1H), 7,02 (ддд, $J=9,0, 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=9,2, 2,2$ Гц, 1H), 6,48 (ддд, $J=9,0, 3,4, 1,6$ Гц, 1H), 2,09 (д, $J=0,7$ Гц, 3H) ppm.

[001754] Стадия 4. Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат

[001755] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли триэтиламин (40 мг, 0,39 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (40 мг, 0,049 ммоль). Через реакционную смесь барботировали CO в течение 5 минут при интенсивном

перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с получением метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (95 мг, 99%). ESI-MS m/z рассчитано 549,08, обнаружено 550,7 (M+1)+; 548,7 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,96 минуты (цикл 1,5 минуты).

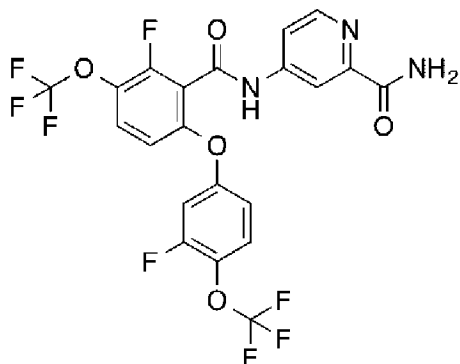
[001756] Стадия 5. 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(три-дейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (240).



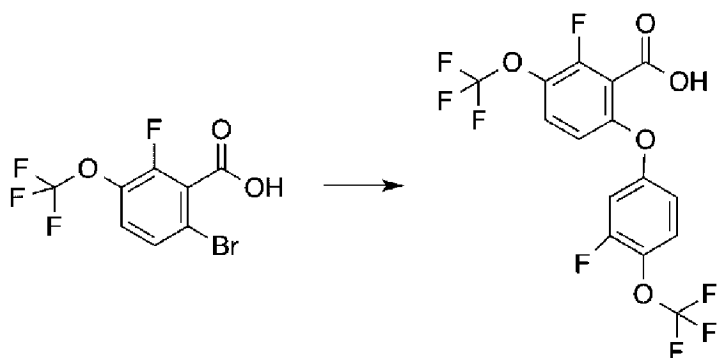
[001757] Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтеро-метокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилат (95 мг, 0,17 ммоль) растворяли в аммиаке (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут, затем при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-2-(тридейтерометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамида (240, 5 мг, 5%). ESI-MS m/z рассчитано 534,08, обнаружено 534,9 (M+1)+; 533,2 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,21 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,56 (с, 1H), 8,45 (д, $J=16,6$ Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,70 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,36 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=9,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=9,0, 1,4$ Гц, 1H), 2,28 (с, 3H) ppm.

Пример 198

4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифтор-метокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (241)

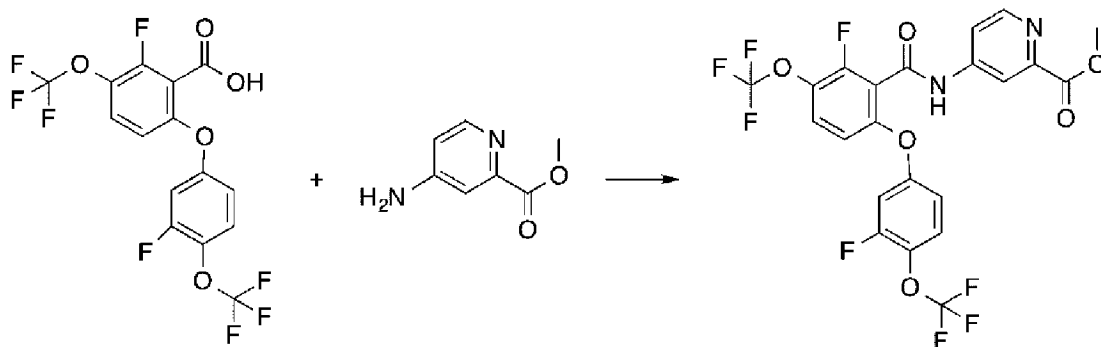


[001758] Стадия 1. 2-Фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензойная кислота.



[001759] Суспензию 6-бром-2-фтор-3-(трифторметокси)-бензойной кислоты (400 мг, 1,32 ммоль), 3-фтор-4-(трифторметокси)фенола (287 мг, 1,46 ммоль) и карбоната цезия (950 мг, 2,92 ммоль) в толуоле (8 мл) нагревали до 100°C, затем добавляли йодид меди(I) (53 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение недели. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем подкисляли до pH 2 с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (2×100 мл), концентрированным солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (500 мг, 91%) в виде коричневого смолистого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 418,01, обнаружено 419,0 (M+1)⁺; время удерживания (метод F): 0,63 минуты (цикл 1,5 минуты).

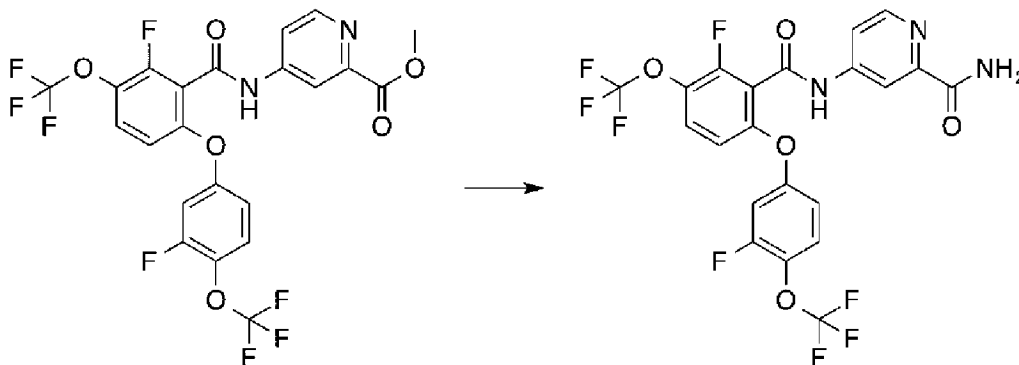
[001760] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[001761] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензойной кислоты (500 мг, 1,20 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (16 мкл, 0,21 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (500 мкл, 5,73 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде желтого масла. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям к раствору метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (330 мг, 2,17 ммоль) и триэтиламина (1,6 мл, 11,5 ммоль) в DCM (5 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под

вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксилата (55 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 552,06, обнаружено 553,6 (M+1)+; 551,7 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,98 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (с, 1H), 8,56 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=5,8, 2,1$ Гц, 1H), 7,27 (дддт, $J=28,5, 9,5, 8,5, 1,1$ Гц, 2H), 6,93-6,74 (м, 2H), 6,71 (дд, $J=9,2, 1,8$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H) ppm.

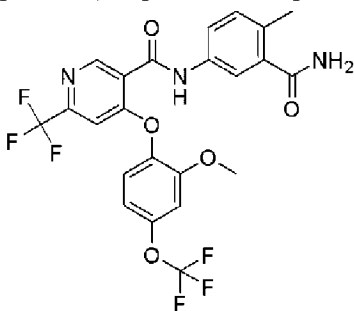
[001762] Стадия 3. 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (241)



[001763] Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксилат (40 мг, 0,07 ммоль) растворяли в аммиаке (3 мл 7 М в метаноле, 21 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/вода/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамида (241, 8,1 мг, 20%). ESI-MS m/z рассчитано 537,06, обнаружено 538,6 (M+1)+; 536,7 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,35 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,41 (с, 1H), 8,55 (дд, $J=5,4, 0,6$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J=2,2, 0,6$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,82-7,72 (м, 2H), 7,69-7,57 (м, 2H), 7,41 (дд, $J=11,2, 2,9$ Гц, 1H), 7,09 (тт, $J=9,0, 2,3$ Гц, 2H) ppm.

Пример 199

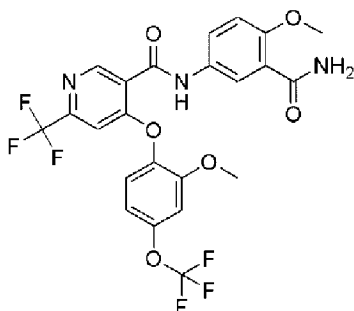
N-(3-карбамоил-4-метил-фенил)-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (238)



[001764] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 71, за исключением того, что использовали 5-амино-2-метилбензамид на стадии образования амида (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 38 мг (60%). ESI-MS m/z рассчитано 529,11, обнаружено 530,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,23 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,66 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,70 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,30 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,10 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,31 (с, 3H) ppm.

Пример 200

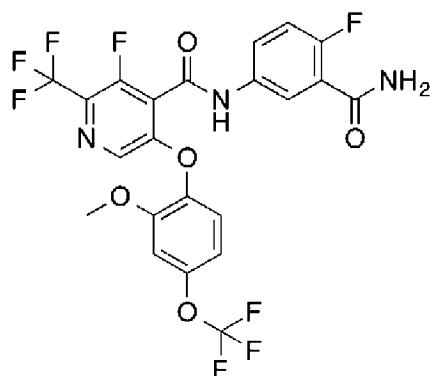
N-(3-карбамоил-4-метоксифенил)-4-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамид (239)



[001765] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 71, за исключением того, что использовали 5-амино-2-метоксибензамид на стадии образования амида (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 34 мг (49%). ESI-MS m/z рассчитано 545,10, обнаружено 546,2 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,24 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,62 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,11 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,09 (ддд, $J=8,8, 2,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (с, 3H) ppm.

Пример 201

N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифтор-метокси)фенокси]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид (45)

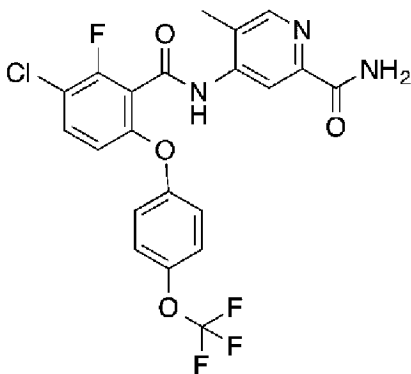


[001766] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 12, за исключением того, что использовали 5-амино-2-фторбензамид на стадии амидного

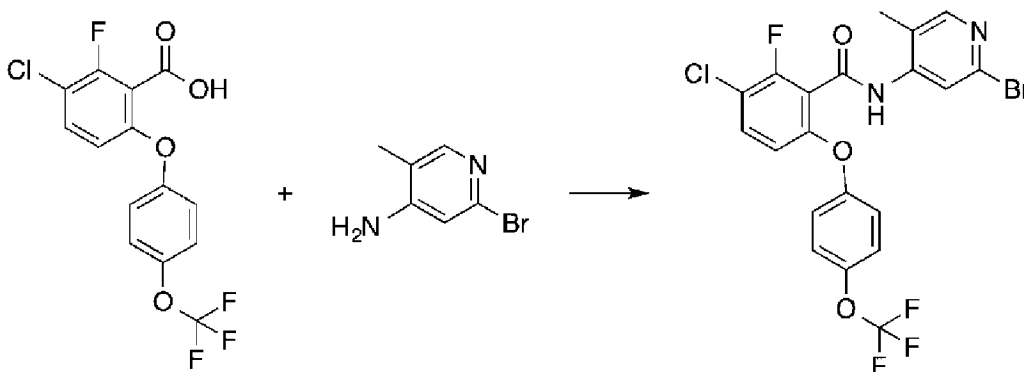
сочетания (стадия 4). Выход требуемого продукта после очистки составлял 40 мг (26%). ESI-MS m/z рассчитано 551,07, обнаружено 552,1 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,77 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,94 (дд, $J=6,3, 2,8$ Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 3H), 7,40 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=9,9, 9,1$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 3,80 (с, 3H) ppm.

Пример 202

4-[[3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (244)



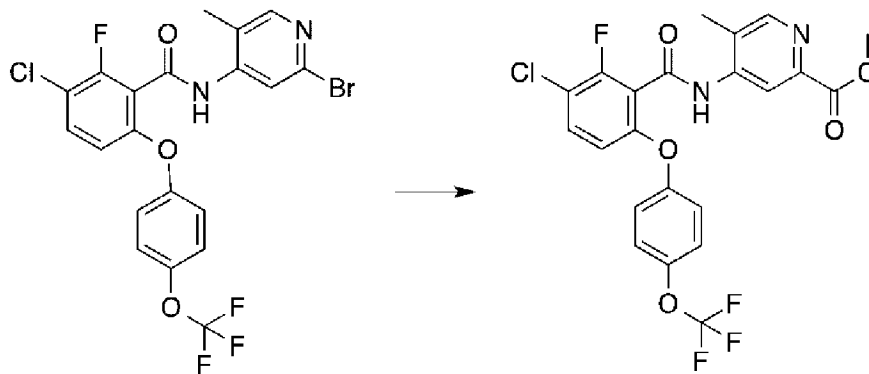
[001767] Стадия 1. N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид



[001768] К охлаждаемому льдом раствору 3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 82, стадия 2, 300 мг, 0,86 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (12 мкл, 0,15 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (360 мкл, 4,13 ммоль), и смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангирида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (HCl соли) (345 мг, 1,54 ммоль) и TEA (1,1 мл, 7,9 ммоль) в DCM (5 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением коричневого подвижного масла, которое очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением коричневого смолистого твердого вещества. Продукт повторно очищали хроматографией на силикагеле (DCM/метанол) с получением N-(2-бром-5-метил-4-

пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)-фенокси]бензамида (60 мг, 14%). ESI-MS m/z рассчитано 517,96, обнаружено 521,5 (M+1)+; 519,5 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,07 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (с, 1H), 8,07-7,96 (м, 2H), 7,34 (дд, $J=9,0, 8,1$ Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,05-6,95 (м, 2H), 6,60 (дд, $J=9,0, 1,6$ Гц, 1H), 2,09 (д, $J=0,8$ Гц, 3H) ppm.

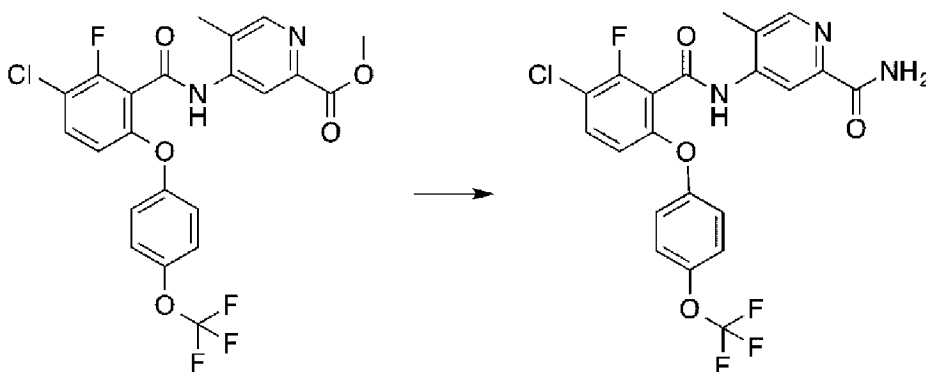
[001769] Стадия 2. Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001770] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (80 мг, 0,15 ммоль) растворяли в метаноле (4 мл) и триэтиламине (49 мкл, 0,35 ммоль), и добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (35 мг, 0,043 ммоль). Через реакционную смесь барботировали CO в течение 5 минут при интенсивном перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом с получением метил

4-[[3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (70 мг, 91%). ESI-MS m/z рассчитано 498,06, обнаружено 499,6 (M+1)+; 497,6 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,94 минуты (цикл 1,5 минуты).

[001771] Стадия 3. 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамида (244)

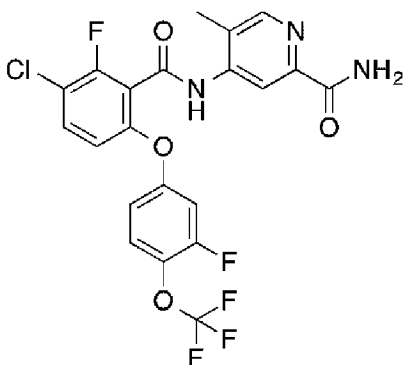


[001772] Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (70 мг, 0,14 ммоль) растворяли в аммиаке (5 мл 7 М в метаноле, 35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (37-100%

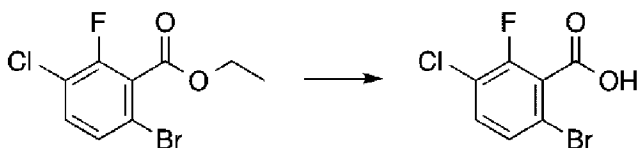
ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (9,4 мг, 13%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 483,06, обнаружено 484,5 (M+1)+; время удерживания (метод E): 3,09 минут (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 8,43 (д, J=14,9 Гц, 2H), 8,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,44 (дкв, J=7,7, 1,0 Гц, 2H), 7,31-7,22 (м, 2H), 6,97-6,89 (м, 1H), 2,23 (с, 3H) ppm.

Пример 203

4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (245)

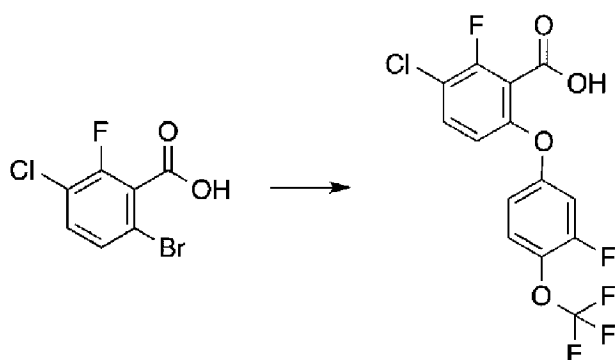


[001773] Стадия 1. 6-бром-3-хлор-2-фторбензойная кислота



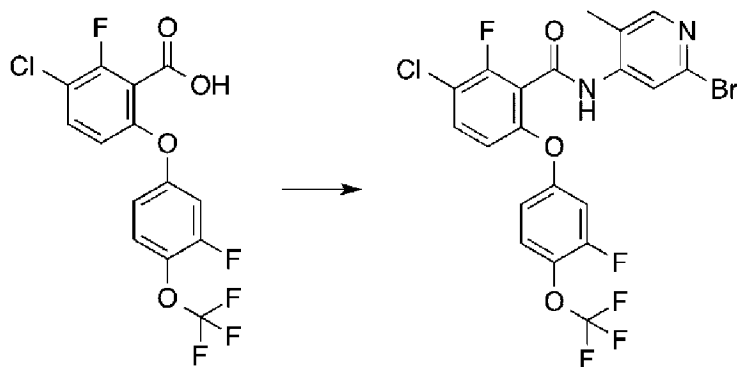
[001774] К раствору метил 6-бром-3-хлор-2-фторбензоата (400 мг, 1,50 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид лития (5 мл 2 М, 10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в воде и подкисляли с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (x 3), и объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (370 мг, 98%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14,38 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,7, 7,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,7, 1,1 Гц, 1H) ppm.

[001775] Стадия 2. 3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензойная кислота



[001776] Суспензию 6-бром-3-хлор-2-фторбензойной кислоты (370 мг, 1,46 ммоль), 3-фтор-4-(трифторметокси)фенола (337 мг, 1,72 ммоль) и карбоната цезия (1,06 г, 3,25 ммоль) в толуоле (15 мл) нагревали до 100°C. Добавляли йодид меди(I) (58 мг, 0,30 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали под вакуумом, растворяли в этилацетате и воде, и подкисляли до pH 2 с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические фазы объединяли и промывали водой (2×100 мл), концентрированным соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (500 мг, 93%) в виде коричневого смолистого твердого вещества, которую использовали на следующей стадии без очистки.

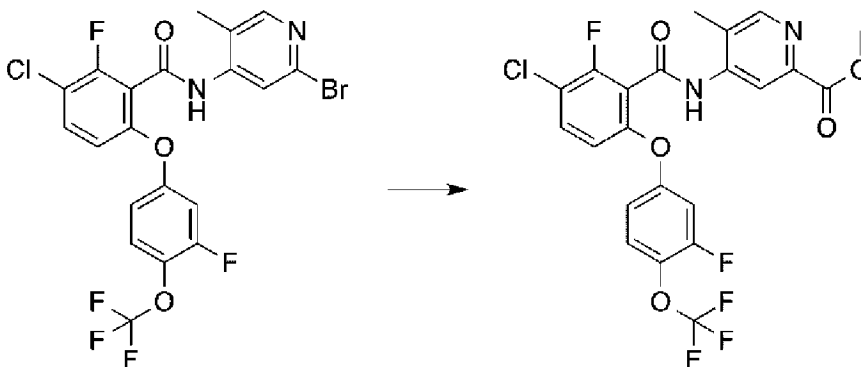
[001777] Стадия 3. N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид



[001778] К охлаждаемому льдом раствору 3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензойной кислоты (340 мг, 0,92 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DMF (13 мкл, 0,17 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (390 мкл, 4,47 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амину (HCl соли) (370 мг, 1,65 ммоль) и триэтиламина (1,19 мл, 8,54 ммоль) в DCM (5 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение недели. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением коричневого подвижного масла, которое очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением коричневого смолистого твердого вещества. Продукт

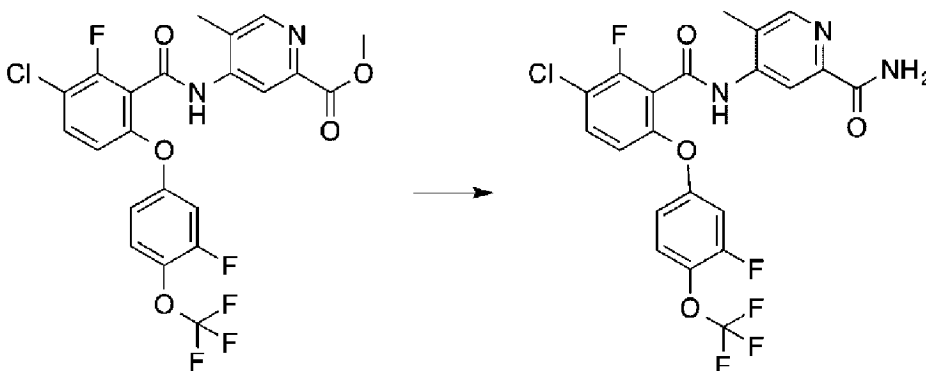
повторно очищали хроматографией на силикагеле (DCM/метанол) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензамида (160 мг, 32%). ESI-MS m/z рассчитано 535,96, обнаружено 539,5 (M+1)+; 537,5 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,07 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,81 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,30 (тд, $J=8,6, 1,2$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J=10,4, 2,9$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=9,0, 1,6$ Гц, 1H), 2,21 (д, $J=0,7$ Гц, 3H) ppm.

[001779] Стадия 4. Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат



[001780] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензамид (100 мг, 0,19 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли триэтиламин (60 мкл, 0,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (43 мг, 0,053 ммоль). Через реакционную смесь барботировали CO в течение 5 минут при интенсивном перемешивании при комнатной температуре. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]-амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (20 мг, 21%). ESI-MS m/z рассчитано 516,05, обнаружено 517,6 (M+1)+; 515,6 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,95 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,91 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,52 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,34 (с, 3H) ppm.

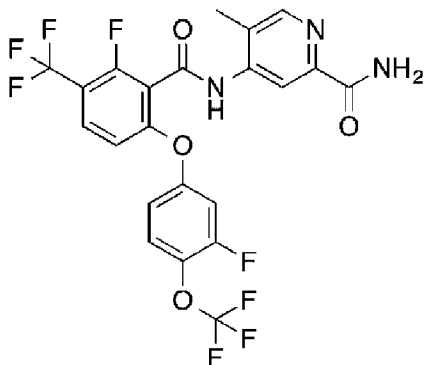
[001781] Стадия 5. 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (245)



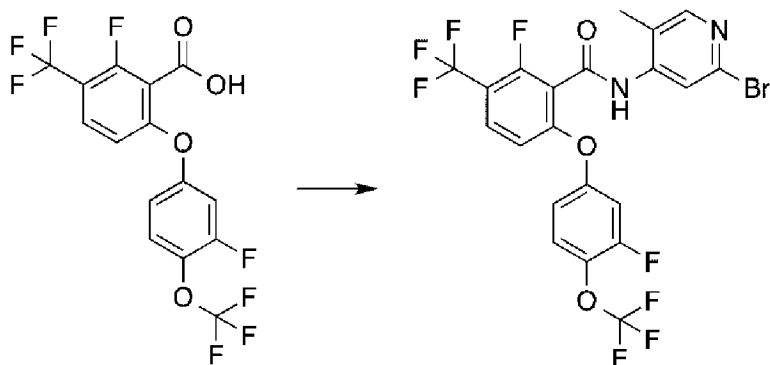
[001782] Метил 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (20 мг, 0,039 ммоль) растворяли в аммиаке (3 мл 7 М в метаноле, 21 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение недели. Добавляли дополнительное количество аммиака (2 мл 7 М в метаноле, 14 ммоль), и смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (26-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (10 мг, 50%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 501,05, обнаружено 502,6 (M+1)+; 500,6 (M-1)-; время удерживания (метод E): 3,81 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,48 (с, 1H), 8,47-8,37 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,77 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36 (дд, J=11,5, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=9,6, 7,2, 1,8 Гц, 2H), 2,19 (д, J=12,2 Гц, 3H) ppm.

Пример 204

4-[[3-хлор-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (246)

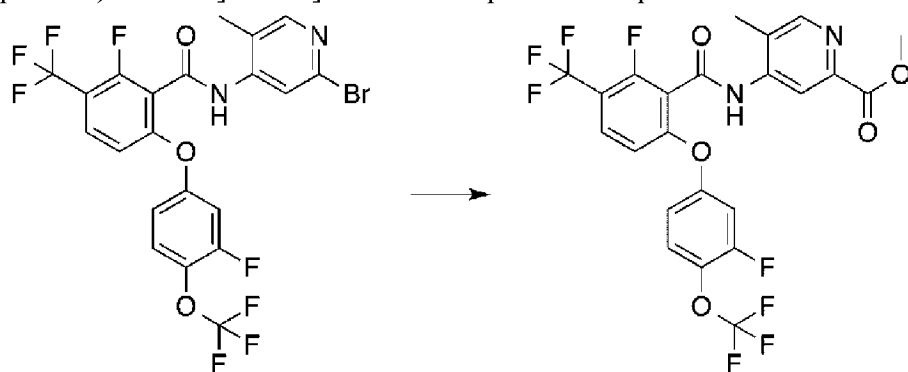


[001783] Стадия 1. N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид



[001784] К охлаждаемому льдом раствору 2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензойной кислоты (полученной, как описано в примере 18, стадия 1, 480 мг, 1,19 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли DMF (16 мкл, 0,21 ммоль) и по каплям оксалилдихлорид (500 мкл, 5,73 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением хлорангидрида в виде бледно-желтого масла. Остаток растворяли в DCM (7 мл) и добавляли по каплям к раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амина (400 мг, 2,14 ммоль) и TEA (1,57 мл, 11,3 ммоль) в DCM (7 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением коричневого подвижного масла, которое очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гептан) с получением N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензамида (170 мг, 25%) в виде прозрачного воскообразного твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 569,98, обнаружено 573,5 (M+1)+; 569,6 (M-1)-; время удерживания (метод F): 1,1 минуты (цикл 1,5 минуты).

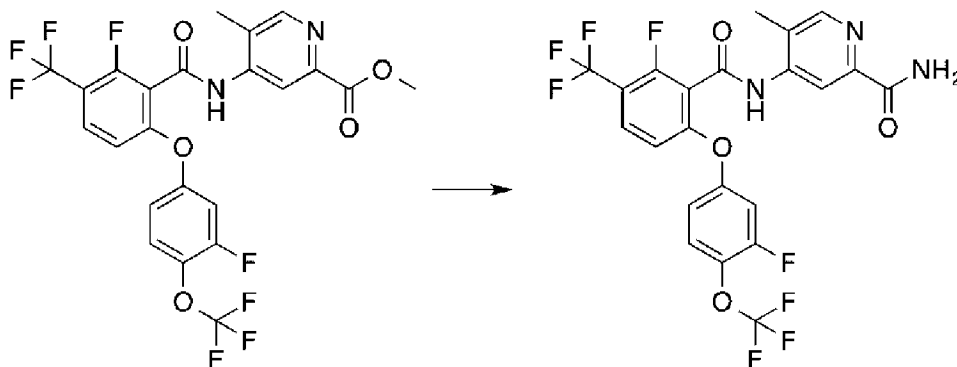
[001785] Стадия 2. Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метил-пиридин-2-карбоксилат



[001786] В пробирке для проведения реакций при повышенном давлении, N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли триэтиламин (55 мкл, 0,39 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (40 мг, 0,05 ммоль). Через реакционную смесь барботировали CO в течение 5 минут при интенсивном перемешивании при температуре окружающей среды. Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной

температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток повторно подвергали воздействию этих же условий с более интенсивным барботированием CO, затем нагревали в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, затем очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифтор-метокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата (30 мг, 31%). ESI-MS m/z рассчитано 550,08, обнаружено 551,6 (M+1)+; 549,6 (M-1)-; время удерживания (метод F): 0,97 минуты (цикл 1,5 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,97 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,85 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,40 (с, 3H) ppm.

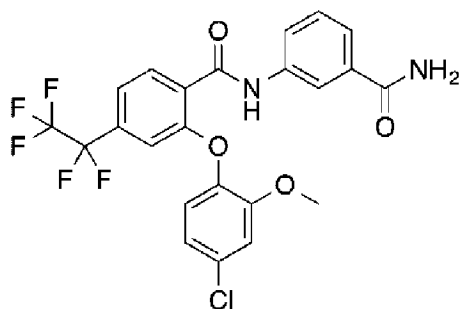
[001787] Стадия 3. 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (246)



[001788] Метил 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (30 мг, 0,06 ммоль) растворяли в аммиаке (4 мл 7 М в метаноле, 28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение недели. Добавляли дополнительное количество аммиака (2 мл 7 М в метаноле, 14 ммоль), и смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (37-100% ацетонитрил/0,1% гидроксид аммония) с получением 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)-фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (2,6 мг, 8%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 535,08, обнаружено 536,1 (M+1)+; время удерживания (метод E): 3,4 минуты (цикл 5 минут). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,45 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,91 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,68 (кв, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,48 (дд, $J=19,1, 11,1$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,24 (д, $J=6,7$ Гц, 3H) ppm.

Пример 205

N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид (247)



[001789] Стадия 1. 2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-бензойная кислота

[001790] В колбу для проведения реакций при повышенном давлении загружали 4-бром-2-фторбензойную кислоту (3 г, 13,70 ммоль) и медь (приблизительно 8,706 г, 137,0 ммоль) в DMSO (56,25 мл). Через перемешиваемый раствор барботировали 1,1,1,2,2-пентафтор-2-йодэтан (приблизительно 23,58 г, 95,90 ммоль). Колбу герметизировали и нагревали при 120°C в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой силикагеля, и затем экстрагировали этилацетатом (4х). Органические фазы объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и испаряли досуха. Очистка колоночной хроматографией (40 г силикагеля; 0-40% этилацетата в гексане) давала 2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойную кислоту (1,81 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 258,01154, обнаружено 259,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,45 минуты (цикл 3 минуты).

[001791] Стадия 2. 2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)-бензоилхлорид

[001792] К 2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензойной кислоте (300 мг, 1,162 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли пиридин (4,7 мкл, 0,058 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в атмосфере азота. Добавляли сульфонилхлорид (127 мкл, 1,743 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество сульфонилхлорида (127 мкл, 1,743 ммоль). Растворитель затем испаряли при пониженном давлении. Добавляли толуол (1 мл), и смесь снова концентрировали с получением 2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафтор-этил)бензоилхлорида (321 мг, 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001793] Стадия 3. N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид

[001794] К 3-аминобензамиду (198 мг, 1,451 ммоль) в МТВЕ (2 мл) и DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (481 мг, 3,483 ммоль) в воде (1,822 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и добавляли по каплям 2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензоилхлорид (321 мг, 1,161 ммоль) в МТВЕ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли этилацетатом (250 мл). Органический слой отделяли, промывали концентрированным солевым раствором и испаряли при пониженном давлении с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамида (398 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,26-8,12 (м, 1H), 8,04-7,90 (м, 2H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,71 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=18,4, 10,6 Гц, 2H) ppm.

[001795] Стадия 4. N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид (247).

[001796] К N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-4-(1,1,2,2,2-пента-фторэтил)бензамиду (50 мг, 0,13 ммоль) и 4-хлор-2-метоксифенолу (63 мг, 0,40 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (130 мг, 0,040 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 часа. Неочищенный материал очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил в воде (HCl модификатор)) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-4-(1,1,2,2,2-пента-фторэтил)бензамида (18,4 мг, 26%). ESI-MS m/z рассчитано 514,07, обнаружено 515,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,64 минуты (цикл 3 минуты).

[001797] Соединения, приведенные в таблице 13, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 247.

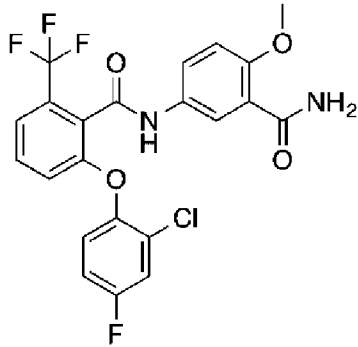
[001798] Таблица 13. Дополнительные соединения, полученные методами, аналогичными методу получения соединения 247 в примере 205

Соединение №	Название соединения	LC/MS
248	N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 498,10, обнаружено 499,2 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,55 минуты (цикл 3 минуты).
249	N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фторфенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 468,09, обнаружено 469,3 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,52 минута (цикл 3 минуты).
250	N-(3-карбамоилфенил)-2-(3-фтор-4-метокси-фенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 498,10, обнаружено 499,3 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,50 минуты (цикл 3 минуты).
251	N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-хлор-4-метокси-фенокси)-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 514,07, обнаружено 515,2 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,87 минуты (цикл 3 минуты).
252	N-(3-карбамоилфенил)-2-(2,4-диметоксифенокси)-4-(1,1,2,2,2-	ESI-MS m/z рассчитано 510,12, обнаружено 511,3 (M+1) ⁺ ; время

	пента-фторэтил)бензамид	удерживания (метод В): 1,83 минуты (цикл 3 минуты).
--	-------------------------	---

Пример 206

N-(3-карбамоил-4-метоксифенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамид (253)



[001799] Стадия 1. 2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифтор-метил)бензальдегид

[001800] К раствору 2-хлор-4-фторфенола (20,97 г, 143,1 ммоль) и 2-фтор-6-(трифторметил)бензальдегида (25,0 г, 130,1 ммоль) в DMF (125 мл) добавляли карбонат цезия (46,6 г, 143,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой, концентрированным солевым раствором (2х), сушили над сульфатом натрия и испаряли с получением красного масла, которое отверждалось после стояния в течение ночи. Материал затем растирали с горячими гексанами и охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали и промывали холодными гексанами с получением 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензальдегида (32,7 г, 79%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (с, 1H), 7,84-7,70 (м, 2H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,3 Гц, 1H) ppm.

[001801] Стадия 2. 2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифтор-метил)бензойная кислота

[001802] К раствору 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифтор-метил)бензальдегида (31 г, 97,29 ммоль) в третбутаноле (155,0 мл), воде (100,8 мл), ацетонитриле (155,0 мл) и 2-метил-2-бутена (51,45 мл, 486,4 ммоль) добавляли дигидрофосфат натрия (18,29 мл, 291,9 ммоль) и охлаждали до 0°C. Добавляли одной порцией хлорит натрия (26,40 г, 291,9 ммоль), что приводило к выделению тепла, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. Через 15 минут удаляли охлаждающую баню, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Величину pH реакционной смеси доводили до 2-3 с помощью 1N раствора HCl, и слои разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х), все органические слои объединяли, и в делительную воронку добавляли твердый сульфит натрия (~5 г), затем концентрированный солевой раствор (50 мл) и 1N NaOH (10 мл), и встряхивали до исчезновения желтой окраски. Слои разделяли, и органический слой промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через невысокий слой силикагеля и

испаряли досуха с получением 2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (40 г, 98%) в виде масла, которую использовали без дополнительной очистки.

[001803] Стадия 3. N-(3-карбамоил-4-метоксифенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамид (253)

[001804] К 5-амино-2-метоксибензамиду (16,6 мг, 0,1 ммоль), 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоте (41,8 мг, 0,1 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметил-урония гексафторфосфату (38,0 мг, 0,1 ммоль) в N-метил-пирролидиноне (1 мл) добавляли триэтиламин (42 мкл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Соединение фильтровали и очищали препаративной хроматографией с обращенной фазой, используя градиент 10-99% ацетонитрила в воде, содержащей HCl в качестве модификатора, с получением N-(3-карбамоил-4-метоксифенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамида (19,1 мг, 40%). ESI-MS m/z рассчитано 482,07, обнаружено 483,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты).

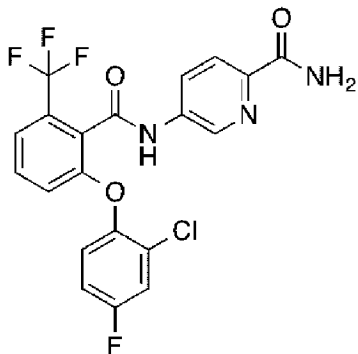
[001805] Соединения, приведенные в таблице 14, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 253.

[001806] Таблица 14. Дополнительные соединения, полученные методами, аналогичными методу получения соединения 253 в примере 206

Соединение №	Название соединения	LC/MS
254	N-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 486,02, обнаружено 487,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,83 минуты (цикл 3 минуты).
255	N-(5-карбамоил-2-метилфенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 466,07, обнаружено 467,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,75 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 207

5-[[2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид (256)



[001807] Стадия 1. 5-аминопиридин-2-карбоксилат

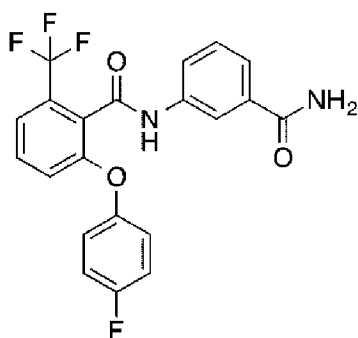
[001808] К раствору 5-аминопиридин-2-карбоновой кислоты (276,2 мг, 2 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли серную кислоту (53,3 мкл, 1,0 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 72 часов. Реакционную смесь испаряли, растворяли в этилацетате, промывали с помощью 1N NaOH (3x), сушили над сульфатом натрия и испаряли досуха с получением этил 5-аминопиридин-2-карбоксилата (150 мг, 90%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 166,07, обнаружено 167,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 0,28 минуты (цикл 3 минуты). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001809] Стадия 2. 5-[[2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (256)

[001810] 2-(2-Хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифторметил)-бензойную кислоту (33,5 мг, 0,10 ммоль), этил 5-аминопиридин-2-карбоксилат (20 мг, 0,12 ммоль), N-метилморфолин (22 мкл, 0,2000 ммоль) и HATU (42 мг, 0,11 ммоль) в N-метилпирролидиноне (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3x). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли досуха. Материал растворяли в аммиаке в диоксане (500 мкл 0,5 M, 0,2500 ммоль) и нагревали в герметизированной пробирке при 100°C в течение 72 часов. Материал охлаждали, разбавляли метанолом и очищали методом HPLC (1-99% ацетонитрил в воде (HCl модификатор)) с получением 5-[[2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид (2,8 мг, 6%). ESI-MS m/z рассчитано 453,05, обнаружено 454,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,47 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 208

N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)-бензамид (257)



[001811] Стадия 1. 2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)-бензальдегид

[001812] К раствору 2-фтор-6-(трифторметил)бензальдегида (1,0 г, 5,21 ммоль) и 4-фторфенола (583 мг, 5,21 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,70 г, 5,21 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и испаряли с получением желтого масла. Смесь очищали колоночной

хроматографией, используя градиент этилацетата в гексанах (0-50%), с получением 2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензальдегида (800 мг, 54%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,60 (с, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,17-7,01 (м, 5H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 284,046, обнаружено 284,9 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 2,03 минуты (цикл 3 минуты).

[001813] Стадия 2. 2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)-бензойная кислота

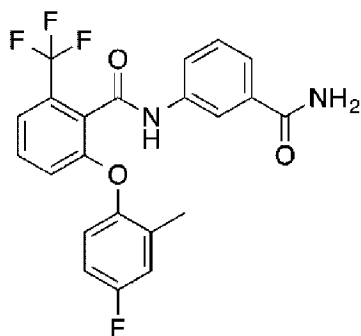
[001814] К раствору 2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)-бензальдегида (2,23 г, 7,846 ммоль) в третбутаноле (22,3 мл), воде (14 мл) и ацетонитриле (14 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (1,48 мл, 23,54 ммоль), 2-метилбут-2-ен (4,15 мл, 39,25 ммоль) и хлорит натрия (2,13 г, 23,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Добавляли сульфит натрия для удаления бледно-желтой окраски. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3x). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты. ESI-MS m/z рассчитано 300,041, обнаружено 301,5 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,71 минуты (цикл 3 минуты).

[001815] Стадия 3. N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамид (257)

[001816] Триэтиламин (63 мкл, 0,45 ммоль) добавляли к смеси 2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (45 мг, 0,15 ммоль), 3-аминобензамида (20,4 мг, 0,15 ммоль), NATU (57 мг, 0,15 ммоль) и DMF (0,68 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и подвергали препаративной HPLC (10-99% ацетонитрил/вода с 0,01% HCl) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамида (27 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,99 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,27 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 5H), 6,50 (с, 1H), 5,74 (с, 1H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 418,09, обнаружено 419,3 ($\text{M}+1$)+; время удерживания (метод В): 1,53 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 209

N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифтор-метил)бензамид (258)



[001817] Стадия 1. 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифтор-метил)бензальдегид

[001818] К раствору 2-фтор-6-(трифторметил)бензальдегида (460 мг, 2,394 ммоль) и 4-фтор-2-метилфенола (302,0 мг, 2,394 ммоль) в DMF (3,942 мл) добавляли карбонат цезия (780,0 мг, 2,394 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и водой (10 мл). Органический слой промывали водой (2×10 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и испаряли с получением светло-коричневого масла (740 мг). Смесь очищали колоночной хроматографией, используя градиент этилацетата в гексанах (0-50%) в течение 40 минут. 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)бензальдегид (550 мг, 77%) выделяли в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,59 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 6,95 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=6,1, 1,4 Гц, 2H), 6,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 298,0617, обнаружено 299,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,12 минуты (цикл 3 минуты).

[001819] Стадия 2. 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифтор-метил)бензойная кислота

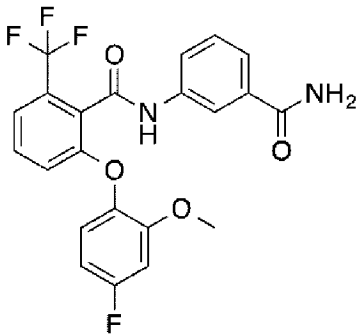
[001820] К раствору 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифтор-метил)бензальдегида (745 мг, 2,498 ммоль) в третбутаноле (7,450 мл), воде (4,694 мл) и ацетонитриле (4,694 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (899 мг, 469,5 мкл, 7,494 ммоль), 2-метил-2-бутен (876 мг, 1,321 мл, 12,49 ммоль) и хлорит натрия (679 мг, 7,494 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь подкисляли 1N раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Добавляли сульфит натрия для удаления светло-желтой окраски. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали еще 3 раза этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (660 мг, 84%). ESI-MS m/z рассчитано 314,0566, обнаружено 315,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,8 минуты (цикл 3 минуты).

[001821] Стадия 3. N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)бензамид (258)

[001822] Триэтиламин (63 мкл, 0,45 ммоль) добавляли к смеси 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (47 мг, 0,15 ммоль), 3-аминобензамида (20,4 мг, 0,15 ммоль), NATU (57 мг, 0,15 ммоль) и DMF (0,68 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и подвергали препаративной HPLC (10-99% ацетонитрил/вода с 0,01% HCl) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-6-(трифторметил)-бензамида (23 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 3H), 6,95-6,88 (м, 2H), 6,86-6,79 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,12 (с, 3H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 432,11, обнаружено 433,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,58 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 210

N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(три-фторметил)бензамид
(259)



[001823] Стадия 1. 2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифтор-метил)бензальдегид

[001824] К раствору 2-фтор-6-(трифторметил)бензальдегида (2,00 г, 10,41 ммоль) и 4-фтор-2-метоксифенола (1,480 г, 1,187 мл, 10,41 ммоль) в DMF (17,14 мл) добавляли карбонат цезия (3,392 г, 10,41 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем ее разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя градиент этилацетата в гексанах (0-100%), с получением 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)бензальдегида (2,96 г, 89%) в виде прозрачного масла, которое отверждалось при стоянии. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 314,0566, обнаружено 315,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,0 минуты (цикл 3 минуты).

[001825] Стадия 2. 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифтор-метил)бензойная кислота

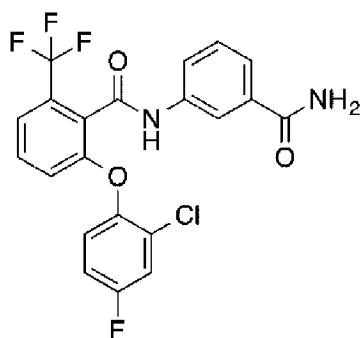
[001826] К раствору 2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)бензальдегида (2,95 г, 9,200 ммоль) в третбутаноле (28,9 мл), воде (18,2 мл) и ацетонитриле (18,2 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (1,73 мл, 27,60 ммоль), 2-метилбут-2-ен (4,87 мл, 46,00 ммоль) и хлорит натрия (2,50 г, 27,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Добавляли сульфит натрия для удаления светло-желтой окраски. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Органические фазы объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (3,0 г, 99%). ESI-MS m/z рассчитано 330,0515, обнаружено 331,5 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,72 минуты (цикл 3 минуты).

[001827] Стадия 3. N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)бензамид (259)

[001828] Триэтиламин (63 мкл, 0,45 ммоль) добавляли к смеси 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (49 мг, 0,15 ммоль), 3-аминобензамида (20,4 мг, 0,15 ммоль), НАТУ (57 мг, 0,15 ммоль) и DMF (0,68 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и подвергали препаративной HPLC (10-99% ацетонитрил/вода с 0,01% HCl) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)бензамида (22 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 3H), 7,09 (дд, J=8,8, 5,7 Гц, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 6,73 (дд, J=10,0, 2,8 Гц, 1H), 6,70-6,62 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 3,77 (с, 3H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 448,10, обнаружено 449,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,54 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 211

N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифтор-метил)бензамид (260)



[001829] Стадия 1. 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифтор-метил)бензальдегид

[001830] К раствору 2-фтор-6-(трифторметил)бензальдегида (580 мг, 3,019 ммоль) и 2-хлор-4-фторфенола (442 мг, 3,02 ммоль) в DMF (4,970 мл) добавляли карбонат цезия (984 мг, 3,019 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 2,5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем ее разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-100% этилацетат/гексаны) с получением 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)-бензальдегида (623 мг, 65%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,66 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,1, 5,2 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 318,00708, обнаружено 319,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 2,07 минуты (цикл 3 минуты).

[001831] Стадия 2. 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифтор-метил)бензойная кислота

[001832] К раствору 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифтор-метил)бензальдегида (610 мг, 1,914 ммоль) в третбутаноле (6,10 мл), воде (3,84 мл) и ацетонитриле (3,84 мл)

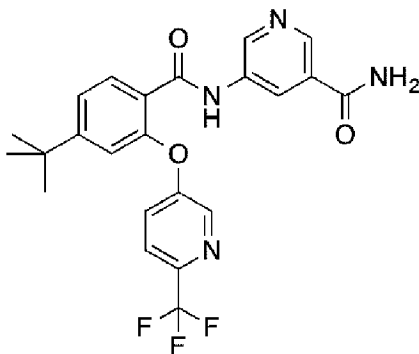
добавляли дигидрофосфат натрия (689 мг, 360 мкл, 5,742 ммоль), 2-метилбут-2-ен (671 мг, 1,01 мл, 9,570 ммоль) и хлорит натрия (519 мг, 5,742 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Добавляли сульфит натрия для удаления светло-желтой окраски. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3x). Органические фазы объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (483 мг, 75%). ESI-MS m/z рассчитано 334,00198, обнаружено 335,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,78 минуты (цикл 3 минуты).

[001833] Стадия 3. N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-хлор-4-фтор-фенокси)-6-(трифторметил)бензамид (260)

[001834] Триэтиламин (63 мкл, 0,45 ммоль) добавляли к смеси 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-6-(трифторметил)бензойной кислоты (50 мг, 0,15 ммоль), 3-аминобензамида (20,4 мг, 0,15 ммоль), NATU (57 мг, 0,15 ммоль) и DMF (0,68 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и подвергали препаративной HPLC (10-99% ацетонитрил/вода с 0,01% HCl) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-(трифторметил)бензамида (24 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,57 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,88 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=4,0 Гц, 2H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,17 (дд, J=7,9, 3,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=9,0, 5,1 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J=9,0, 7,6, 3,0 Гц, 1H), 6,83 (р, J=3,9 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,74 (с, 1H) ppm. ESI-MS m/z рассчитано 452,06, обнаружено 453,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,56 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 212

5-(4-(третбутил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-бензамидо)никотинамид (261)



[001835] Раствор 4-третбутил-2-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]окси]бензойной кислоты (34 мг, 0,1 ммоль), 4-амино-пиридин-2-карбоксиамида (15 мг, 0,11 ммоль) и NATU (46 мг, 0,12 ммоль) в DMF (0,5 мл) с N-метилморфолином (33 мкл, 0,3 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил в воде (HCl модификатор)) давала 4-(4-(третбутил)-2-((6-

(трифторметил)-пиридин-3-ил)окси)бензамидо)пиколинамид (23,4 мг, 51%). ESI-MS m/z рассчитано 458,16, обнаружено 459,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,57 минуты (цикл 3 минуты).

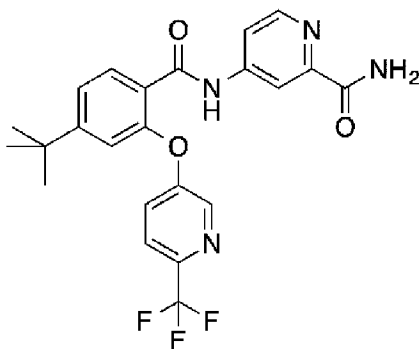
[001836] Соединения, приведенные в таблице 15, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 261.

[001837] Таблица 15. Дополнительные соединения, полученные методами, аналогичными методу получения соединения 261 в примере 212

Соединение №	Название соединения	LC/MS
262	N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-6-(трифторметил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 458,16, обнаружено 459,5 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,75 минуты (цикл 3 минуты).
263	N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)-6-(трифторметил)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 458,16, обнаружено 459,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,78 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 213

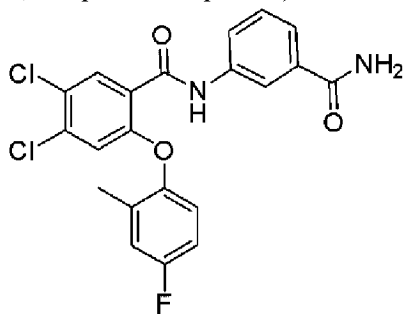
4-(4-(третбутил)-2-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)-бензамидо)пиколинамид (266)



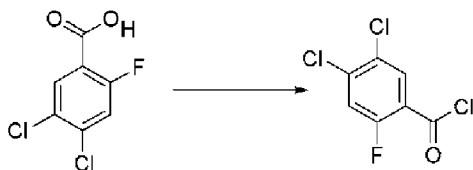
[001838] Раствор 4-третбутил-2-[[6-(трифторметил)-3-пиридил]окси]бензойной кислоты (34 мг, 0,1 ммоль), 4-аминопиридин-2-карбоксиамида (15 мг, 0,11 ммоль) и NATU (46 мг, 0,12 ммоль) в DMF (0,5 мл) с N-метилморфолином (33 мкл, 0,3 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Через 16 часов, добавляли 4-диметиламинопиридин (12 мг, 0,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил в воде (HCl модификатор)) давала 4-(4-(третбутил)-2-((6-(трифторметил)-пиридин-3-ил)окси)бензамидо)пиколинамид (3,11 мг, 7%). ESI-MS m/z рассчитано 458,16, обнаружено 459,5 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,70 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 214

N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-бензамид (267)

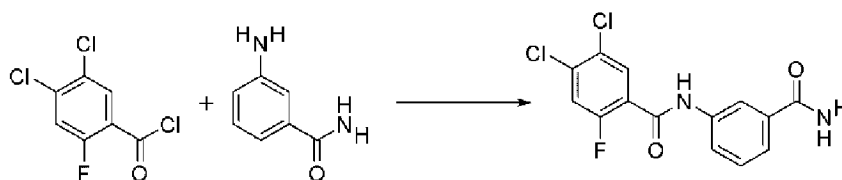


[001839] Стадия 1. 4,5-дихлор-2-фторбензоилхлорид



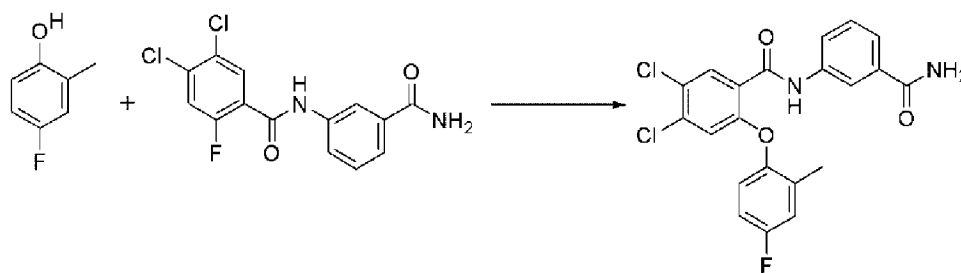
[001840] К 4,5-дихлор-2-фторбензойной кислоте (4 г, 19,14 ммоль) в толуоле (40,00 мл) добавляли SOCl_2 (приблизительно 6,83 г, 4,2 мл, 57,42 ммоль) и пиридин (приблизительно 75,7 мг, 77,4 мкл, 0,957 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в инертной атмосфере. Через 4 часа, смесь концентрировали под вакуумом, добавляли толуол, и смесь концентрировали под вакуумом (два раза) с получением 4,5-дихлор-2-фторбензоилхлорида (2,5 г, 57%) в виде белесоватого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001841] Стадия 2. N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-фтор-бензамид



[001842] К 3-аминобензамиду (приблизительно 2,02 г, 14,84 ммоль) в МТВЕ (27 мл) и DMF (16 мл) добавляли K_2CO_3 (приблизительно 4,92 г, 35,61 ммоль) в воде (15,33 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, и добавляли по каплям 4,5-дихлор-2-фторбензоилхлорид (2,7 г, 11,87 ммоль) в МТВЕ (27 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли этилацетат (250 мл), и органический слой промывали концентрированным солевым раствором и концентрировали под вакуумом с получением N-(3-карбамоил-фенил)-4,5-дихлор-2-фторбензамида (1,2 г, 31%) в виде желтого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,69 (с, 1H), 8,28-8,11 (м, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,88 (дд, $J=26,2, 8,9$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,51-7,32 (м, 2H).

[001843] Стадия 3. N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамид (267)



[001844] К раствору N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-фтор-бензамида (60 мг, 0,183 ммоль) и 4-фтор-2-метилфенола (приблизительно 25 мг, 0,201 ммоль) в DMF (0,3 мл) добавляли K_2CO_3 (приблизительно 76 мг, 0,550 ммоль). Смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 40 минут, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали методом HPLC с получением N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамида (2 мг, 2,5%). ESI-MS m/z рассчитано 432,04, обнаружено 433,16 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,89 минуты (цикл 3 минуты).

[001845] Соединения, приведенные в таблице 16, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 267.

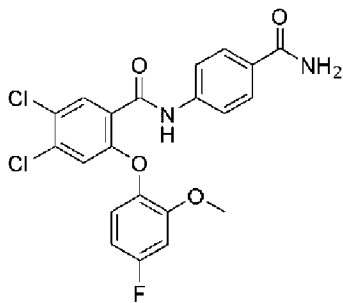
[001846] Таблица 16. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 214

Соединение №	Название соединения	LC/MS
268	N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-фенокси)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 418,03, обнаружено 419,13 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,77 минуты (цикл 3 минуты).
269	N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(2,4-диметоксифенокси)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 460,06, обнаружено 461,18 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,87 минуты (цикл 3 минуты).
270	N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 448,04, обнаружено 449,15 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,83 минуты (цикл 3 минуты).
271	N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 448,04, обнаружено 449,15 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты).
272	N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-[4-(трифторметокси)-	ESI-MS m/z рассчитано 484,02, обнаружено 485,16 ($M+1$)+; время

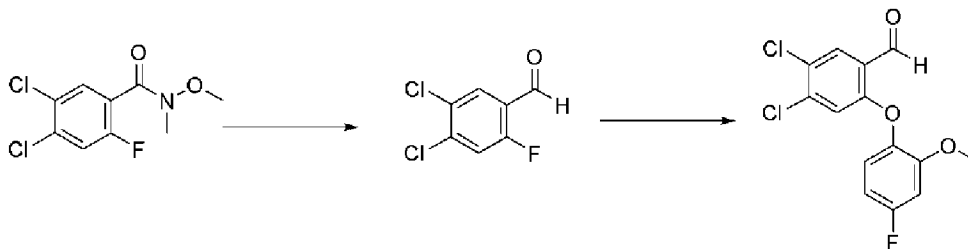
	фенокси]бензамид	удерживания (метод В): 1,95 минуты (цикл 3 минуты).
273	N-(3-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(2-фтор-4-метокси-фенокси)бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 448,04, обнаружено 449,15 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,81 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 215

N-(4-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)бензамид (274)



[001847] Стадия 1. 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-бензальдегид

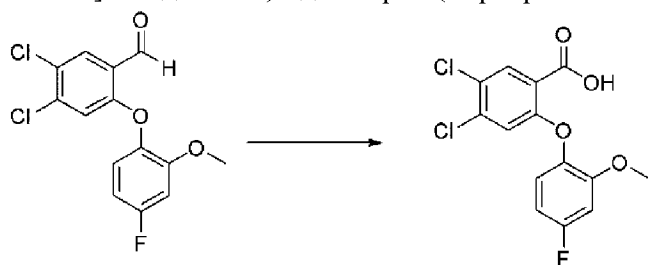


[001848] К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-фтор-N-метокси-N-метилбензамида (5,1 г, 20,23 ммоль, полученного, как описано в примере 286) в THF (100 мл) при -78°C добавляли раствор алюмогидрида лития в THF (приблизительно 12,14 мл 2 М, 24,28 ммоль). Через 3 часа, при -78°C добавляли 50 мл воды, затем 50 мл 1 N HCl. Реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4,5-дихлор-2-фторбензальдегида. Альдегид непосредственно использовали на следующей стадии.

[001849] Неочищенный 4,5-дихлор-2-фторбензальдегид, 4-фтор-2-метоксифенол (приблизительно 2,875 г, 2,306 ммоль) и K₂CO₃ (приблизительно 5,592 г, 40,46 ммоль) смешивали в DMF (100 мл) и нагревали в течение 30 минут при 70°C, затем при 55°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали. Хроматография на силикагеле (120 г силикагеля, 0-40% этилацетат/гексан) давала 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензальдегида (3,30 г, 52%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ

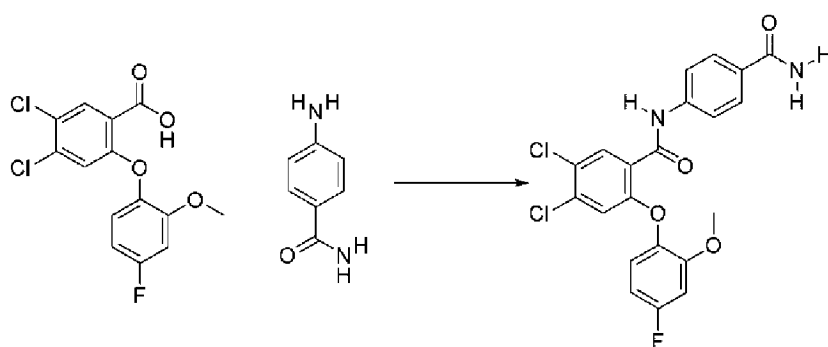
10,39 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,92-6,85 (м, 2H), 3,78 (с, 3H).

[001850] Стадия 2. 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-бензойная кислота



[001851] К раствору 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метокси-фенокси)бензальдегида (3,3 г, 10,47 ммоль) в третбутиловом спирте (33 мл), воде (19,8 мл) и ацетонитриле (19,8 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (приблизительно 1,256 г, 656 мкл, 10,47 ммоль), 2-метилбут-2-ен (приблизительно 3,671 г, 5,54 мл, 52,35 ммоль) и хлорит натрия (приблизительно 2,841 г, 31,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Добавляли сульфит натрия для удаления светло-желтой окраски. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Твердое вещество растирали с гексаном и фильтровали с получением 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензойной кислоты (2,94 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,37 (уш.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,18-7,12 (м, 2H), 6,86-6,80 (м, 2H), 3,76 (с, 3H).

[001852] Стадия 3. 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-бензойная кислота-(4-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамид (274)

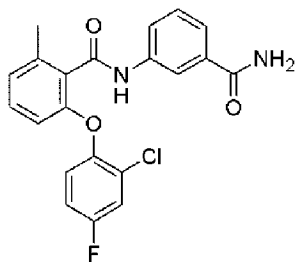


[001853] 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензойную кислоту (40 мг, 0,1208 ммоль), 4-аминобензамид (приблизительно 16,45 мг, 0,1208 ммоль) и HATU (приблизительно 45,93 мг, 0,1208 ммоль) растворяли в DMF (0,5 мл) и перемешивали при 45°C в течение 16 часов. Неочищенный материал очищали методом HPLC (10-99% CH₃CN/5 mM HCl) с получением 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензойная кислота-(4-карбамоилфенил)-4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамид). ESI-MS

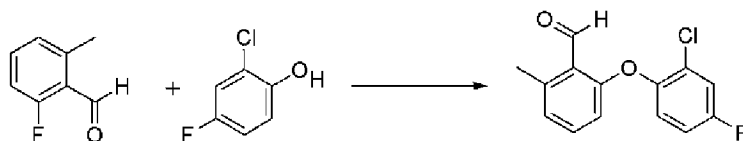
m/z рассчитано 448,04, обнаружено 449,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 216

N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метил-бензамид (275)

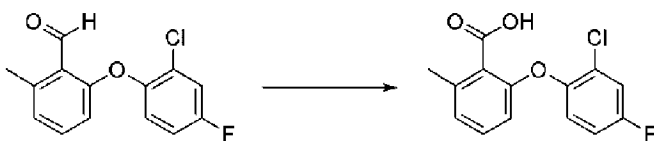


[001854] Стадия 1. 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метил-бензальдегид



[001855] К раствору 2-фтор-6-метилбензальдегида (1,07 г, 7,746 ммоль) и 2-хлор-4-фторфенол (приблизительно 1,135 г, 817,7 мкл, 7,746 ммоль) в DMF (9,169 мл) добавляли карбонат цезия (приблизительно 2,524 г, 7,746 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем ее разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические фазы промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, используя градиент этилацетата в гексанах (0-100%), с получением 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метилбензальдегида (1,05 г, 51%). ESI-MS m/z рассчитано 264,03534, обнаружено 265,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,02 минуты (цикл 3 минуты).

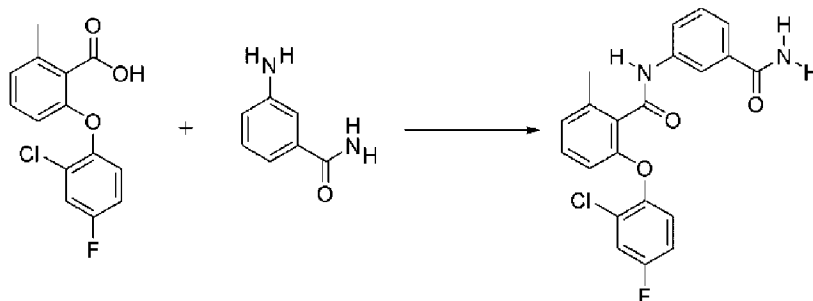
[001856] Стадия 2. 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метил-бензойная кислота



[001857] К раствору 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метил-бензальдегида (1,05 г, 3,967 ммоль) в *t*BuOH (10,50 мл), воде (6,615 мл) и ацетонитриле (6,615 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (приблизительно 1,428 г, 745,7 мкл, 11,90 ммоль), 2-метилбут-2-ен (приблизительно 1,391 г, 2,098 мл, 19,83 ммоль) и хлорит натрия (приблизительно 1,076 г, 11,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли 1N раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Добавляли сульфит натрия для удаления светло-желтой окраски. Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Органические фазы объединяли, промывали концентрированным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метилбензойной кислоты (1,06 г, 95%). ESI-MS m/z рассчитано 280,03024, обнаружено 281,5 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,7 минуты (цикл 3 минуты).

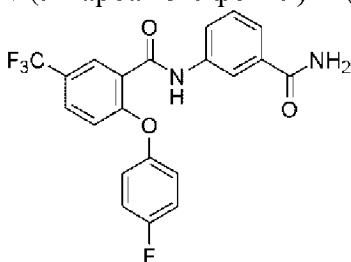
[001858] Стадия 3. N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метилбензамид (275)



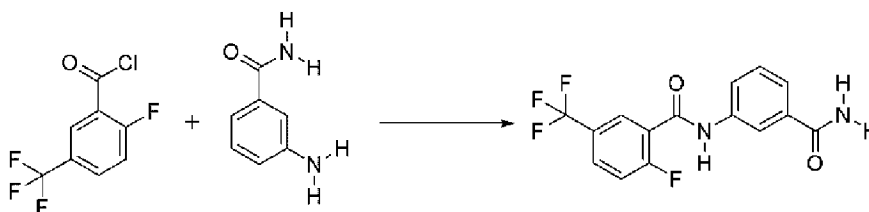
[001859] Триэтиламин (приблизительно 109,9 мг, 151,4 мкл, 1,086 ммоль) добавляли к смеси 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метилбензойной кислоты (61 мг, 0,217 ммоль), 3-аминобензамида (приблизительно 29,59 мг, 0,217 ммоль), HATU (приблизительно 82,62 мг, 0,217 ммоль) и DMF (1,220 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 50°C в течение 5 часов, затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и подвергали препаративной HPLC (10-99% ACN/вода с 0,01% HCl) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-6-метилбензамида (5,3 мг, 6%). ESI-MS m/z рассчитано 398,08334, обнаружено 399,5 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,61 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,62 (с, 1H), 8,20 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H).

Пример 217

N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)-бензамид (276)



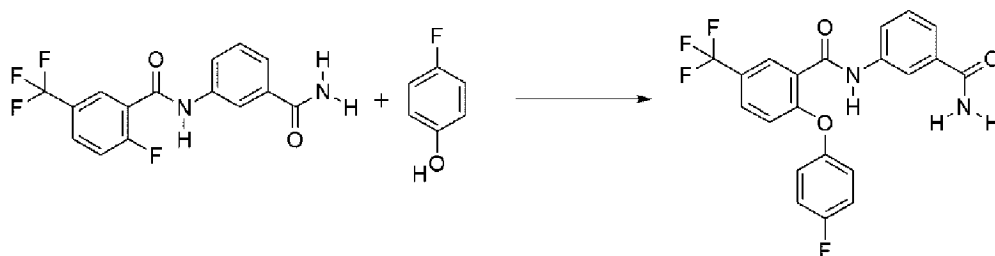
[001860] Стадия 1. N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-5-(трифтор-метил)бензамид



[001861] К перемешиваемому раствору 3-аминобензамида (6,0 г, 44,1 ммоль), DCM (100 мл), DMF (30 мл) и пиридина (35 г, 36 мл, 441 ммоль) при 0°C (ледяная баня)

добавляли по каплям 2-фтор-5-(трифторметил)бензоилхлорид (10 г, 44,1 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали минимальным количеством этилацетата и воды. Полученное твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением N-(3-карбамоил-фенил)-2-фтор-5-(трифторметил)бензамида (12,7 г, 88%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 326,08, обнаружено 327,3 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод В): 1,39 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,20-8,14 (м, 1H), 8,08 (дд, J=6,1, 2,4 Гц, 1H), 8,06-7,93 (м, 2H), 7,87 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H) ppm.

[001862] Стадия 2. N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамид (276)



[001863] В реакционный сосуд загружали N-(3-карбамоил-фенил)-2-фтор-5-(трифторметил)бензамид (51 мг, 0,15 ммоль), 4-фторфенол (17 мг, 0,15 ммоль), карбонат цезия (147 мг, 0,45 ммоль) и NMP (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой (градиент 10-99% ацетонитрил в воде, содержащей HCl в качестве модификатора) с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-(4-фторфенокси)-5-(трифторметил)бензамида (36 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 418,09, обнаружено 419,2 ($M+1$)⁺; время удерживания (метод В): 1,73 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,19-8,13 (м, 1H), 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89-7,78 (м, 2H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,35-7,23 (м, 4H), 6,99 (д, J=8,7 Гц, 1H).

[001864] Соединения, приведенные в таблице 17, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 276.

[001865] Таблица 17. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 217

Соединение №	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
277	N-(3-карбамоил-фенил)-2-фенокси-5-(трифторметил)-	ESI-MS m/z рассчитано 400,10,	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,20-8,10 (м, 1H), 8,00 (д, J=2,3 Гц, 1H),

	бензамид	обнаружено 401,4 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,72 минуты (цикл 3 минуты).	7,96 (с, 1H), 7,91-7,76 (м, 2H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,52-7,33 (м, 4H), 7,30-7,16 (м, 3H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 1H).
278	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(3-фтор-2- метоксифенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 448,10, обнаружено 449,3(M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,75 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,64 (с, 1H), 8,24-8,14 (м, 1H), 8,01 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89-7,78 (м, 2H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,48-7,31 (м, 2H), 7,30-7,13 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,78 (д, J=1,0 Гц, 3H).
279	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(2-хлор-4- метоксифенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 464,08, обнаружено 465,3 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,60 (с, 1H), 8,24-8,15 (м, 1H), 8,02-7,94 (м, 2H), 7,90- 7,84 (м, 1H), 7,79 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 1H), 7,50-7,33 (м, 3H), 7,24 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).
280	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(4-метокси-2-метил- фенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 444,13, обнаружено 445,4 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,82 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,60 (с, 1H), 8,26-8,14 (м, 1H), 7,97 (д, J=2,4 Гц, 2H), 7,93-7,81 (м, 1H), 7,76 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,48-7,30 (м, 2H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,94 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

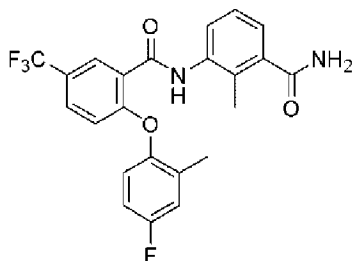
281	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(2,4- диметоксифенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 460,12, обнаружено 461,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,79 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,50 (с, 1H), 8,21-8,14 (м, 1H), 8,02-7,92 (м, 2H), 7,92- 7,83 (м, 1H), 7,75 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,48-7,32 (м, 2H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,81-6,70 (м, 2H), 6,62 (дд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,74 (с, 3H).
282	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(2-изопропокси- фенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 458,15, обнаружено 459,4 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,88 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,45 (с, 1H), 8,25-8,11 (м, 1H), 8,04-7,92 (м, 2H), 7,92- 7,83 (м, 1H), 7,78 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 1H), 7,48-7,31 (м, 3H), 7,31-7,16 (м, 2H), 7,13-6,99 (м, 1H), 6,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,65-4,48 (м, 1H), 1,07 (д, J=6,0 Гц, 6H).
283	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(2-хлорфенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 434,06, обнаружено 435,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,76 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,63 (с, 1H), 8,20-8,14 (м, 1H), 8,03 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,91-7,78 (м, 2H), 7,68-7,56 (м, 2H), 7,54-7,24 (м, 5H), 6,91 (д, J=8,7 Гц, 1H).
284	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(4-хлор-2- метилфенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 448,08, обнаружено 449,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,92 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,63 (с, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 8,00 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86-7,73 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,50-7,29 (м, 4H), 7,15 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H).

		минуты).	
285	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(2-(дифторметокси)- фенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 466,10, обнаружено 467,4 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,77 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,60 (с, 1H), 8,21-8,12 (м, 1H), 8,02 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 2H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,47-6,89 (м, 8H).
286	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(4-хлор-2- метоксифенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 464,08, обнаружено 465,3 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,84 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,55 (с, 1H), 8,24-8,12 (м, 1H), 8,05-7,93 (м, 2H), 7,86 (дд, J=7,7, 2,1 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,64- 7,55 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H).
287	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(2-метоксифенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 430,11, обнаружено 431,5 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,78 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d6) δ 10,53 (с, 1H), 8,22-8,14 (м, 1H), 8,01-7,94 (м, 2H), 7,94-7,82 (м, 1H), 7,77 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,12-7,00 (м, 1H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H).
288	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(4-фтор-2- метоксифенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 448,10, обнаружено 449,5 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,47	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,54 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,97 (д, J=2,3 Гц, 2H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,48-7,34 (м, 3H), 7,18 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,92-

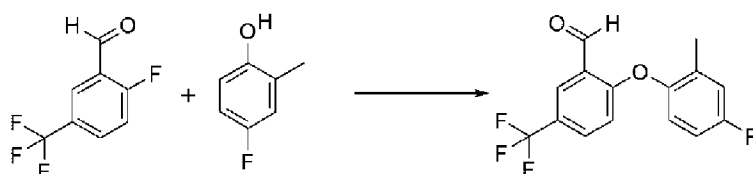
		минуты (цикл 3 минуты).	6,85 (м, 1H), 6,80 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H).
289	N-(3-карбамоил-фенил)-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 452,06, обнаружено 453,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,83 минуты (цикл 3 минуты).	
290	N-(3-карбамоил-фенил)-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-5-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 448,10, обнаружено 449,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,69 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,52 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,79 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,15 (м, 1H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H).

Пример 218

N-(3-карбамоил-2-метилфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамид (291)



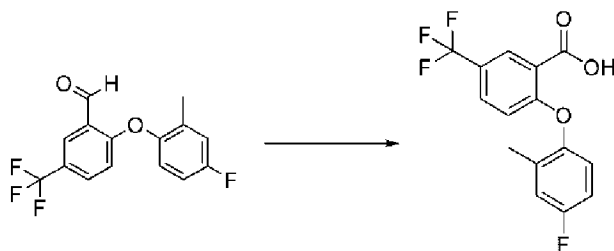
[001866] Стадия 1. 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифтор-метил)бензальдегид



[001867] К раствору 2-фтор-5-(трифторметил)бензальдегида (11,6 мл, 82,1 ммоль) и 4-фтор-2-метилфенола (11,4 г, 90,3 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли карбонат цезия (29,4

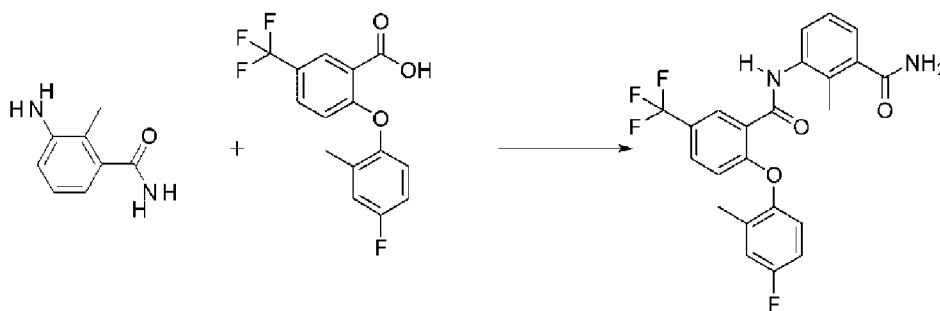
г, 90,3 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, промывая этилацетатом. Растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель испаряли при пониженном давлении с получением коричневой жидкости. Неочищенный продукт очищали на 330 г силикагеля, используя градиент 0-15% этилацетата в гексане с получением 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)-бензальдегида (16,4 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 298,06, обнаружено 299,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,22 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,53 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,3, 3,1 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 6,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,18 (с, 3H) ppm.

[001868] Стадия 2. 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифтор-метил)бензойная кислота



[001869] К раствору 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифтор-метил)бензальдегида (16,4 г, 55,0 ммоль) в tBuOH (164 мл), воде (103 мл) и ацетонитриле (103 мл) добавляли дигидрофосфат натрия (10,6 г, 5,5 мл, 88,0 ммоль), 2-метил-2-бутен (19,3 г, 29,1 мл, 275,1 ммоль) и NaClO₂ (14,9 г, 165,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь подкисляли 1N водным раствором HCl и разбавляли этилацетатом (200 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и испаряли с получением бледно-желтого клейкого твердого вещества, которое растирали с гексанами, затем фильтровали с получением 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифтор-метил)бензойной кислоты (16,5 г, 95%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 314,06, обнаружено 315,2 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,96 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 12,17 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,20-6,99 (м, 2H), 6,84 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H) ppm.

[001870] Стадия 3. N-(3-карбамоил-2-метилфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)бензамид (291)



[001871] В реакционный сосуд, загруженный 3-амино-2-метилбензамидом (15,0 мг, 0,10 ммоль), 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-5-(трифторметил)бензойной кислотой (63 мг, 0,20 ммоль), НАТУ (38 мг, 0,10 ммоль) и NMP (1 мл), добавляли триэтиламин (30 мг, 0,30 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали методом HPLC с обращенной фазой (градиент 10-99% ацетонитрил в воде, содержащей HCl в качестве модификатора) с получением N-(3-карбамоил-2-метилфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифтор-метил)бензамида (9,5 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 446,13, обнаружено 447,4 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,95 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,03 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,70-7,56 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,34-7,06 (м, 5H), 6,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H) ppm.

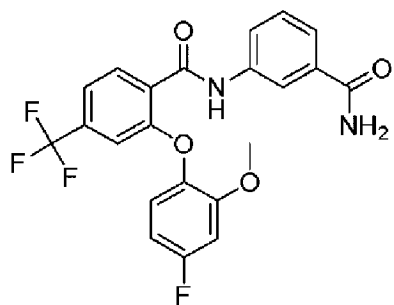
[001872] Соединения, приведенные в таблице 18, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 291.

[001873] Таблица 18. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 218

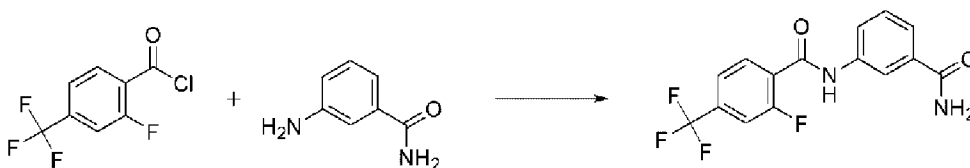
Соединение №	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
292	N-(3-карбамоил-4-метоксифенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 462,12, обнаружено 467,3 (M+1) ⁺ ; время удерживания (метод В): 1,98 минуты (цикл 3 минуты).	
293	N-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-5-	ESI-MS m/z рассчитано 462,12,	

	(трифторметил)- бензамид	обнаружено 463,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 2,01 минуты (цикл 3 минуты).	
294	N-(3-карбамоил-4- метилфенил)-2-(4-фтор- 2-метилфенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 446,13, обнаружено 447,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,98 минуты (цикл 3 минуты).	
296	N-(3-карбамоил-фенил)- 2-(4-фтор-2- метилфенокси)-5- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 432,11 обнаружено 433,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,88 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,62 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=16,8, 8,9 Гц, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,14 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,7 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H).
297	N-(4-карбамоил-фенил)- 2-(2-хлор-4- фторфенокси)-6- (трифторметил)- бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 432,11 обнаружено 433,3 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,66 минуты (цикл 3 минуты).	

N-(3-Карбамоилфенил)-2-[4-фтор-2-(метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид
(298)

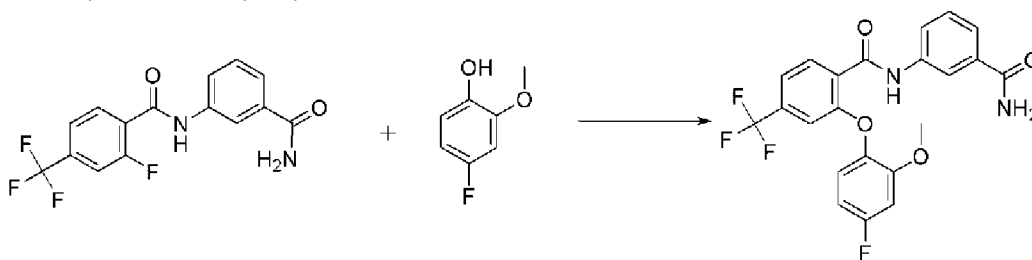


[001874] Стадия 1. N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-4-(трифтор-метил)бензамид



[001875] К 3-аминобензамиду (1,20 г, 8,83 ммоль) в дихлорметане (20 мл), N, N-диметилформамиду (6 мл) и пиридину (6,98 г, 7,14 мл, 88,3 ммоль) при 0°C добавляли по каплям раствор 2-фтор-5-(трифторметил)бензоилхлорида (2,00 г, 8,83 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Полученный осадок фильтровали и промывали минимальным количеством дихлорметана. Твердое вещество ресуспендировали в воде, фильтровали и сушили под вакуумом с получением N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-4-(трифторметил)бензамида (2,02 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS m/z рассчитано 326,07, обнаружено 327,3 (M+1)⁺; время удерживания (метод В): 1,25 минуты (цикл 3 минуты). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,19 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,85 (ддд, J=8,2, 2,1, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H).

[001876] Стадия 2. N-(3-Карбамоилфенил)-2-[4-фтор-2-(метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид (298)



[001877] Смесь N-(3-карбамоилфенил)-2-фтор-4-(трифтор-метил)бензамида (50 мг, 0,15 ммоль), 4-фтор-2-метоксифенола (26 мг, 21 мкл, 0,18 ммоль) и карбоната калия (64 мг, 0,46 ммоль) нагревали в DMF (0,5 мл) при 100°C в течение 1 часа. Фильтрация и затем очистка методом HPLC (1-99% ацетонитрил/5 mM HCl) давала N-(3-карбамоилфенил)-2-[4-фтор-2-(метокси)фенокси]-4-(трифторметил)бензамид в виде белого твердого вещества (41 мг, 59%). ESI-MS m/z рассчитано 448,10, обнаружено 449,3 (M+1)⁺; время

удерживания (метод В): 1,57 минуты (цикл 3 минуты). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,57 (с, 1H), 8,22-8,16 (м, 1H), 7,97 (уш.с, 1H), 7,84 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,60 (дд, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (уш.с, 1H), 7,33 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=10,7, 2,9 Гц, 1H), 6,87 (тд, J=8,6, 3,1 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,76 (с, 3H).

[001878] Соединения, приведенные в таблице 19, получали с помощью методов, аналогичных методу получения соединения 298.

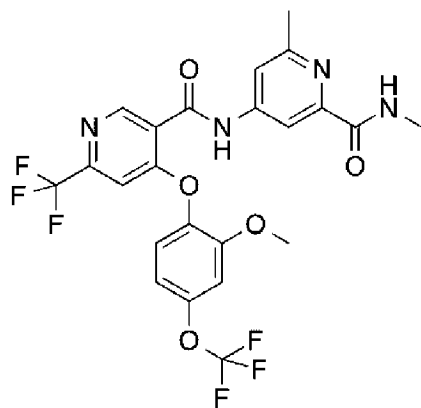
[001879] Таблица 19. Дополнительные соединения, полученные с помощью методов, аналогичных методу в примере 219

Соединение №	Название соединения	LC/MS	ЯМР (сдвиги в ppm)
299	N-(3-карбамоилфенил)-2-[2-хлор-4-(метокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 464,08, обнаружено 465,5 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,61 минуты (цикл 3 минуты).	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,64 (с, 1H), 8,19 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,22 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H).
300	N-(3-карбамоилфенил)-2-[4-фторфенокси]-4-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 418,09, обнаружено 419,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,54 минуты (цикл 3 минуты).	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,65 (с, 1H), 8,15 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J=8,3, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (дт, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (уш.с, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,14 (д, J=1,6 Гц, 1H).
301	N-(3-карбамоилфенил)-2-[2,4-(диметокси)фенокси]-4-(трифторметил)-	ESI-MS m/z рассчитано 460,12, обнаружено 461,3 (M+1)+;	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,54 (с, 1H), 8,20 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (уш.с, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,60 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,51

	бензамид	время удерживания (метод В): 1,58 минуты (цикл 3 минуты).	(дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (уш.с, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,6 Гц, 2H), 6,61 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,74 (с, 3H).
302	N-(3-карбамоилфенил)-2-[4-хлор-2-(метокси)фенокси]-4-(трифторметил)-бензамид	ESI-MS m/z рассчитано 464,08, обнаружено 465,5 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,65 минуты (цикл 3 минуты).	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,58 (с, 1H), 8,17 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,97 (уш.с, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (уш.с, 1H), 7,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,76 (с, 3H).

Пример 220

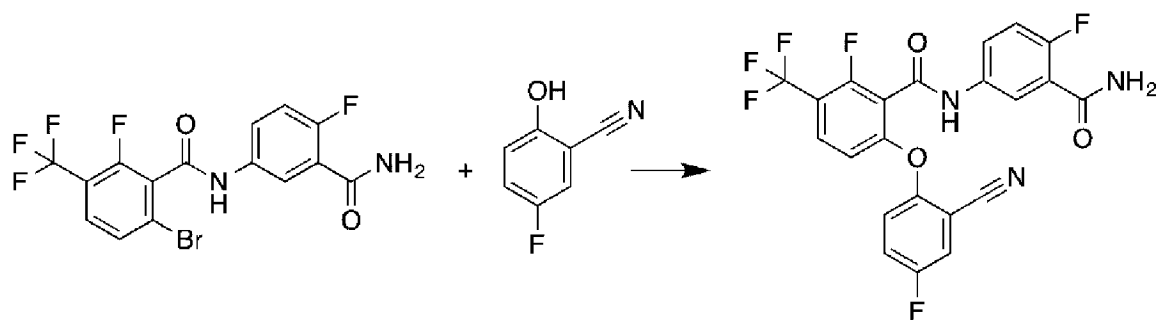
4-[[4-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-6-(трифтор-метил)пиридин-3-карбонил]амино]-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид (265)



[001880] Это соединение получали методом, аналогичным методу в примере 71, за исключением того, что использовали 4-амино-N,6-диметилпиридин-2-карбоксамид на стадии образования амида (стадия 2). Выход требуемого продукта после очистки составлял 5 мг (2%). ESI-MS m/z рассчитано 544,1182, обнаружено 545,0 (M+1)+, 543,0 (M-1)-; время удерживания (метод С): 3,27 минуты (цикл 5 минут). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 11,14 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,60 (кв, J=4,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,83 (д, J=4,9 Гц, 3H), 2,54 (с, 3H).

Пример 221

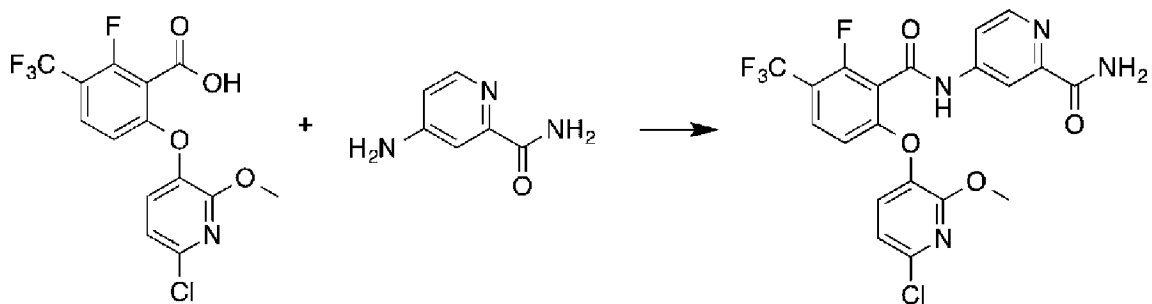
N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-(2-циано-4-фторфенокси)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид (295)



[001881] Смесь 6-бром-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамида (60 мг, 0,14 ммоль, полученного, как описано в примере 140), карбоната цезия (92 мг, 0,28 ммоль) и 5-фтор-2-гидроксибензонитрила (19,44 мг, 0,1418 ммоль) в толуоле (0,6 мл) барботировали азотом. Через 2-3 минуты, добавляли йодид меди (15 мг, 0,07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали методом HPLC (10-99% ацетонитрил/5 мМ HCl) с получением N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-(2-циано-4-фтор-фенокси)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамида (4 мг, 6%). ESI-MS m/z рассчитано 479,0705, обнаружено 480,1 (M+1)+; время удерживания (метод В): 1,61 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 222

4-(6-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)окси)-2-фтор-3-(трифторметил)бензамидо)пиколинамид (303)



[001882] К суспензии 6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензойной кислоты (600 мг, 1,641 ммоль, полученной, как описано в примере 128) и DMF (5 мкл, 0,06457 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (700 мкл, 8,024 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ~30 минут. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растворяли в дихлорметане и концентрировали (3×5 мл). Затем холодный раствор неочищенного 6-[(6-хлор-2-метокси-3-пиридил)окси]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоилхлорида в дихлорметане (1 мл) добавляли к 5-аминопиридин-3-карбоксамиду (35 мг, 0,26 ммоль), суспендированному в дихлорметане (1 мл) и диизопропилэтиламину (136 мкл, 0,78 ммоль), при 0°C. Реакционную смесь затем подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов.

Реакционную смесь концентрировали, растворяли в DMSO и очищали методом HPLC с получением 4-(6-((6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)окси)-2-фтор-3-(трифторметил)-бензамидо)пиколинамида (1,5 мг, 2%). ESI-MS m/z рассчитано 484,79, обнаружено 485,0 ($M+1$)+; время удерживания (метод В): 1,45 минуты (цикл 3 минуты).

Пример 223

Метод А исследования с использованием внеклеточной стимуляции электрическим полем и потенциалчувствительных флуоресцентных зондов (E-VIPR) для выявления и измерения ингибирующих свойств соединений в отношении Na_v

[001883] Ионные натриевые каналы являются потенциалзависимыми белками, которые могут быть активированы путем изменения потенциала на мембране в результате воздействия электрических полей. Прибор для электростимуляции и способы его применения, называемые сокращенно E-VIPR, описаны в патентном документе International Publication No. WO 2002/008748 A3 и в публикации C.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. Прибор содержит манипулятор для титрационных микропланшетов, оптическую систему для возбуждения кумаринового красителя при одновременной регистрации эмиссий кумарина и оксонола, генератор сигналов специальной формы, усилитель с контролем тока или напряжения и пары параллельных электродов, которые вставляют в лунки аналитических планшетов. Под встроенным компьютерным управлением, этот прибор передает запрограммированные пользователем протоколы электрических стимулов в клетки, находящиеся внутри лунок титрационного микропланшета.

[001884] За 16-20 часов до начала проведения исследования методом E-VIPR, клетки НЕК, экспрессирующие усеченную форму человеческого $Na_v1.8$ с полной активностью канала, высевали в 384-луночных планшетах (Greiner # 781091-1B) с предварительно нанесенным слоем матригеля при плотности 25000 клеток на лунку. Перед посевом клеток в планшеты, к конечной клеточной суспензии добавляли 5% вируса KIR2.1 Вастам. Клетки НЕК выращивали в среде DMEM (точный состав специфичен для каждого типа клеток и подтипа Na_v) с добавлением 10% FBS (специально подготовленной фетальной бычьей сыворотки; Sigma # F4135), 1% NEAA (неосновных аминокислот, Life Tech # 11140), 1% HEPES (Life Tech # 15630), 1% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин; Life Tech # 15640) и 5 мкг/мл бластицидина (Gibco # R210-01). Клетки выращивали в колбах с отверстиями в крышках с 95% влажностью и 5% CO_2 .

[001885] Реагенты и исходные растворы:

[001886] 100 мг/мл Pluronic F-127 (Sigma # P2443) в осушенном DMSO

[001887] Планшеты для соединений: 384-луночные планшеты из полипропилена с круглым дном Corning # 3656

[001888] Планшеты для клеток: 384-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой. Greiner #781091-1B

[001889] 5% вирус KIR 2.1 Bacmam (приготовлен собственными силами), полученный, как описано в публикации Section 3.3 of J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016), полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

[001890] 5 mM DiSBAC6 (3) (потенциалчувствительный оксонольный акцептор) (Aurora #00-100-010) в осушенном DMSO

[001891] 5 mM CC2-DMPE (мембраносвязанный кумариновый фосфолипидный донор FRET) (Aurora #00-100-008) в осушенном DMSO

[001892] 89 mM VABSC-1 в H₂O

[001893] Сыворотка человека (HS, Millipore #S1P1-01KL, lot #2706671A)

[001894] Буфер Bath1:

хлорид натрия 160 mM (9,35 г/л), хлорид калия, 4,5 mM (0,335 г/л), глюкоза 10 mM (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 mM (0,095 г/л), хлорид кальция 2 mM (0,222 г/л), HEPES 10 mM (2,38 г/л) в воде.

[001895] Буфер Na/TMA Cl Bath1:

хлорид натрия 96 mM (5,61 г/л), хлорид калия 4,5 mM (0,335 г/л), тетраметиламмоний (TMA)-Cl 64 mM (7,01 г/л), глюкоза 10 mM (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 mM (0,095 г/л), хлорид кальция 2 mM (0,222 г/л) HEPES 10 mM (2,38 г/л) в воде.

[001896] Раствор гексилового красителя (2X):

буфер Bath1, содержащий 0,5% β-циклодекстрина (приготавливают свежим перед каждым использованием, Sigma # C4767), 8 мкМ CC2-DMPE и 2 мкМ DiSBAC6(3). Раствор готовили путем добавления объема 10% исходного Pluronic F127, равного объединенному объему CC2-DMPE и DiSBAC6(3). Порядок приготовления включал сначала смешение Pluronic и CC2-DMPE, затем добавление DiSBAC6(3), затем добавление Bath1/β-циклодекстрин при встряхивании.

[001897] Буфер для загрузки соединения (2X): буфер Na/TMA Cl Bath1, содержащий HS 50% (исключаемый в экспериментах, проводимых в отсутствие HS), VABSC-1 1 mM, BSA 0,2% (в Bath-1), KCl 9 mM, DMSO 0,75%.

[001898] Протокол анализа.

[001899] 1) 400 нл каждого соединения предварительно наносили (в чистом DMSO) на полипропиленовые планшеты для соединений при 400x требуемой конечной концентрации, для построения 11-точечной кривой дозовой зависимости, при 3-кратном разведении, приводящем к максимальной дозе 3 мкМ конечной концентрации в планшете для клеток. Контроль растворителем (чистый DMSO) и положительный контроль (известный ингибитор Na_v1.8, конечная концентрация 25 мкМ при анализе в DMSO) добавляли вручную в крайние столбики каждого планшета, соответственно. В планшет для соединений вводили 80 мкл на лунку буфера для загрузки соединения, что приводило к 400-кратному разбавлению соединения после переноса соединения 1:1 в планшет для

клеток (стадия 6). Конечная концентрация DMSO для всех лунок при анализе составляла 0,625% (0,75% DMSO добавляли к буферу для загрузки соединения для конечной концентрации DMSO 0,625%).

[001900] 2) Готовили раствор гексилового красителя.

[001901] 3) Готовили планшеты для клеток. В день анализа среду отсасывали, и клетки промывали три раза 80 мкл буфера Bath-1, сохраняя 25 мкл остаточного объема в каждой лунке.

[001902] 4) В планшеты для клеток вводили 25 мкл на лунку раствора гексилового красителя. Клетки инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре или в условиях окружающей среды в темноте.

[001903] 5) В планшеты для соединений вводили 80 мкл на лунку буфера для загрузки соединения.

[001904] 6) Планшеты для клеток промывали три раза по 80 мкл на лунку буфером Bath-1, оставляя 25 мкл остаточного объема. Затем 25 мкл на лунку из планшета для соединения переносили в каждый планшет для клеток. Смесь инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре/условиях окружающей среды.

[001905] 7) Планшет считывали на приборе E-VIPR, применяя усилитель с регулируемым током для подачи импульсов стимулирующей волны с использованием следующего протокола: сила тока 1,25 А, двухфазная форма волны с шириной импульса 2,5 миллисекунд, 10 Гц в течение 10 секунд со скоростью сканирования 200 Гц. Регистрацию данных перед стимуляцией проводили в течение 0,5 секунды с получением исходных уровней нестимулированных интенсивностей. После стимулирующей волны, осуществляли в течение 0,5 секунды регистрацию после стимуляции с целью исследования релаксации в состоянии покоя.

[001906] Анализ данных.

[001907] Данные анализировали и представляли в виде нормализованных отношений интенсивностей излучения, измеренных в каналах 460 нм и 580 нм. Ответ в форме функции от времени представляли как отношения, полученные с использованием следующей формулы:

$$R(t) = \frac{\text{(интенсивность 460 нм)}}{\text{(интенсивность 580 нм)}}$$

[001908] Данные были дополнительно редуцированы путем расчета начального (R_i) и конечного (R_f) отношений. Они представляли собой величины средних отношений во время части или всего периода предварительной стимуляции и в моменты времени проведения измерений в течение периода стимуляции. Затем рассчитывали отношение флуоресценций (R_f/R_i) и представляли их как функцию времени.

[001909] Контрольные ответы получали путем проведения исследования в присутствии положительного контроля и в отсутствие фармакологических средств (DMSO отрицательный контроль). Ответы на отрицательный (N) и положительный (P) контроли

рассчитывали, как указано выше. Затем определяли процент (%) антагонистической активности (А) соединения по формуле

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

где X представляет собой коэффициент ответа для испытуемого соединения. Используя этот протокол метода А исследования, были построены кривые доза-ответ и были рассчитаны величины IC₅₀ для различных соединений по настоящему изобретению, которые приведены ниже в таблицах 20 и 20А.

Метод В исследования с использованием внеклеточной стимуляции электрическим полем и потенциалчувствительных флуоресцентных зондов (E-VIPR) для выявления и измерения ингибирующих свойств соединений в отношении Na_v

[001910] Ионные натриевые каналы являются потенциалзависимыми белками, которые могут быть активированы путем изменения потенциала на мембране в результате воздействия электрических полей. Прибор для электростимуляции и способы его применения, называемые сокращенно E-VIPR, описаны в патентном документе International Publication No. WO 2002/008748 A3 и в публикации С.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. Прибор содержит манипулятор для титрационных микропланшетов, оптическую систему для возбуждения кумаринового красителя при одновременной регистрации эмиссий кумарина и оксонола, генератор сигналов специальной формы, усилитель с контролем тока или напряжения и пары параллельных электродов, которые вставляют в лунки аналитических планшетов. Под встроенным компьютерным управлением, этот прибор передает запрограммированные пользователем протоколы электрических стимулов в клетки, находящиеся внутри лунок титрационного микропланшета.

[001911] За 16-20 часов до начала проведения исследования методом E-VIPR, клетки НЕК, экспрессирующие усеченную форму человеческого Na_v1.8 с полной активностью канала, высевали в 384-луночных планшетах (Greiner # 781091-1B) с предварительно нанесенным слоем матригеля при плотности 25000 клеток на лунку. Перед посевом клеток в планшеты, к конечной клеточной суспензии добавляли 5% вируса KIR2.1 Вастам. Клетки НЕК выращивали в среде DMEM (точный состав специфичен для каждого типа клеток и подтипа Na_v) с добавлением 10% FBS (специально подготовленной фетальной бычьей сыворотки; Sigma # F4135), 1% NEAA (неосновных аминокислот, Life Tech # 11140), 1% HEPES (Life Tech # 15630), 1% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин; Life Tech # 15640) и 5 мкг/мл бластицидина (Gibco # R210-01). Клетки выращивали в колбах с отверстиями в крышках с 95% влажностью и 5% CO₂.

[001912] Реагенты и исходные растворы:

[001913] 100 мг/мл Pluronic F-127 (Sigma # P2443) в осушенном DMSO

[001914] Планшеты для соединений: 384-луночные планшеты из полипропилена с круглым дном Corning # 3656

[001915] Планшеты для клеток: 384-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой. Greiner #781091-1B

[001916] 5% вирус KIR 2.1 Vacmam (приготовлен собственными силами), полученный, как описано в публикации Section 3.3 of J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using VacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016), полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

[001917] 5 mM DiSBAC6 (3) (потенциалчувствительный оксонольный акцептор) (Aurora #00-100-010) в осушенном DMSO

[001918] 5 mM CC2-DMPE (мембраносвязанный кумариновый фосфолипидный донор FRET) (Aurora #00-100-008) в осушенном DMSO

[001919] 89 mM VABSC-1 в H₂O. VABSC-1 (Aurora #00-100-390, соединение для подавления фоновой активности ионных каналов) подавляет фоновый сигнал, позволяя оптимально проводить исследование

[001920] Сыворотка человека (HS, Millipore #S1P1-01KL, lot #2706671A)

[001921] Буфер Bath1:

хлорид натрия 160 mM (9,35 г/л), хлорид калия, 4,5 mM (0,335 г/л), глюкоза 10 mM (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 mM (0,095 г/л), хлорид кальция 2 mM (0,222 г/л), HEPES 10 mM (2,38 г/л) в воде.

[001922] Буфер Na/TMA Cl Bath1:

хлорид натрия 96 mM (5,61 г/л), хлорид калия 4,5 mM (0,335 г/л), тетраметиламмоний (ТМА)-Cl 64 mM (7,01 г/л), глюкоза 10 mM (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 mM (0,095 г/л), хлорид кальция 2 mM (0,222 г/л) HEPES 10 mM (2,38 г/л) в воде.

[001923] Раствор гексилового красителя (2X):

буфер Bath1, содержащий 0,5% β-циклодекстрина (приготавливают свежим перед каждым использованием, Sigma # C4767), 8 мкМ CC2-DMPE и 2 мкМ DiSBAC6(3). Раствор готовили путем добавления объема 10% исходного Pluronic F127, равного объединенному объему CC2-DMPE и DiSBAC6(3). Порядок приготовления включал сначала смешение Pluronic и CC2-DMPE, затем добавление DiSBAC6(3), затем добавление Bath1/β-циклодекстрин при встряхивании.

[001924] Буфер для загрузки соединения (2X): буфер Na/TMA Cl Bath1, VABSC-1 1 mM, BSA 0,2% (в Bath-1), KCl 9 mM, DMSO 0,75%.

[001925] Протокол анализа.

[001926] 1) 400 нл каждого соединения предварительно наносили (в чистом DMSO) на полипропиленовые планшеты для соединений при 400х требуемой конечной концентрации. Контроль растворителем (чистый DMSO) и положительный контроль

(известный ингибитор $\text{Nav}1.8$, конечная концентрация 25 мкМ при анализе в DMSO) добавляли в крайние столбики каждого планшета, соответственно. В планшет для соединений вводили 80 мкл на лунку буфера для загрузки соединения, что приводило к 400-кратному разбавлению соединения после переноса соединения 1:1 в планшет для клеток (стадия 6). Конечная концентрация DMSO для всех лунок при анализе составляла 0,625% (0,75% DMSO добавляли к буферу для загрузки соединения для конечной концентрации DMSO 0,625%).

[001927] 2) Готовили раствор гексилового красителя.

[001928] 3) Готовили планшеты для клеток. В день анализа среду отсасывали, и клетки промывали три раза 80 мкл буфера Bath-1, сохраняя 25 мкл остаточного объема в каждой лунке.

[001929] 4) В планшеты для клеток вводили 25 мкл на лунку раствора гексилового красителя. Клетки инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре или в условиях окружающей среды в темноте.

[001930] 5) В планшеты для соединений вводили 80 мкл на лунку буфера для загрузки соединения.

[001931] 6) Планшеты для клеток промывали три раза по 80 мкл на лунку буфером Bath-1, оставляя 25 мкл остаточного объема. Затем 25 мкл на лунку из планшета для соединения переносили в каждый планшет для клеток. Смесь инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре/условиях окружающей среды.

[001932] 7) Планшет считывали на приборе E-VIPR, применяя усилитель с регулируемым током для подачи импульсов стимулирующей волны с использованием следующего протокола: сила тока 1,25 А, двухфазная форма волны с шириной импульса 2,5 миллисекунд, 10 Гц в течение 10 секунд со скоростью сканирования 200 Гц. Регистрацию данных перед стимуляцией проводили в течение 0,5 секунды с получением исходных уровней нестимулированных интенсивностей. После стимулирующей волны, осуществляли в течение 0,5 секунды регистрацию после стимуляции с целью исследования релаксации в состоянии покоя.

[001933] Анализ данных.

[001934] Данные анализировали и представляли в виде нормализованных отношений интенсивностей излучения, измеренных в каналах 460 нм и 580 нм. Ответ в форме функции от времени представляли как отношения, полученные с использованием следующей формулы:

(интенсивность 460 нм)

$R(t) = \text{-----}$

(интенсивность 580 нм)

[001935] Данные были дополнительно редуцированы путем расчета начального (R_i) и конечного (R_f) отношений. Они представляли собой величины средних отношений во время части или всего периода предварительной стимуляции и в моменты времени

проведения измерений в течение периода стимуляции. Затем рассчитывали отношение флуоресценций (R_f/R_i) и представляли их как функцию времени.

[001936] Контрольные ответы получали путем проведения исследования в присутствии положительного контроля и в отсутствие фармакологических средств (DMSO отрицательный контроль). Ответы на отрицательный (N) и положительный (P) контроли рассчитывали, как указано выше. Затем определяли процент (%) антагонистической активности (A) соединения по формуле

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

где X представляет собой коэффициент ответа для испытуемого соединения. Используя этот протокол метода В исследования, были построены кривые доза-ответ и были рассчитаны величины IC_{50} для различных соединений по настоящему изобретению, которые приведены ниже в таблице 20В.

[001937] Результаты

[001938] Величины IC_{50} , полученные для соединений по изобретению, приведены в таблицах 20, 20А и 20В.

[001939] Таблица 20. Величины IC_{50} для соединений 1-26 по изобретению, полученные методом А исследования с использованием E-VIPR

Соединение №	$Na_v1.8$ медико-химический оптический анализ, EVIPR исследование методом А в сыворотке человека IC_{50} (мкМ)
1	0,0007
2	0,001
3	0,001
4	0,002
5	0,002
6	0,003
7	0,003
8	0,003
9	0,003
10	0,003
11	0,004
12	0,004
13	0,004
14	0,006

Соединение №	Na _v 1.8 медико-химический оптический анализ, EVIPR исследование методом А в сыворотке человека IC ₅₀ (мкМ)
15	0,007
16	0,007
17	0,008
18	0,009
19	0,01
20	0,01
21	0,01
22	0,011
23	0,014
24	0,018
25	0,018
26	0,002

[001940] Таблица 20А. Величины IC₅₀ соединений 27-246, 264, 265, 295, и 303 по изобретению, полученные методом А исследования с использованием E-VIPR

Соединение №	Na _v 1.8 медико-химический оптический анализ, EVIPR исследование методом А в сыворотке человека IC ₅₀ (мкМ)
27	0,087
28	0,108
29	0,112
30	0,02
31	0,155
32	0,055
33	0,52
34	0,083
35	0,25
36	0,215
37	0,89
38	0,7
39	0,21
40	0,034

41	0,56
42	0,4
43	0,04
44	0,005
45	0,001
46	1,2
47	0,022
48	0,023
49	0,13
50	0,051
51	0,009
52	0,014
53	0,017
54	0,007
55	0,018
56	0,26
57	0,017
58	0,19
59	0,007
60	0,185
61	0,038
62	0,011
63	0,14
64	0,185
65	0,079
66	0,038
67	0,042
68	0,021
69	0,056
70	0,053
71	0,04
72	0,175
73	0,023
74	0,022

75	0,026
76	0,35
77	0,15
78	0,097
79	0,069
80	0,127
81	0,038
82	0,092
83	0,048
84	0,58
85	0,32
86	0,032
87	0,15
88	0,049
89	0,044
90	0,038
91	0,04
92	0,002
93	0,063
94	0,018
95	0,045
96	0,054
97	0,02
98	0,015
99	0,003
100	0,009
101	0,135
102	0,022
103	0,034
104	0,064
105	0,044
106	0,015
107	0,123
108	0,05

109	0,065
110	0,055
111	0,2
112	0,043
113	0,084
114	0,017
115	0,006
116	0,145
117	0,18
118	0,1
119	0,048
120	0,005
121	0,18
122	0,056
123	0,005
124	0,22
125	0,034
126	0,047
127	0,004
128	0,018
129	0,069
130	0,027
131	0,17
132	0,14
133	0,43
134	0,068
135	0,14
136	0,14
137	0,005
138	1,4
139	0,085
140	0,005
141	0,103
142	0,31

143	0,01
144	0,023
145	0,009
146	0,039
147	0,13
148	0,85
149	1,5
150	0,29
151	0,52
152	0,017
153	0,022
154	0,055
155	0,017
156	0,56
157	1
158	0,15
159	1,7
160	0,41
161	0,15
162	0,17
163	0,011
164	1,6
165	0,34
166	0,005
167	0,045
168	0,14
169	0,113
170	0,014
171	0,035
172	0,012
173	0,052
174	0,088
175	0,038
176	0,19

177	0,46
178	0,076
179	0,01
180	0,075
181	2,1
182	0,41
183	0,099
184	0,5
185	0,066
186	0,19
187	0,053
188	0,16
189	0,006
190	0,032
191	0,12
192	0,42
193	0,016
194	0,021
195	0,011
196	0,044
197	0,46
198	0,15
199	0,17
200	>3,1
201	0,001
202	0,04
203	0,046
204	0,6
205	0,15
206	0,045
207	0,027
208	0,013
209	0,05
210	0,14

211	0,006
212	0,054
213	0,009
214	0,66
215	0,018
216	0,008
217	1,1
218	0,002
219	0,0009
220	0,005
221	0,014
222	0,003
223	0,008
224	0,009
225	0,003
226	0,01
227	0,002
228	0,007
229	0,047
230	0,25
231	0,009
232	0,017
233	0,004
234	0,004
235	0,005
236	0,045
237	0,012
238	0,400
239	2,7
240	0,011
241	0,038
242	0,044
243	0,024
244	0,073

245	0,036
246	0,021
264	0,054
265	1,45
295	0,2
303	0,19

[001941] Таблица 20В. Величины IC_{50} соединений 247-263, 266-294, и 296-302 по изобретению, полученные методом В исследования с использованием E-VIPR

Соединение №	№ _п 1.8 медико-химический оптический анализ, E-VIPR исследование методом В в сыворотке человека IC_{50} (мкМ)
247	0,033
248	0,011
249	0,06
250	0,065
251	0,091
252	0,036
253	0,88
254	0,26
255	7,2
256	0,55
257	0,415
258	0,085
259	0,065
260	0,166
261	1,2
262	>25
263	>25
266	17
267	0,007
268	0,014
269	0,009
270	0,009
271	0,02

272	0,008
273	0,03
274	0,002
275	0,165
276	0,098
277	0,25
278	0,021
279	0,056
280	0,042
281	0,039
282	0,13
283	0,082
284	0,043
285	0,072
286	0,02
287	0,084
288	0,034
289	0,036
290	0,1
291	1,4
292	0,27
293	0,033
294	0,037
296	0,018
297	0,04
298	0,014
299	0,13
300	0,061
301	0,057
302	0,026

[001942] Величины IC_{50} для соединений, описанных ранее в патентном документе U.S. Patent No. 8779197, также определяли методом А, и они приведена в таблице 21. Номера соединений С1-С8 и С11, приведенные в таблице 21, относятся к соответствующим соединениям 1-8 и 11 в патентном документе U.S. Patent No. 8779197. Как явствует из сравнения данных в таблицах 20, 20А и 20В с данными в таблице 21,

соединения по изобретению являются более активными, чем соединения, описанные в патентном документе U.S. Patent No. 8779197.

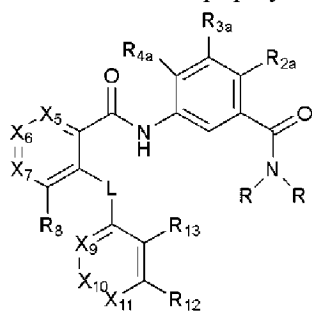
[001943] Таблица 21. Сравнительные величины IC_{50} соединений, описанных в патентном документе U.S. Patent No. 8779197, полученные E-VIPR исследованием методом А.

Соединение №	IC_{50} (мкМ)
C1	>3,1
C2	>3,1
C3	>3,1
C4	>3,1
C5	>3,1
C6	>3,1
C7	2,8
C8	0,985
C11	2,65

[001944] Для специалистов в данной области является очевидным, что в пределах объема настоящего изобретения могут быть сделаны многие модификации и вариации описанных в изобретении вариантов осуществления. Описанные в изобретении конкретные варианты осуществления выполняют функцию только иллюстративных примеров.

[001945] Основываясь на вышеизложенном, изобретение может быть представлено следующей совокупностью вариантов осуществления:

1. Соединение формулы (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X_9 представляет собой N или CR_9 ;

X_{10} представляет собой N или CR_{10} ;

X_{11} представляет собой N или CR_{11} ;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

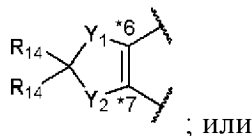
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_5 , R_6 и R_7 определяются следующим образом:

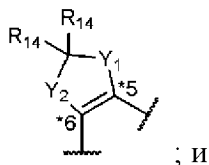
(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



; или

(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



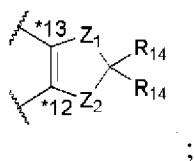
; и

R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



;

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

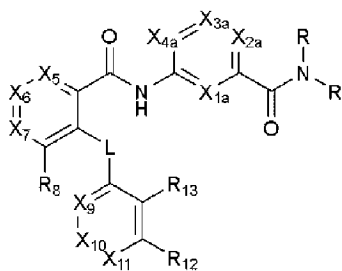
где в тех случаях, когда X_7 представляет собой CR_7 , и R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N; или

соединение формулы (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

X_{1a} представляет собой N или CH;

X_{2a} представляет собой N, N^+O^- или CR_{2a} ;

X_{3a} представляет собой N или CR_{3a} ;

X_{4a} представляет собой N или CR_{4a} ;

X_5 представляет собой N или CR_5 ;

X_6 представляет собой N или CR_6 ;

X_7 представляет собой N или CR_7 ;

X_9 представляет собой N или CR_9 ;

X_{10} представляет собой N или CR_{10} ;

X_{11} представляет собой N или CR_{11} ;

каждый R представляет собой независимо H или C_1 - C_6 алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси;

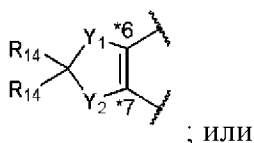
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси;

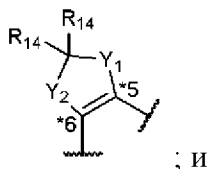
R_5 , R_6 и R_7 определяются следующим образом:

(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

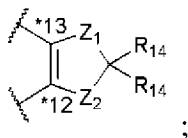


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3

заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

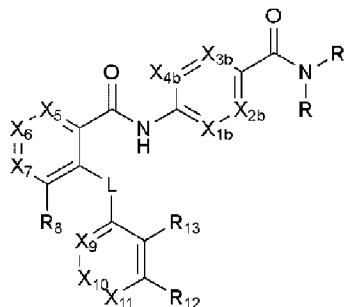
n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R₈ представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X₅, X₆ и X₇ не является N или CH;

где один или два из X_{1a}, X_{2a}, X_{3a} и X_{4a} представляет собой N или N⁺-O⁻;

где не более чем один из X₅, X₆ и X₇ представляет собой N;

где не более чем один из X₉, X₁₀ и X₁₁ представляет собой N; или соединение формулы (II)



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1b} представляет собой N или CR_{1b};

X_{2b} представляет собой N или CR_{2b};

X_{3b} представляет собой N или CR_{3b};

X_{4b} представляет собой N или CR_{4b};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

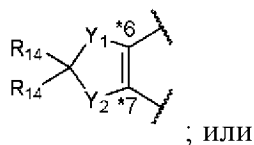
R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

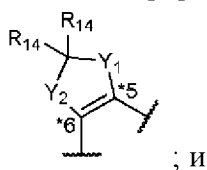
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

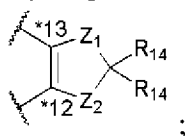


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

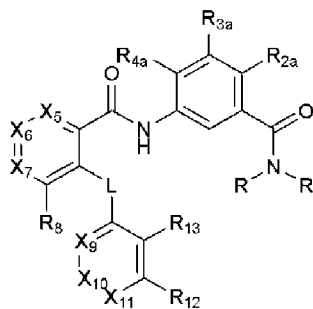
где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где не более чем два из X_{1b} , X_{2b} , X_{3b} и X_{4b} представляет собой N;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

2. Соединение формулы (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_5 представляет собой N или CR₅;

X_6 представляет собой N или CR₆;

X_7 представляет собой N или CR₇;

X_9 представляет собой N или CR₉;

X_{10} представляет собой N или CR₁₀;

X_{11} представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

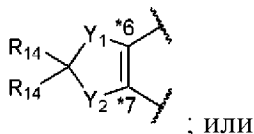
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

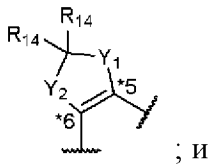
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

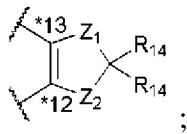


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$:

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

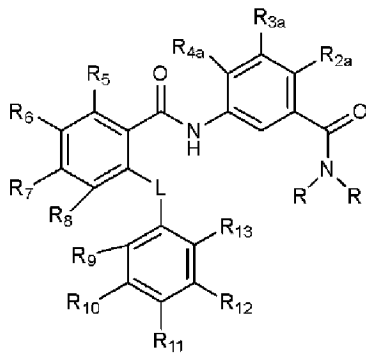
где в тех случаях, когда X_7 представляет собой CR₇ и R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

3. Соединение по п. 2, где соединение имеет формулу (I-A-1)



I-A-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L, R, R_{2a}, R_{3a}, R_{4a}, R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ определены в п. 2;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

4. Соединение по п. 2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

5. Соединение по любому одному из пп. 2-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой H.

6. Соединение по любому одному из пп. 2-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ алкокси.

7. Соединение по любому одному из пп. 2-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{3a} представляет собой H или галоген.

8. Соединение по любому одному из пп. 2-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{4a} представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

9. Соединение по любому одному из пп. 2-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси.

10. Соединение по любому одному из пп. 2-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

11. Соединение по любому одному из пп. 2-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

12. Соединение по любому одному из пп. 2-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₈ представляет собой H или OCH₂Ph.

13. Соединение по любому одному из пп. 2-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$.

14. Соединение по любому одному из пп. 2-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкокси.

15. Соединение по любому одному из пп. 2-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

16. Соединение по любому одному из пп. 2-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{12} представляет собой H, и R_{13} представляет собой H.

17. Соединение по п. 2, где соединение выбирают из группы соединений, представленных в таблицах 1, 1A и 1B, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по любому одному из пп. 1-17.

19. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по п. 18 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

20. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 18 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

21. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по п. 18 или фармацевтической композиции по п. 19 или 20.

22. Способ по п. 21, где потенциалзависимый натриевый канал представляет собой Nav1.8.

23. Способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, невождержанности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по п. 18 или фармацевтической композиции по п. 19 или 20.

24. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести нейропатической боли у субъекта.

25. Способ по п. 24, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

26. Способ по п. 24, где нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон.

27. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести мышечноскелетной боли у субъекта.

28. Способ по п. 27, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

29. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести острой боли у субъекта.

30. Способ по п. 29, где острая боль включает острую послеоперационную боль.

31. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

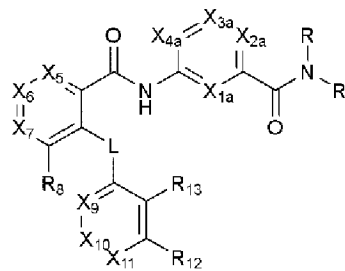
32. Способ по п. 31, где послеоперационная боль включает боль после бурсэктомии.

33. Способ по п. 31, где послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

34. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести висцеральной боли у субъекта.

35. Способ по любому одному из пп. 21-34, где указанного субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых одновременно, до или после проведения лечения с помощью соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

36. Соединение формулы (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1a} представляет собой N или CH;

X_{2a} представляет собой N, N⁺-O⁻ или CR_{2a};

X_{3a} представляет собой N или CR_{3a};

X_{4a} представляет собой N или CR_{4a};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

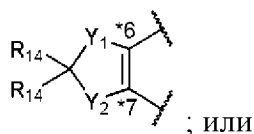
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

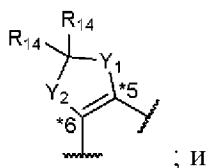
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

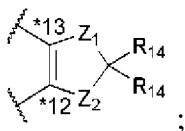


R₇ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R₉, R₁₀ и R₁₁ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w; или R₁₂ и R₁₃, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y₁, Y₂, Z₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой O или C(R₁₄)₂;

каждый R₁₄ представляет собой независимо H, галоген, C₁-C₄ алкил или C₁-C₄ галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный

гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

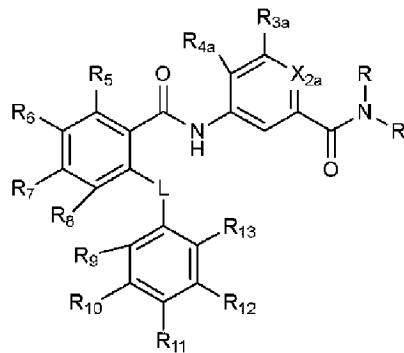
где в тех случаях, когда R₈ представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X₅, X₆ и X₇ не является N или CH;

где один или два из X_{1a}, X_{2a}, X_{3a} и X_{4a} представляет собой N или N⁺-O⁻;

где не более чем один из X₅, X₆ и X₇ представляет собой N;

где не более чем один из X₉, X₁₀ и X₁₁ представляет собой N.

37. Соединение по п. 36, где соединение имеет формулу (I-B-1)



I-B-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L, R, R_{2a}, R_{3a}, R_{4a}, R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ определены в п. 36;

X_{2a} представляет собой N или N⁺-O⁻;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

38. Соединение по п. 36 или 37, или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

39. Соединение по любому одному из пп. 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где X_{2a} представляет собой N.

40. Соединение по любому одному из пп. 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где X_{2a} представляет собой N⁺-O⁻.

41. Соединение по любому одному из пп. 36-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃.

42. Соединение по любому одному из пп. 36-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{2a} представляет собой H или галоген.

43. Соединение по любому одному из пп. 36-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{3a} представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

44. Соединение по любому одному из пп. 36-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{4a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил.

45. Соединение по любому одному из пп. 36-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 алкиламино.

46. Соединение по любому одному из пп. 36-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$.

47. Соединение по любому одному из пп. 36-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$.

48. Соединение по любому одному из пп. 36-47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_8 представляет собой H.

49. Соединение по любому одному из пп. 36-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

50. Соединение по любому одному из пп. 36-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10} представляет собой H или галоген.

51. Соединение по любому одному из пп. 36-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

52. Соединение по любому одному из пп. 36-51 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{12} представляет собой H и R_{13} представляет собой H.

53. Соединение по п. 36, где соединение выбирают из группы соединений, представленных в таблицах 1, 1A и 1B, или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Соединение по любому одному из пп. 36-53.

55. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 54 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

56. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 54 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

57. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 54, или фармацевтическую композицию по п. 55 или 56.

58. Способ по п. 57, где потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

59. Способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, невожденности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 54, или фармацевтической композиции по п. 55 или 56.

60. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести нейропатической боли у субъекта.

61. Способ по п. 60, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

62. Способ по п. 60, где нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон.

63. Способ по п. 59 где способ включает лечение или облегчение тяжести мышечноскелетной боли у субъекта.

64. Способ по п. 63, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

65. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести острой боли у субъекта.

66. Способ по п. 65, где острая боль включает острую послеоперационную боль.

67. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

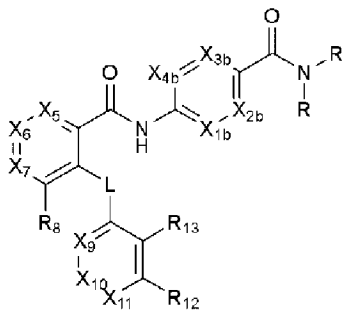
68. Способ по п. 67, где послеоперационная боль включает боль после бурсэктомии.

69. Способ по п. 67, где послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

70. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести висцеральной боли у субъекта.

71. Способ по любому одному из пп. 57-70, где указанного субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых одновременно, до или после проведения лечения с помощью соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

72. Соединение формулы (II)



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1b} представляет собой N или CR_{1b};

X_{2b} представляет собой N или CR_{2b};

X_{3b} представляет собой N или CR_{3b};

X_{4b} представляет собой N или CR_{4b};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

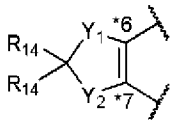
R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

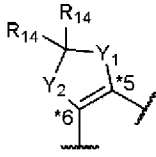
(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



; или

(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



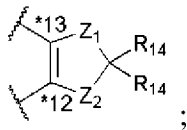
; и

R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



;

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

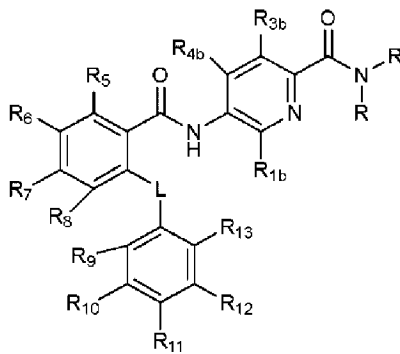
где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где не более чем два из X_{1b} , X_{2b} , X_{3b} и X_{4b} представляет собой N;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

73. Соединение по п. 36, где соединение имеет формулу (II-B-1)

**II-B-1**

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L, R, R_{1b}, R_{3b}, R_{4b}, R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ определены в п. 73;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

74. Соединение по п. 72 или 73 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

75. Соединение по любому одному из пп. 72-74 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃.

76. Соединение по любому одному из пп. 72-75 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{1b} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил.

77. Соединение по любому одному из пп. 72-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{2b} представляет собой H или галоген.

78. Соединение по любому одному из пп. 72-77 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{3b} представляет собой H.

79. Соединение по любому одному из пп. 72-78 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{4b} представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

80. Соединение по любому одному из пп. 72-79 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил или C₁-C₆ алкокси.

81. Соединение по любому одному из пп. 72-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси.

82. Соединение по любому одному из пп. 72-81 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси.

83. Соединение по любому одному из пп. 72-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₈ представляет собой H.

84. Соединение по любому одному из пп. 72-83 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси.

85. Соединение по любому одному из пп. 72-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10} представляет собой H или галоген.

86. Соединение по любому одному из пп. 72-85 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

87. Соединение по любому одному из пп. 72-86 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{12} представляет собой H и R_{13} представляет собой H.

88. Соединение по п. 72, где соединение выбирают из группы соединений, представленных в таблицах 1, 1A и 1B, или его фармацевтически приемлемая соль.

89. Соединение по любому одному из пп. 72-88.

90. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп. 72-88, его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 89 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

91. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 72-88 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 89 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

92. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 72-88 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 89, или фармацевтической композиции по п. 90 или 91.

93. Способ по п. 92, где потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

94. Способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из пп. 72-88 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 89, или фармацевтической композиции по п. 90 или 91.

95. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести у субъекта нейропатической боли.

96. Способ по п. 95, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

97. Способ по п. 95, где нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон.

98. Способ по п. 94 где способ включает лечение или облегчение тяжести мышечноскелетной боли у субъекта.

99. Способ по п. 98, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

100. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести острой боли у субъекта.

101. Способ по п. 100, где острая боль включает острую послеоперационную боль.

102. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

103. Способ по п. 102, где послеоперационная боль включает боль после бурсэктомии.

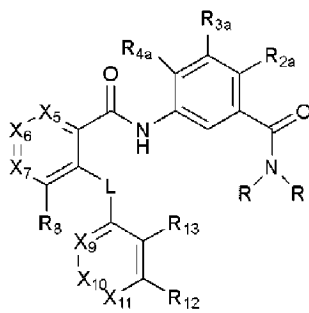
104. Способ по п. 102, где послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

105. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести висцеральной боли субъекта.

106. Способ по любому одному из пп. 92-105, где указанного субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых одновременно, до или после проведения лечения с помощью соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

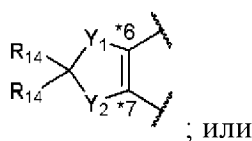
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

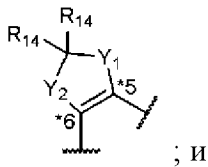
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

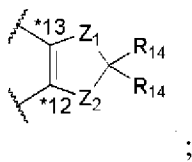


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

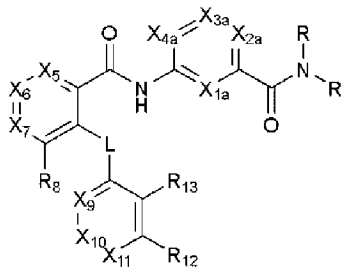
где в тех случаях, когда X_7 представляет собой CR_7 , и R_7 представляет собой C_1 - C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N; или

соединение формулы (I-B)

**I-B**

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1a} представляет собой N или CH;

X_{2a} представляет собой N, N⁺-O⁻ или CR_{2a};

X_{3a} представляет собой N или CR_{3a};

X_{4a} представляет собой N или CR_{4a};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

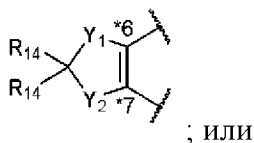
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

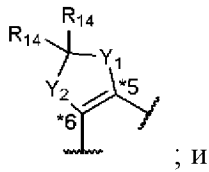
(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



; или

(iii) R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

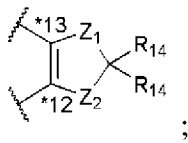


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

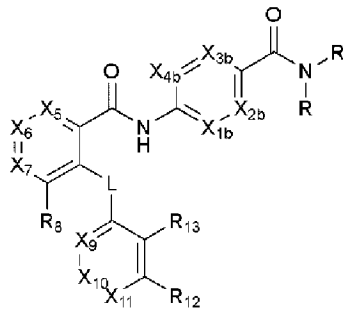
где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где один или два из X_{1a} , X_{2a} , X_{3a} и X_{4a} представляет собой N или N^+-O^- ;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N; или

соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1b} представляет собой N или CR_{1b};

X_{2b} представляет собой N или CR_{2b};

X_{3b} представляет собой N или CR_{3b};

X_{4b} представляет собой N или CR_{4b};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

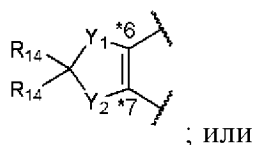
R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

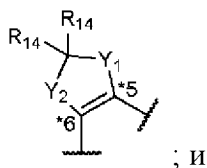
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

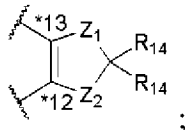


R₇ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w;

R₈ представляет собой H или -O-(CH₂)_n-R_w;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

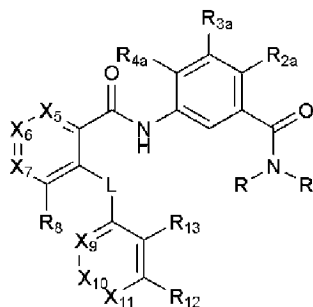
где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где не более чем два из X_{1b} , X_{2b} , X_{3b} и X_{4b} представляет собой N;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

2. Соединение формулы (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой O, $C(R)_2$ или одинарную химическую связь;

X_5 представляет собой N или CR_5 ;

X_6 представляет собой N или CR_6 ;

X_7 представляет собой N или CR_7 ;

X_9 представляет собой N или CR_9 ;

X_{10} представляет собой N или CR_{10} ;

X_{11} представляет собой N или CR_{11} ;

каждый R представляет собой независимо H или C_1-C_6 алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

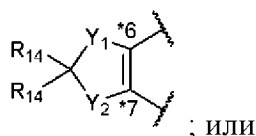
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

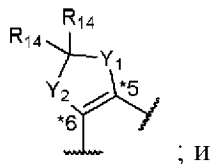
R_5 , R_6 и R_7 определяются следующим образом:

(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

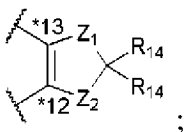


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

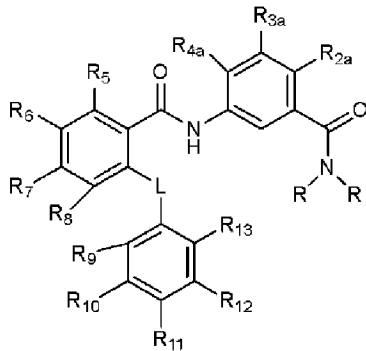
где в тех случаях, когда X_7 представляет собой CR_7 и R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил, то тогда R_{2a} не является H;

где в тех случаях, когда R_{4a} представляет собой галоген, то тогда R_{2a} не является H;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

3. Соединение по п. 2, где соединение имеет формулу (I-A-1)



I-A-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L , R , R_{2a} , R_{3a} , R_{4a} , R_8 , R_9 , R_{10} и R_{11} определены в п. 2;

R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$.

4. Соединение по п. 2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

5. Соединение по любому одному из пп. 2-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой H.

6. Соединение по любому одному из пп. 2-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси.

7. Соединение по любому одному из пп. 2-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{3a} представляет собой H или галоген.

8. Соединение по любому одному из пп. 2-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{4a} представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

9. Соединение по любому одному из пп. 2-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

10. Соединение по любому одному из пп. 2-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$.

11. Соединение по любому одному из пп. 2-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$.

12. Соединение по любому одному из пп. 2-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_8 представляет собой H или OCH_2Ph .

13. Соединение по любому одному из пп. 2-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$.

14. Соединение по любому одному из пп. 2-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10} представляет собой H, галоген, OH или C_1-C_6 алкокси.

15. Соединение по любому одному из пп. 2-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

16. Соединение по любому одному из пп. 2-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{12} представляет собой H, и R_{13} представляет собой H.

17. Соединение по п. 2, где соединение выбирают из группы соединений, представленных в таблицах 1, 1A и 1B, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по любому одному из пп. 1-17.

19. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по п. 18 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

20. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 18 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

21. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по п. 18 или фармацевтической композиции по п. 19 или 20.

22. Способ по п. 21, где потенциалзависимый натриевый канал представляет собой Nav1.8.

23. Способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, невожденности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по п. 18 или фармацевтической композиции по п. 19 или 20.

24. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести нейропатической боли у субъекта.

25. Способ по п. 24, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

26. Способ по п. 24, где нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон.

27. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести мышечноскелетной боли у субъекта.

28. Способ по п. 27, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

29. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести острой боли у субъекта.

30. Способ по п. 29, где острая боль включает острую послеоперационную боль.

31. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

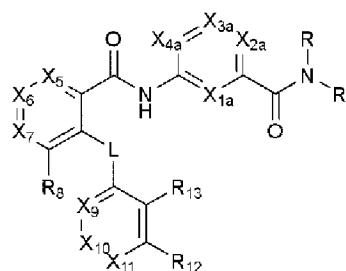
32. Способ по п. 31, где послеоперационная боль включает боль после бурсэктомии.

33. Способ по п. 31, где послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

34. Способ по п. 23, где способ включает лечение или облегчение тяжести висцеральной боли у субъекта.

35. Способ по любому одному из пп. 21-34, где указанного субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых одновременно, до или после проведения лечения с помощью соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

36. Соединение формулы (I-V)



I-B

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1a} представляет собой N или CH;

X_{2a} представляет собой N, N⁺-O⁻ или CR_{2a};

X_{3a} представляет собой N или CR_{3a};

X_{4a} представляет собой N или CR_{4a};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{2a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

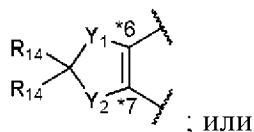
R_{3a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{4a} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

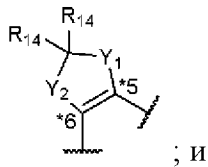
R₅, R₆ и R₇ определяются следующим образом:

(i) R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w;

(ii) R₅ представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и R₆ и R₇, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R₅ и R₆, вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

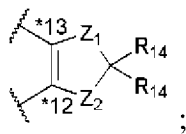


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

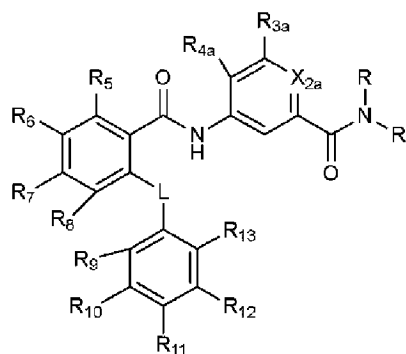
где в тех случаях, когда R_8 представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_7 не является N или CH;

где один или два из X_{1a} , X_{2a} , X_{3a} и X_{4a} представляет собой N или N^+-O^- ;

где не более чем один из X_5 , X_6 и X_7 представляет собой N;

где не более чем один из X_9 , X_{10} и X_{11} представляет собой N.

37. Соединение по п. 36, где соединение имеет формулу (I-B-1)



I-B-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L, R, R_{2a}, R_{3a}, R_{4a}, R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ определены в п. 36;

X_{2a} представляет собой N или N⁺-O⁻;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

38. Соединение по п. 36 или 37, или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

39. Соединение по любому одному из пп. 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где X_{2a} представляет собой N.

40. Соединение по любому одному из пп. 36-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где X_{2a} представляет собой N⁺-O⁻.

41. Соединение по любому одному из пп. 36-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃.

42. Соединение по любому одному из пп. 36-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{2a} представляет собой H или галоген.

43. Соединение по любому одному из пп. 36-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{3a} представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

44. Соединение по любому одному из пп. 36-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{4a} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил.

45. Соединение по любому одному из пп. 36-44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ алкиламино.

46. Соединение по любому одному из пп. 36-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₆ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

47. Соединение по любому одному из пп. 36-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₇ представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

48. Соединение по любому одному из пп. 36-47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₈ представляет собой H.

49. Соединение по любому одному из пп. 36-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₉ представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси.

50. Соединение по любому одному из пп. 36-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁₀ представляет собой H или галоген.

51. Соединение по любому одному из пп. 36-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

52. Соединение по любому одному из пп. 36-51 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{12} представляет собой H и R_{13} представляет собой H.

53. Соединение по п. 36, где соединение выбирают из группы соединений, представленных в таблицах 1, 1A и 1B, или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Соединение по любому одному из пп. 36-53.

55. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 54 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

56. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 54 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

57. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 54, или фармацевтическую композицию по п. 55 или 56.

58. Способ по п. 57, где потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

59. Способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, неводержанности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из пп. 36-53 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 54, или фармацевтической композиции по п. 55 или 56.

60. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести нейропатической боли у субъекта.

61. Способ по п. 60, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

62. Способ по п. 60, где нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон.

63. Способ по п. 59 где способ включает лечение или облегчение тяжести мышечноскелетной боли у субъекта.

64. Способ по п. 63, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

65. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести острой боли у субъекта.

66. Способ по п. 65, где острая боль включает острую послеоперационную боль.

67. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

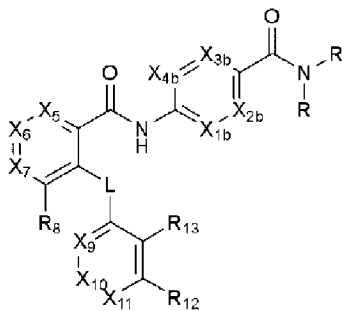
68. Способ по п. 67, где послеоперационная боль включает боль после бурсэктомии.

69. Способ по п. 67, где послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

70. Способ по п. 59, где способ включает лечение или облегчение тяжести висцеральной боли у субъекта.

71. Способ по любому одному из пп. 57-70, где указанного субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых одновременно, до или после проведения лечения с помощью соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

72. Соединение формулы (II)



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где

L представляет собой O, C(R)₂ или одинарную химическую связь;

X_{1b} представляет собой N или CR_{1b};

X_{2b} представляет собой N или CR_{2b};

X_{3b} представляет собой N или CR_{3b};

X_{4b} представляет собой N или CR_{4b};

X₅ представляет собой N или CR₅;

X₆ представляет собой N или CR₆;

X₇ представляет собой N или CR₇;

X₉ представляет собой N или CR₉;

X₁₀ представляет собой N или CR₁₀;

X₁₁ представляет собой N или CR₁₁;

каждый R представляет собой независимо H или C₁-C₆ алкил;

R_{1b} представляет собой H, галоген, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси;

R_{2b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

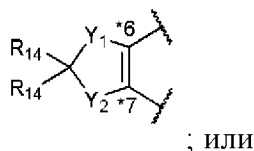
R_{3b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R_{4b} представляет собой H, галоген, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

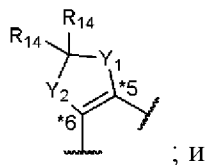
R_5 , R_6 и R_7 определяются следующим образом:

(i) R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

(ii) R_5 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, C_1-C_6 алкиламино или $-W-(CH_2)_n-R_w$; и R_6 и R_7 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



(iii) R_5 и R_6 , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:

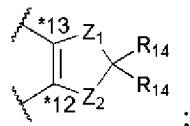


R_7 представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_8 представляет собой H или $-O-(CH_2)_n-R_w$;

R_9 , R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$;

R_{12} и R_{13} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-W-(CH_2)_n-R_w$; или R_{12} и R_{13} , вместе с углеродными атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или $C(R_{14})_2$;

каждый R_{14} представляет собой независимо H, галоген, C_1-C_4 алкил или C_1-C_4 галогеналкил;

каждый W представляет собой независимо O или одинарную химическую связь;

каждый R_w представляет собой независимо 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный гетероарил, где указанный 3-6 членный циклоалкил, фенил или 5-6 членный

гетероарил может быть незамещенным или может быть замещен с помощью 1-3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ галогеналкила; и

n представляет собой 0 или 1;

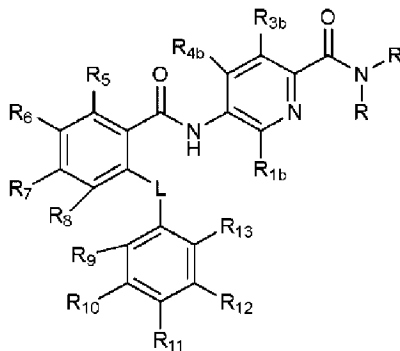
где в тех случаях, когда R₈ представляет собой H, то тогда, по меньшей мере, один из X₅, X₆ и X₇ не является N или CH;

где не более чем два из X_{1b}, X_{2b}, X_{3b} и X_{4b} представляет собой N;

где не более чем один из X₅, X₆ и X₇ представляет собой N;

где не более чем один из X₉, X₁₀ и X₁₁ представляет собой N.

73. Соединение по п. 36, где соединение имеет формулу (II-B-1)



II-B-1

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L, R, R_{1b}, R_{3b}, R_{4b}, R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ определены в п. 73;

R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, C₁-C₆ алкиламино или -W-(CH₂)_n-R_w; и

R₁₂ и R₁₃ каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -W-(CH₂)_n-R_w.

74. Соединение по п. 72 или 73 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой O.

75. Соединение по любому одному из пп. 72-74 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой независимо H или CH₃.

76. Соединение по любому одному из пп. 72-75 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{1b} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил.

77. Соединение по любому одному из пп. 72-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{2b} представляет собой H или галоген.

78. Соединение по любому одному из пп. 72-77 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{3b} представляет собой H.

79. Соединение по любому одному из пп. 72-78 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{4b} представляет собой H или C₁-C₆ алкил.

80. Соединение по любому одному из пп. 72-79 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

81. Соединение по любому одному из пп. 72-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

82. Соединение по любому одному из пп. 72-81 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_7 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

83. Соединение по любому одному из пп. 72-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_8 представляет собой H.

84. Соединение по любому одному из пп. 72-83 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_9 представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси.

85. Соединение по любому одному из пп. 72-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{10} представляет собой H или галоген.

86. Соединение по любому одному из пп. 72-85 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{11} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

87. Соединение по любому одному из пп. 72-86 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_{12} представляет собой H и R_{13} представляет собой H.

88. Соединение по п. 72, где соединение выбирают из группы соединений, представленных в таблицах 1, 1A и 1B, или его фармацевтически приемлемая соль.

89. Соединение по любому одному из пп. 72-88.

90. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп. 72-88, его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 89 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

91. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 72-88 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 89 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред.

92. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 72-88 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 89, или фармацевтической композиции по п. 90 или 91.

93. Способ по п. 92, где потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

94. Способ лечения или облегчения тяжести хронической боли, кишечной боли, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, связанной с раковым заболеванием боли, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, множественного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута,

невоздержанности, патологического кашля или нарушения сердечного ритма у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому одному из пп. 72-88 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 89, или фармацевтической композиции по п. 90 или 91.

95. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести у субъекта нейропатической боли.

96. Способ по п. 95, где нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

97. Способ по п. 95, где нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон.

98. Способ по п. 94 где способ включает лечение или облегчение тяжести мышечноскелетной боли у субъекта.

99. Способ по п. 98, где мышечноскелетная боль включает боль при остеоартрите.

100. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести острой боли у субъекта.

101. Способ по п. 100, где острая боль включает острую послеоперационную боль.

102. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

103. Способ по п. 102, где послеоперационная боль включает боль после бурсэктомии.

104. Способ по п. 102, где послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

105. Способ по п. 94, где способ включает лечение или облегчение тяжести висцеральной боли субъекта.

106. Способ по любому одному из пп. 92-105, где указанного субъекта подвергают лечению с помощью одного или более дополнительных терапевтических средств, вводимых одновременно, до или после проведения лечения с помощью соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

По доверенности