CSA674085

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

07-123852

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

TITULO: DERIVADOS DE PIRIDINA

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 03 de Noviembre de 2009

P2009/000178

Corre, No Excluye, Título
FW 03-12-2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK M

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000178**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

SOLICITANTE (71)

(2)

Nombre: PFIZER LIMITED
Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Gran Bretaña
Nacionalidad o Domicilio: Británica
Lugar de Constitución: Gran Bretaña
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/001050 Fecha Abril 21, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/135826 Fecha Noviembre 13, 2008

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE PIRIDINA** (Folio 575)

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, C07D 213/75, A61K 31/4439, A61K 31/4427, A61K 31/44, A61P 29/00, A61P 25/28

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 03, 2007	60/915.745
US	Agosto 23, 2007	60/957.536

(9) **Comprobante de pago No.** 09- **Fecha**

(10) **ANEXOS**

2

[x]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[x]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[x]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-024.646
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[ ]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[ ]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2008/001050

1. **Sharanjeet Kaur BAGAL,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

2. **Karl Richard GIBSON,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

3. **Mark Ian KEMP,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

4. **Cedric POINSARD,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Francesa

5. **Blanda Luzia STAMMEN,**
   Eastern Point Road, Groton, CT 06340
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Alemania

6. **Stephen Martin DENTON,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

7. **Melanie Susanne GLOSSOP,**
   Ramsgate Road, Sandwich,
   Kent CT13 9NJ
   Gran Bretaña
   Nacionalidad: Británica

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-123852- -00000-0000

Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 82,013
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	48451362	03/11/2009	90,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	90,000.00
		TOTAL : $	90,000.00

SON: NOVENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

5

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 80,661
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	150,000.00
		TOTAL : $	150,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,662
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,663
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

8

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,664
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-123852- -00000-0000

Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,665
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-123852- -00000-0000

Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,666
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,667
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

12

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,668
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

13

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,669
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,670
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

15

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,671
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI		25,000.00
		TOTAL :	$	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

16

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,672
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI		25,000.00
		TOTAL :	$	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,673
FECHA : OCTUBRE 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-123852- -00000-0000
Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130888656	26/10/2009	8,136,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL : $	25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

18

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert.Notarial . Olarter" Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail: treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES

19

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olar
J. Ian Raisbec
Ana María Frie
Juan Guillermo Mou
Natalia Castr

Zayde Chalit
Jacqueline Chaparr
José Luis Londoñ
Felipe Mendoz
Simón Salina

Of Counse
Guillermo Chalit
Graciela Mel

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,
PFIZER LIMITED
domiciliado en
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents

Department

Date/Fecha: 8th May 2006

City,Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification	Certificación Notarial
On this date, 11th May 2006 The undersigned Notary Public certifies:	En esta fecha, el Notario Público suscrito certifica:
1. That Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department of legal age and domiciled in Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England signed the foregoing document.	1. Que mayor de edad y domiciliado suscribió el documento que antecede.
2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director of European Patents Department of Pfizer Limited	2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de
3. That PFIZER LIMITED, having its principal place of business located in Sandwich, Kent, England is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.	4. Que con sede principal ubicada en está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.
4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.	4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s): Certified Board Minute Extract which was held on 23rd September 2005.	5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION

21

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
   Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **Kenneth Greenwood**

3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**

4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres — Certified/Attesté
6. the/le **12 May 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs / par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H014598**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**

Sea

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/135826 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/001050

(22) International Filing Date: 21 April 2008 (21.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/915,745 3 May 2007 (03.05.2007) US
60/957,536 23 August 2007 (23.08.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BAGAL, Sharanjeet, Kaur** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **GIBSON, Karl, Richard** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **KEMP, Mark, Ian** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **POINSARD, Cedric** [FR/FR]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **STAMMEN, Blanda, Luzia** [DE/DE]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **DENTON, Stephen, Martin** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **GLOSSOP, Melanie, Susanne** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

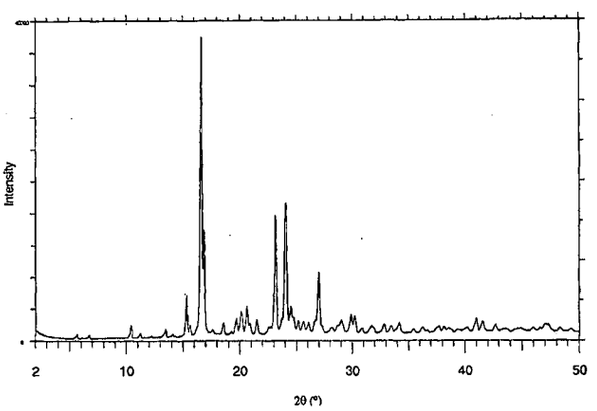
(74) Agents: **DROUIN, Stéphane** et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

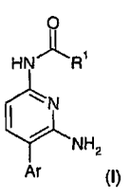
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

[Continued on next page]

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVES

Figure 2 PXRD Pattern for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide





(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I): (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, and compositions containing such compounds and the uses of such compounds for the treatment of pain.

WO 2008/135826 A2

WO 2008/135826 A2

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

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

PYRIDINE DERIVATIVES

This invention relates to pyridine derivatives. More particularly, this invention relates to heteroaryl substituted N-[6-amino-5-aryl-pyridin-2-yl]-carboxamide derivatives and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives.

The pyridine derivatives of the present invention are sodium channel modulators and have a number of therapeutic applications, particularly in the treatment of pain. More particularly, the pyridine derivatives of the invention are $Na_{V1.8}$ modulators. Preferred pyridine derivatives of the invention show an affinity for the $Na_{V1.8}$ channel which is greater than their affinity for the $Na_{V1.5}$ channel and the tetrodotoxin-sensitive sodium channels (TTX-S).

The $Na_{V1.8}$ channel is a voltage-gated sodium channel which is expressed in nociceptors, the sensory neurones responsible for transducing painful stimuli. The rat channel and the human channel have been cloned in 1996 and 1998 respectively (*Nature* 1996; **379**: 257-262; *Pain* 1998(Nov); **78(**2):107-114). The $Na_{V1.8}$ channel was previously known as SNS (sensory neurone specific) and PN3 (peripheral nerve type 3). The $Na_{V1.8}$ channel is atypical in that it shows resistance to the blocking effects of the puffer fish toxin tetrodotoxin and it is believed to underlie the slow-voltage-gated and tetrodotoxin-resistant (TTX-R) sodium currents recorded from dorsal root ganglion neurones. The closest molecular relative to the $Na_{V1.8}$ channel is the $Na_{V1.5}$ channel, which is the cardiac sodium channel, with which it shares approximately 60% homology. The $Na_{V1.8}$ channel is expressed most highly in the 'small cells' of the dorsal root ganglia (DRG). These are thought to be the C- and A-delta cells which are the putative polymodal nociceptors, or pain sensors. Under normal conditions, the $Na_{V1.8}$ channel is not expressed anywhere other than subpopulations of DRG neurones. The $Na_{V1.8}$ channels are thought to contribute to the process of DRG sensitisation and also to hyperexcitability due to nerve injury. Inhibitory modulation of the $Na_{V1.8}$ channels is aimed at

reducing the excitability of nociceptors, by preventing them from contributing to the excitatory process.

Studies have shown that $Na_{V1.8}$ knock-out leads to a blunted pain phenotype, mostly to inflammatory challenges (A.N. Akopian *et al.*, *Nat. Neurosci.* 1999; **2**; 541-548) and that $Na_{V1.8}$ knockdown reduces pain behaviours, in this case neuropathic pain (J. Lai *et al.*, *Pain,* 2002(Jan); **95**(1-2): 143-152). Coward *et al.* and Yiangou *et al.*, have shown that $Na_{V1.8}$ appears to be expressed in pain conditions (*Pain.* 2000(March); **85**(1-2): 41-50 and FEBS Lett. 2000(Feb 11); **467**(2-3): 249-252).

The $Na_{V1.8}$ channel has also been shown to be expressed in structures relating to the back and tooth pulp and there is evidence for a role in causalgia, inflammatory bowel conditions and multiple sclerosis (Bucknill *et al.*, *Spine.* 2002(Jan 15); **27**(2):135-140: Shembalker *et al.*, *Eur J Pain.* 2001; **5**(3): 319-323: Laird *et al.*, *J Neurosci.* 2002(Oct 1); **22**(19): 8352-8356: Black *et al.*, *Neuroreport.* 1999(Apr 6); **10**(5): 913-918 and *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000: **97**: 11598-11602).

Several sodium channel modulators are known for use as anticonvulsants or antidepressants, such as carbamazepine, amitriptyline, lamotrigine and riluzole, all of which target brain tetradotoxin-sensitive (TTX-S) sodium channels. Such TTX-S agents suffer from dose-limiting side effects, including dizziness, ataxia and somnolence, primarily due to action at TTX-S channels in the brain.

WO-A-2006/011050 discusses 6-amino-2-aminocarbonyl-5-phenyl-pyridine derivatives.

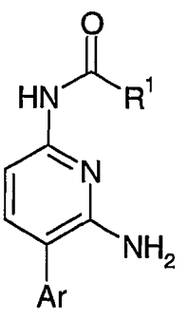
It is an objective of the invention to provide new $Na_{V1.8}$ channel modulators that are good drug candidates. Preferred compounds should bind potently to the $Na_{V1.8}$ channel whilst showing little affinity for other sodium channels, particularly $Na_{V1.5}$ and the TTX-S channels, and show functional activity as

$Na_{V1.8}$ channel modulators. They should be well absorbed from the gastrointestinal tract, be metabolically stable and possess favourable pharmacokinetic properties. They should be non-toxic and demonstrate few side-effects. Furthermore, the ideal drug candidate will exist in a physical form that is stable, non-hygroscopic and easily formulated. Preferred pyridine derivatives of the present invention are selective for the $Na_{V1.8}$ channel over $Na_{V1.5}$ and the tetradotoxin-sensitive (TTX-S) sodium channels, leading to improvements in the side-effect profile.

The pyridine derivatives of the present invention are therefore potentially useful in the treatment of a wide range of disorders, particularly pain, acute pain, chronic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, visceral pain, nociceptive pain including post-surgical pain, and mixed pain types involving the viscera, gastrointestinal tract, cranial structures, musculoskeletal system, spine, urogenital system, cardiovascular system and CNS, including cancer pain, back and orofacial pain.

Other conditions that may be treated with the pyridine derivatives of the present invention include multiple sclerosis, neurodegenerative disorders, irritable bowel syndrome, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, neuropathological disorders, functional bowel disorders, inflammatory bowel diseases, pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis, pancreatitis, migraine, cluster and tension headaches, diabetic neuropathy, peripheral neuropathic pain, sciatica, fibromyalgia, causalgia, and conditions of lower urinary tract dysfunction.

The invention provides a pyridine derivative of the formula (I):



(I)

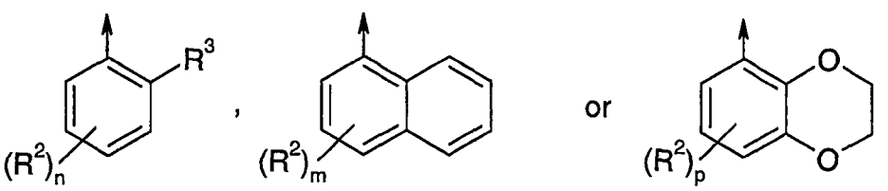
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

R^1 is selected from:

(i) phenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylamino and di-$((C_1\text{-}C_4)$alkyl)amino; and

(ii) a 5- membered heteroaryl group comprising either (a) from 1 to 4 nitrogen atoms or (b) one oxygen or one sulphur atom and 1 or 2 nitrogen atoms, and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by one substituent selected from $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkylamino and di-$((C_1\text{-}C_4)$alkyl)amino; with the proviso that R^1 is not imidazolyl, oxazolyl or 1,2,4-triazolyl;

Ar is



wherein → indicates the point of attachment to the pyridine ring;

each R^2 is independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, OR^4, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, cyano or halo;

n is 0 to 4;

m is 0 to 7;

p is 0 to 3;

R^3 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, OR^4, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, cyano or halo;

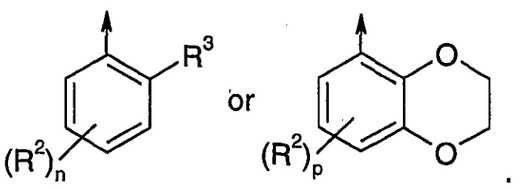
R^4 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, Het^1-, or $Het^1(C_1\text{-}C_4)$alkyl-; and

Het^1 is a saturated 5- or 6-membered heterocyclic ring comprising one oxygen atom.

In the above definitions, halo means fluoro, chloro, bromo or iodo. Alkyl, and alkoxy groups, containing the requisite number of carbon atoms, can be unbranched or branched. Examples of alkyl include methyl, ethyl, propyl (n-

propyl and i-propyl) and butyl (n-butyl, i-butyl, sec-butyl and t-butyl). Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy (n-propoxy and i-propoxy) and butoxy (n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy and t-butoxy). Haloalkyl and haloalkoxy refers to an alkyl or alkoxy group, containing the requisite number of carbon atoms, which is substituted with one or more halogen atoms. Examples of haloalkyl include trifluoromethyl and 2,2,2-trifluoroethyl. Examples of haloalkoxy include trifluoromethoxy and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In a preferred aspect (A), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar is



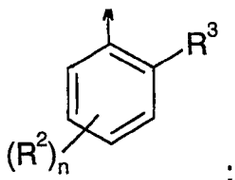
;

and n, R^1, R^2 and R^3 are as defined above. Preferably, n is 0, 1 or 2 and p is 0, 1 or 2.

In a preferred aspect (B), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar, n, m, p, R^1 and R^3 are as defined above, either in the broadest aspect or in preferred aspects under (A); and each R^2 is independently $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, OR^4, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, and halo; and wherein R^4 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, or $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl; more preferably, each R^2 is independently methyl, ethyl, propyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, cyclopropyloxy, methoxymethyl, methoxyethoxy, methoxypropoxy, cyclopropylmethoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chloro or fluoro; most preferably each R^2 is independently hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, cyclopropyloxy, methoxymethyl, methoxyethoxy, methoxypropoxy, cyclopropylmethoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chloro or fluoro.

In an alternative preferred aspect (B1), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar, n, m, p, R^1 and R^3 are as defined above, either in the broadest aspect or in preferred aspects under (A); and each R^2 is independently (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkoxy, cyano or halo; more preferably, each R^2 is independently (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkoxy, or halo; more preferably, each R^2 is independently methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, propoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chloro or fluoro.

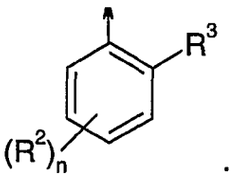
In preferred aspect (C), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein when Ar is



;

n, R^1 and R^2 are as defined above, either in the broadest aspect or in preferred aspects under (A), (B) or (B1), and R^3 is not hydrogen; more preferably, R^3 is halo, halo(C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkyl, hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_4)alkoxy, (C_3-C_6)cycloalkyloxy or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy; more preferably, R^3 is methyl, ethyl, propyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, cyclopropyloxy, methoxymethyl, methoxyethoxy, methoxypropoxy, cyclopropylmethoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chloro or fluoro; most preferably, R^3 is ethoxy, propoxy, cyclopropyloxy, methoxyethoxy, cyclopropylmethoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chloro or fluoro.

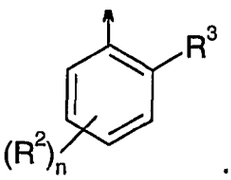
In an alternative preferred aspect (C1), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein when Ar is



;

n, R^1 and R^2 are as defined above, either in the broadest aspect or in preferred aspects under (A), (B) or (B1), and R^3 is halo, halo(C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy or (C_1-C_4)alkyl; more preferably chloro, fluoro, methyl, ethyl, propyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluromethoxy, trifluoromethoxy or 2,2,2-trifluoroethoxy; more preferably chloro, fluoro, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluromethoxy, trifluoromethoxy or 2,2,2-trifluoroethoxy; most preferably chloro, trifluoromethyl, or trifluoromethoxy.

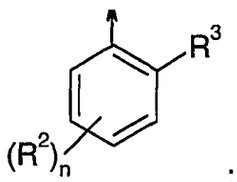
In an alternative preferred aspect (C2), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar is



;

n, R^1 and R^2 are as defined above, either in the broadest aspect or in preferred aspects under (A), (B) or (B1), and R^3 is OR^4 or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, wherein R^4 is hydrogen, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl, Het^1-, or Het^1(C_1-C_4)alkyl-; more preferably R^3 is hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_4)alkoxy, (C_3-C_6)cycloalkyloxy or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkoxy; more preferably R^3 is (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_4)alkoxy or (C_3-C_6)cycloalkyloxy [for example cyclopropyloxy, or cyclopropylmethoxy]; more preferably R^3 is (C_3-C_6)cycloalkyloxy; even more preferably R^3 is cyclopropyloxy.

In an alternative preferred aspect (C3), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar is



;

n, R^1 and R^2 are as defined above, either in the broadest aspect or in preferred aspects under (A), (B) or (B1), and R^3 is halo, more preferably chloro.

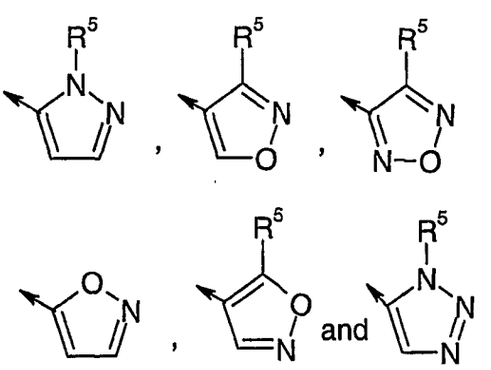
In a preferred aspect (D), the invention provides a pyridine derivative of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar, n, m, p, R^1, R^2 and $R^3$are as defined above, either in the broadest aspect or in a preferred aspect under (A), (B), (B1), (C), (C1), (C2) or (C3); and specific examples of R^1 include phenyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl and tetrazolyl (each optionally substituted as specified above):

preferably R^1 is selected from:

(i) phenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halo, cyano, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl; and

(ii) a 5-membered heteroaryl group selected from pyrazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, and 1,2,3-triazolyl, each being optionally substituted with (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl:

more preferably, R^1 is a 5-membered heteroaryl group selected from



wherein → indicates the point of attachment to the carbonyl moiety and wherein each R^5 is independently (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, or (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl; more R^5 is preferably methyl, ethyl, propyl, trifluoromethyl or methoxymethyl; most preferably R^5 is methyl or ethyl.

Specific preferred pyridine derivatives according to the invention are those listed in the Examples section below, and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

The compounds of formula (I), being $Na_{V1.8}$ channel modulators, are potentially useful in the treatment of a range of disorders. The treatment of pain, particularly chronic, inflammatory, neuropathic, nociceptive and visceral pain, is a preferred use.

Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of danger from potentially injurious stimuli from the external environment. The system operates through a specific set of primary sensory neurones and is activated by noxious stimuli *via* peripheral transducing mechanisms (see Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 for a review). These sensory fibres are known as nociceptors and are characteristically small diameter axons with slow conduction velocities. Nociceptors encode the intensity, duration and quality of noxious stimulus and by virtue of their topographically organised projection to the spinal cord, the location of the stimulus. The nociceptors are found on nociceptive nerve fibres of which there are two main types, A-delta fibres (myelinated) and C fibres (non-myelinated). The activity generated by nociceptor input is transferred, after complex processing in the dorsal horn, either directly, or via brain stem relay nuclei, to the ventrobasal thalamus and then on to the cortex, where the sensation of pain is generated.

Pain may generally be classified as acute or chronic. Acute pain begins suddenly and is short-lived (usually twelve weeks or less). It is usually associated with a specific cause such as a specific injury and is often sharp and severe. It is the kind of pain that can occur after specific injuries resulting

from surgery, dental work, a strain or a sprain. Acute pain does not generally result in any persistent psychological response. In contrast, chronic pain is long-term pain, typically persisting for more than three months and leading to significant psychological and emotional problems. Common examples of chronic pain are neuropathic pain (e.g. painful diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia), carpal tunnel syndrome, back pain, headache, cancer pain, arthritic pain and chronic post-surgical pain.

When a substantial injury occurs to body tissue, *via* disease or trauma, the characteristics of nociceptor activation are altered and there is sensitisation in the periphery, locally around the injury and centrally where the nociceptors terminate. These effects lead to a heightened sensation of pain. In acute pain these mechanisms can be useful, in promoting protective behaviours which may better enable repair processes to take place. The normal expectation would be that sensitivity returns to normal once the injury has healed. However, in many chronic pain states, the hypersensitivity far outlasts the healing process and is often due to nervous system injury. This injury often leads to abnormalities in sensory nerve fibres associated with maladaptation and aberrant activity (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

Clinical pain is present when discomfort and abnormal sensitivity feature among the patient's symptoms. Patients tend to be quite heterogeneous and may present with various pain symptoms. Such symptoms include: 1) spontaneous pain which may be dull, burning, or stabbing; 2) exaggerated pain responses to noxious stimuli (hyperalgesia); and 3) pain produced by normally innocuous stimuli (allodynia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Although patients suffering from various forms of acute and chronic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms may be different and may, therefore, require different treatment strategies. Pain can also therefore be divided into a number of different subtypes according to differing pathophysiology, including nociceptive, inflammatory and neuropathic pain.

Nociceptive pain is induced by tissue injury or by intense stimuli with the potential to cause injury. Pain afferents are activated by transduction of stimuli by nociceptors at the site of injury and activate neurons in the spinal cord at the level of their termination. This is then relayed up the spinal tracts to the brain where pain is perceived (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). The activation of nociceptors activates two types of afferent nerve fibres. Myelinated A-delta fibres transmit rapidly and are responsible for sharp and stabbing pain sensations, whilst unmyelinated C fibres transmit at a slower rate and convey a dull or aching pain. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of pain from central nervous system trauma, strains/sprains, burns, myocardial infarction and acute pancreatitis, post-operative pain (pain following any type of surgical procedure), posttraumatic pain, renal colic, cancer pain and back pain. Cancer pain may be chronic pain such as tumour related pain (e.g. bone pain, headache, facial pain or visceral pain) or pain associated with cancer therapy (e.g. postchemotherapy syndrome, chronic postsurgical pain syndrome or post radiation syndrome). Cancer pain may also occur in response to chemotherapy, immunotherapy, hormonal therapy or radiotherapy. Back pain may be due to herniated or ruptured intervertabral discs or abnormalities of the lumber facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament. Back pain may resolve naturally but in some patients, where it lasts over 12 weeks, it becomes a chronic condition which can be particularly debilitating.

Neuropathic pain is currently defined as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system. Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include, but are not limited to, peripheral neuropathy, diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, back pain, cancer neuropathy, HIV neuropathy, phantom limb pain, carpal tunnel syndrome, central post-stroke pain and pain associated with chronic alcoholism, hypothyroidism, uremia, multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease, epilepsy and vitamin deficiency. Neuropathic pain is pathological as it has no protective role. It is

often present well after the original cause has dissipated, commonly lasting for years, significantly decreasing a patient's quality of life (Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). The symptoms of neuropathic pain are difficult to treat, as they are often heterogeneous even between patients with the same disease (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). They include spontaneous pain, which can be continuous, and paroxysmal or abnormal evoked pain, such as hyperalgesia (increased sensitivity to a noxious stimulus) and allodynia (sensitivity to a normally innocuous stimulus).

The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular events, activated in response to tissue injury or the presence of foreign substances, which results in swelling and pain (Levine and Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). Arthritic pain is the most common inflammatory pain. Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in developed countries and rheumatoid arthritis is a common cause of disability. The exact aetiology of rheumatoid arthritis is unknown, but current hypotheses suggest that both genetic and microbiological factors may be important (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). It has been estimated that almost 16 million Americans have symptomatic osteoarthritis (OA) or degenerative joint disease, most of whom are over 60 years of age, and this is expected to increase to 40 million as the age of the population increases, making this a public health problem of enormous magnitude (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). Most patients with osteoarthritis seek medical attention because of the associated pain. Arthritis has a significant impact on psychosocial and physical function and is known to be the leading cause of disability in later life. Ankylosing spondylitis is also a rheumatic disease that causes arthritis of the spine and sacroiliac joints. It varies from intermittent episodes of back pain that occur throughout life to a severe chronic disease that attacks the spine, peripheral joints and other body organs.

Another type of inflammatory pain is visceral pain which includes pain associated with inflammatory bowel disease (IBD). Visceral pain is pain associated with the viscera, which encompass the organs of the abdominal cavity. These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system. Pain associated with the viscera can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders that cause pain include functional bowel disorder (FBD) and inflammatory bowel disease (IBD). These GI disorders include a wide range of disease states that are currently only moderately controlled, including, in respect of FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and, in respect of IBD, Crohn's disease, ileitis and ulcerative colitis, all of which regularly produce visceral pain. Other types of visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, cystitis and pancreatitis and pelvic pain.

It should be noted that some types of pain have multiple aetiologies and thus can be classified in more than one area, e.g. back pain and cancer pain have both nociceptive and neuropathic components.

Other types of pain include:

- pain resulting from musculo-skeletal disorders, including myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, glycogenolysis, polymyositis and pyomyositis;
- heart and vascular pain, including pain caused by angina, myocardical infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleredoma and skeletal muscle ischemia;
- head pain, such as migraine (including migraine with aura and migraine without aura), cluster headache, tension-type headache mixed headache and headache associated with vascular disorders; and
- orofacial pain, including dental pain, otic pain, burning mouth syndrome and temporomandibular myofascial pain.

The pyridine derivatives of formula (I) are also expected to be useful in the treatment of multiple sclerosis.

The invention also relates to therapeutic use of the pyridine derivatives of formula (I) as agents for treating or relieving the symptoms of neurodegenerative disorders. Such neurodegenerative disorders include, for example, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. The present invention also covers treating neurodegenerative disorders termed acute brain injury. These include but are not limited to: stroke, head trauma, and asphyxia. Stroke refers to a cerebral vascular disease and may also be referred to as a cerebral vascular accident (CVA) and includes acute thromboembolic stroke. Stroke includes both focal and global ischemia. Also, included are transient cerebral ischemic attacks and other cerebral vascular problems accompanied by cerebral ischemia. These vascular disorders may occur in a patient undergoing carotid endarterectomy specifically or other cerebrovascular or vascular surgical procedures in general, or diagnostic vascular procedures including cerebral angiography and the like. Other incidents are head trauma, spinal cord trauma, or injury from general anoxia, hypoxia, hypoglycemia, hypotension as well as similar injuries seen during procedures from embole, hyperfusion, and hypoxia. The instant invention would be useful in a range of incidents, for example, during cardiac bypass surgery, in incidents of intracranial hemorrhage, in perinatal asphyxia, in cardiac arrest, and status epilepticus.

A skilled physician will be able to determine the appropriate situation in which subjects are susceptible to or at risk of, for example, stroke as well as suffering from stroke for administration by methods of the present invention.

The compounds of the present invention are useful in the treatment of conditions of lower urinary tract dysfunction including but not exclusively restricted to overactive bladder, increased daytime frequency, nocturia, urgency, urinary incontinence (any condition in which there is an involuntary

leakage of urine), including stress urinary incontinence, urge urinary incontinence and mixed urinary incontinence, overactive bladder with associated urinary incontinence, enuresis, nocturnal enuresis, continuous urinary incontinence, and situational urinary incontinence such as incontinence during sexual intercourse. Activity of such compounds on lower urinary tract function, and thus their potential usefulness in treating conditions involving lower urinary tract dysfunction, can be investigated and assessed utilising a number of standard in vivo models known to those skilled in the art and frequently described in the literature (Morrison, J., et al., Neurophysiology and Neuropharmacology. In: Incontinence, Ed. Abrams, P., Cardozo, C., Khoury, S. and Wein, A. Report of the World Health Organisation Consensus Conference. Paris, France: Health Publications Ltd., 2002: 83-163; Brune ME et al. Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonists in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models. J Urol. 2001, 166:1555-9).

The invention also relates to therapeutic use of the pyridine derivatives of formula (I) as agents for treating rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis (RA) is considered a chronic autoimmune and inflammatory disease producing inflamed joints, which eventually swell, become painful, and experience degradation of cartilage, bone, and ligaments of the joint. A result of RA is deformity, instability, and stiffness of the joint and scarring within the joint. The joints deteriorate at a highly variable rate. Many factors, including genetic predisposition, may influence the pattern of the disease. People with rheumatoid arthritis may have a mild course, occasional flare-ups with long periods of remission without disease, or a steadily progressive disease, which may be slow or rapid. Rheumatoid arthritis may start suddenly, with many joints becoming inflamed at the same time. More often, it starts subtly, gradually affecting different joints. Usually, the inflammation is symmetric, with joints on both sides of the body affected. Typically, the small joints in the fingers, toes, hands, feet, wrists, elbows, and ankles become inflamed first, followed by the knees and hips.

Compounds of the present invention would be useful in treating arthritis, including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, reactive arthritis (Reiter's Syndrome), infectious arthritis, psoriatic arthritis, polyarthritis, juvenile arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, juvenile reactive arthritis and juvenile psoriatic arthritisJoint pain, also called arthralgia, can affect one or more joints. Joint pain can be caused by many types of injuries or conditions, including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and bursitis (i.e., inflammation of the bursae).

Other conditions that could be treated with the pyridine derivatives of the present invention include ankylosing spondylitis; rheumatism; gonococcal arthritis; sickle cell disease; joint infection; Lyme disease; psoriasis; polymyalgia rheumatica; hemophilia; cancer; hormonal disorder; nervous system disorder; syphilis; undifferentiated spondyloarthropathy (USpA); gout; Crohn's disease; multiple sclerosis; neurodegenerative disorders; irritable bowel syndrome; neuropathalogical disorders; functional bowel disorders; inflammatory bowel disease; pain associated with dysmenorrheal; pelvic pain; cystitis; pancreatitis; migraine; cluster and tension headaches; diabetic neuropathy; peripheral neuropathic pain; sciatica; fibromyalgia; causalgia; conditions of lower urinary tract dysfunction; myasthenia gravis; Guillain-Barre; autoimmune uveitis; autoimmune hemolytic anemia; pernicious anemia; autoimmune thrombocytopenia; temporal arteritis; anti-phospholipid syndrome; vasculitides such as Wegener's granulomatosis; Behcet's disease; psoriasis; dermatitis herpetiformis; pemphigus vulgaris; vitiligo; primary biliary cirrhosis; autoimmune hepatitis; Type 1 or immune-mediated diabetes mellitus; allergic rhinitis; sinusitis; rhinosinusitis; chronic otitis media; recurrent otitis media; allergic drug reactions; allergic insect sting reactions; allergic latex reactions; conjunctivitis; urticaria; anaphylaxis reactions; anaphylactoid reactions; atopic dermatitis; asthma; food allergies;Grave's disease; Hashimoto's thyroiditis; autoimmune oophoritis and orchitis; autoimmune disorder of the adrenal gland; , systemic lupus erythematosus; scleroderma; polymyositis; dermatomyositis; ankylosing spondylitis; Sjogren's syndrome and ulcerative colitis.

The pyridine derivatives fo formula (I) are also useful in the treatment of:

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolytis; and

- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen

phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) may be prepared by one or more of three methods:

(i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;

(ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I); or

(iii) by converting one salt of the compound of formula (I) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or

water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Haleblian (August 1975).

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, or $-SO_3^-Na^+$) or non-ionic (such as $-N^-N^+(CH_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (I).

As one aspect, the present invention provides a compound of formula (I) which is an essentially pure, crystalline form of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide.

As a further aspect, the present invention provides a compound of formula (I) which is an essentially pure, crystalline form of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide which is characterised by a powder X-ray diffraction pattern (PXRD) obtained by irradiation with Cu Kα radiation (wavelength 1.5418 Ångstroms) which includes main peaks at 2-Theta° 16.6, 16.8, 23.1, 24.1 and 27.0 +/- 0.1.

The crystalline form of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide is further characterised by differential scanning calorimetry (DSC) in which it exhibits a sharp endothermic peak at 158°C ± 2°C.

The crystalline form of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide is further characterised by a Fourier transform infrared (FT-IR) spectrum which includes absorption bands at 1453, 1167, 998 and 760 (+/- 2) cm^{-1}.

The crystalline form of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide is further characterised by a Fourier transform (FT) Raman spectrum which includes absorption bands at 1612, 1328, 749 and 686 (+/- 2) cm^{-1}.

The expression 'essentially pure' when used herein means at least 95% by weight purity. More preferably, 'essentially pure' means at least 98% by weight purity, and most preferably at least 99% by weight purity.

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino

functionality of the compound of formula (I) is/are replaced by (C_1-C_{10})alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of formula (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

(i) where the compound of formula (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) where the compound of formula (I) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of formula (I) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

Compounds of formula (I) containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism. Included within the scope of the present invention are all stereoisomers and tautomeric forms of the compounds of formula (I), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are

acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *l*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (I) contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or

conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for

example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, *etc.*, in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs

(or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or

suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to

5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tabletting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (I),

a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula (I) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (I) may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular, intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The solubility of compounds of formula (I) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include

delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a suspension or as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*dl*-lactic-coglycolic)acid (PGLA) microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (*e.g.* Powderject™, Bioject™, *etc.*) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler, as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to

produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane, or as nasal drops. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *l*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of

formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff". The overall daily dose may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in

isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, gels, biodegradable (*e.g.* absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (*e.g.* silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.1 mg to 1000 mg depending, of course, on the mode of administration. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 60kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

A $Na_{V1.8}$ channel modulator may be usefully combined with another pharmacologically active compound, or with two or more other pharmacologically active compounds, particularly in the treatment of pain. For example, a $Na_{V1.8}$ channel modulator, particularly a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined above, may be administered simultaneously, sequentially or separately in combination with one or more agents selected from:

- an opioid analgesic, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmefene, nalorphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine or pentazocine;
- a nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID), e.g. aspirin, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide,

nitroflurbiprofen, olsalazine, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulfasalazine, sulindac, tolmetin or zomepirac;

- a barbiturate sedative, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobartital, secobarbital, talbutal, theamylal or thiopental;
- a benzodiazepine having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam or triazolam;
- an H_1 antagonist having a sedative action, e.g. diphenhydramine, pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine or chlorcyclizine;
- a sedative such as glutethimide, meprobamate, methaqualone or dichloralphenazone;
- a skeletal muscle relaxant, e.g. baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol or orphrenadine;
- an NMDA receptor antagonist, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) or its metabolite dextrorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyrroloquinoline quinine, cis-4-(phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid, budipine, EN-3231 (MorphiDex®, a combination formulation of morphine and dextromethorphan), topiramate, neramexane or perzinfotel including an NR2B antagonist, e.g. ifenprodil, traxoprodil or (–)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-1-hydroxyethyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone;
- an alpha-adrenergic, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine, guanfacine, dexmetatomidine, modafinil, or 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methane-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazoline;
- a tricyclic antidepressant, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline or nortriptyline;
- an anticonvulsant, e.g. carbamazepine, lamotrigine, topiratmate or valproate;
- a tachykinin (NK) antagonist, particularly an NK-3, NK-2 or NK-1 antagonist, e.g. (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-

naphthyridine-6-13-dione (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]-methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant or 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]-methylamino]-2-phenylpiperidine (2S,3S);

- a muscarinic antagonist, e.g oxybutynin, tolterodine, propiverine, tropsium chloride, darifenacin, solifenacin, temiverine and ipratropium;
- a COX-2 selective inhibitor, e.g. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, or lumiracoxib;
- a coal-tar analgesic, in particular paracetamol;
- a neuroleptic such as droperidol, chlorpromazine, haloperidol, perphenazine, thioridazine, mesoridazine, trifluoperazine, fluphenazine, clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, quetiapine, sertindole, aripiprazole, sonepiprazole, blonanserin, iloperidone, perospirone, raclopride, zotepine, bifeprunox, asenapine, lurasidone, amisulpride, balaperidone, palindore, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion® or sarizotan;
- a vanilloid receptor agonist (e.g. resinferatoxin) or antagonist (e.g. capsazepine);
- a beta-adrenergic such as propranolol;
- a local anaesthetic such as mexiletine;
- a corticosteroid such as dexamethasone;
- a 5-HT receptor agonist or antagonist, particularly a 5-$HT_{1B/1D}$ agonist such as eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan or rizatriptan;
- a 5-HT_{2A} receptor antagonist such as R(+)-alpha-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1-[2-(4-fluorophenylethyl)]-4-piperidinemethanol (MDL-100907);
- a cholinergic (nicotinic) analgesic, such as ispronicline (TC-1734), (E)-N-methyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-1-amine (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinylmethoxy)-2-chloropyridine (ABT-594) or nicotine;
- Tramadol®;
- a PDEV inhibitor, such as 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinyl-sulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-

d]pyrimidin-7-one (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (IC-351 or tadalafil), 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil), 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, 5-(5-acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, 4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrimidine-5-carboxamide, 3-(1-methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl]-4-propoxybenzenesulfonamide;

- an alpha-2-delta ligand such as gabapentin, pregabalin, 3-methylgabapentin, (1α,3α,5α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (2S,4S)-4-(3-chlorophenoxy)proline, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzyl)-proline, [(1R,5R,6S)-6-(aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-heptanoic acid and (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimethyl-octanoic acid;
- a cannabinoid;
- metabotropic glutamate subtype 1 receptor (mGluR1) antagonist;
- a serotonin reuptake inhibitor such as sertraline, sertraline metabolite demethylsertraline, fluoxetine, norfluoxetine (fluoxetine desmethyl metabolite), fluvoxamine, paroxetine, citalopram, citalopram metabolite desmethylcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine,

ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, dapoxetine, nefazodone, ericlamine and trazodone;

- a *noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitor*, such as maprotiline, lofepramine, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine, mianserin, buproprion, buproprion metabolite hydroxybuproprion, nomifensine and viloxazine (Vivalan®), especially a selective noradrenaline reuptake inhibitor such as reboxetine, in particular (S,S)-reboxetine;
- a dual serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, such as venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran and imipramine;
- an inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor such as S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-L-homocysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)-amino]ethyl]-4,4-dioxo-L-cysteine, S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteine, (2S,5Z)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic acid, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4- hydroxy-1-(5-thiazolyl)-butyl]thio]-5-chloro-3-pyridinecarbonitrile; 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-4-chlorobenzonitrile, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]thio]-5-thiazolebutanol, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl) butyl]thio]-6-(trifluoromethyl)-3 pyridinecarbonitrile, 2-[[(1R,3S)-3- amino-4-hydroxy-1 -(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-chlorobenzonitrile, N-[4-[2-(3-chlorobenzylamino)ethyl]phenyl]thiophene-2-carboxamidine, or guanidinoethyldisulfide;
- an acetylcholinesterase inhibitor such as donepezil;
- a prostaglandin E_2 subtype 4 (EP4) antagonist such as *N*-[({2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl}amino)-carbonyl]-4-methylbenzenesulfonamide or 4-[(1*S*)-1-({[5-chloro-2-(3-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl}amino)ethyl]benzoic acid;
- a leukotriene B4 antagonist; such as 1-(3-biphenyl-4-ylmethyl-4-hydroxy-chroman-7-yl)-cyclopentanecarboxylic acid (CP-105696), 5-[2-

(2-Carboxyethyl)-3-[6-(4-methoxyphenyl)-5E- hexenyl]oxyphenoxy]-valeric acid (ONO-4057) or DPC-11870,

- a 5-lipoxygenase inhibitor, such as zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl])phenoxy-methyl]-1-methyl-2-quinolone (ZD-2138), or 2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl),1,4-benzoquinone (CV-6504);
- a sodium channel blocker, such as lidocaine;
- a 5-HT3 antagonist, such as ondansetron;

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Such combinations offer significant advantages, including synergistic activity, in therapy.

Inasmuch as it may desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

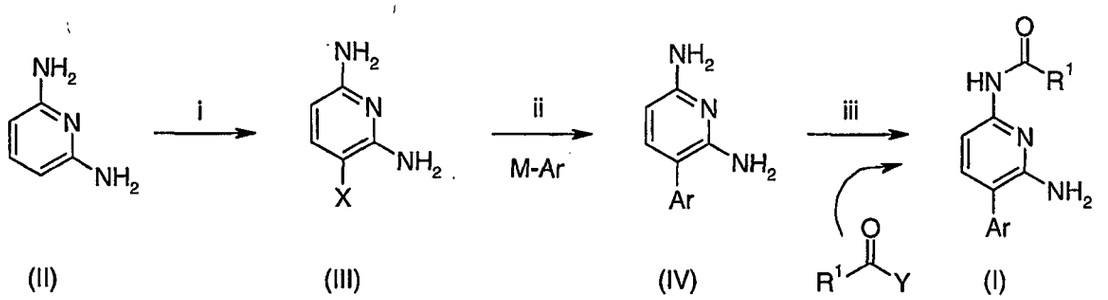
The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit

typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

All of the pyridine derivatives of the formula (I) can be prepared by the procedures described in the general methods presented below or by routine modifications thereof. The present invention also encompasses any one or more of these processes for preparing the pyridine derivatives of formula (I), in addition to any novel intermediates used therein.

In the following general methods, Ar and R^1 are as previously defined for a pyridine derivative of the formula (I) unless otherwise stated. Where ratios of solvents are given, the ratios are by volume.

According to a first process, compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (IV), as illustrated by Scheme 1.



(II) (III) (IV) (I)

Scheme 1

M is an optionally substituted/ligated metal or boron group suitable for cross-coupling reactions such as a trialkylstannane, dihydroxyborane, dialkoxyborane or halozinc.
X is a suitable group for cross-coupling reactions, typically Br or I
Y is a suitable leaving group, typically Cl
Compound (II) is commercially available.

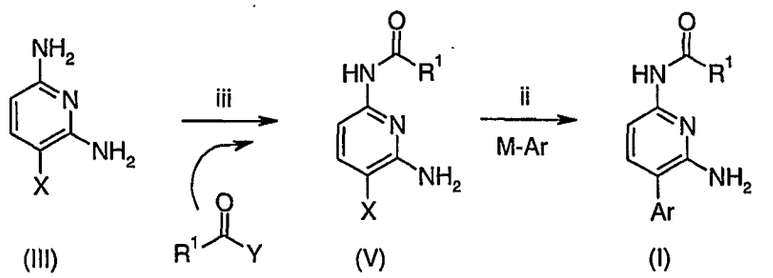
Compounds of formula (III) may be prepared by an electrophilic halogenation reaction according to reaction step (i). Typical conditions comprise reaction of 2,6-diaminopyridine with a halogen, optionally in the presence of an organic

or inorganic base, or according to the literature *J. Org, Chem.* **2006,** *71*, 2922-2925 and *J. C. S. Chem. Comm* **1980**, 1139-1140. Preferred conditions comprise iodine and potassium carbonate in 2-methyl-tetrahydrofuran or iodine and triethylamine in ethanol/industrial methylated spirit (3-5% methanol in ethanol)..

Compounds of formula (IV) can be prepared from compounds of formula (III) by process step (ii), a cross-coupling reaction, with ArM, in the presence of a suitable catalyst system, (e.g. palladium or nickel), and base. Typically 'Suzuki' conditions are used, comprising 1.2-3 equivalents of boronic acid, base and 0.01-0.25 equivalents of a palladium catalyst with phosphine based ligands in an organic solvent at a temperature of from 50ºC to 100ºC. Preferred conditions comprise 2 equivalents of boronic acid, 1 equivalent of Cs_2CO_3 and 0.1 equivalents $Pd(PPh_3)_4$ in 2:1 1,4-dioxane/water at 80°C or 1.1 equivalents of boronic acid, 1 equivalent of sodium or potassium carbonate, 0.015 equivalents tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), and 0.045 equivalents tri-*tert*butylphosphine in ethanol/water at 80°C.

Compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (IV) according to process step (iii), an amide coupling using an acid chloride or a carboxylic acid activated by a suitable agent, optionally in the presence of a catalyst, in a suitable solvent. Typical conditions comprise acid chloride and an amine of formula (IV), with an excess of a suitable organic base, such as triethylamine, 2,6-lutidine or pyridine, in a suitable solvent, at a temperature of from room temperature to 80ºC. Preferred conditions comprise 1.5 equivalents acid chloride in pyridine at 60°C, or 1.1 equivalents acid chloride and 1.3eq 2,6-lutidine in acetonitrile at room temperature.

According to a second process, compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (V), as illustrated by Scheme 2.



(III) (V) (I)

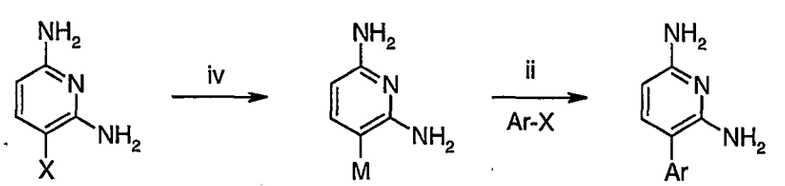
Scheme 2

wherein M, X and Y are as defined for Scheme 1.

Compounds of formula (V) can be prepared from compounds of formula (III) by an amide coupling reaction according to process step (iii) as described above for Scheme 1.

Compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (V) by a cross-coupling reaction according to process step (ii) as described above for Scheme 1.

According to a third process, compounds of formula (IV) may be prepared from compounds of formula (VI), as illustrated by Scheme 3.



(III) (VI) (IV)

Scheme 3

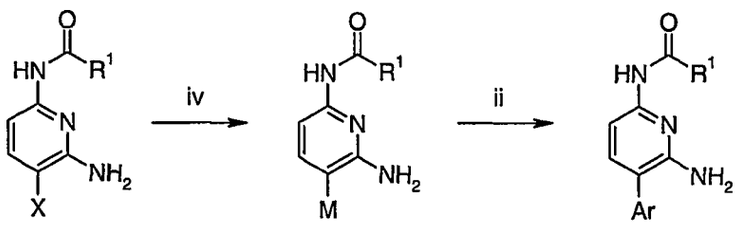
wherein M and X are as defined for Scheme 1.

Compounds of formula (VI) can be prepared from compounds of formula (III) by process step (iv), a metallation or boronation reaction optionally in the presence of a catalyst in a suitable solvent. Typical conditions comprise

bis(pinacolato)diboron in the presence of potassium acetate and $Pd(dppf)Cl_2$ in dimethylformamide at 80ºC.

Compounds of formula (IV) can be prepared from compounds of formula (VI) by a cross-coupling reaction according to process step (ii) as described above for Scheme 1.

According to a fourth process, compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (VII), as illustrated by Scheme 4.



(V) (VII) (I)

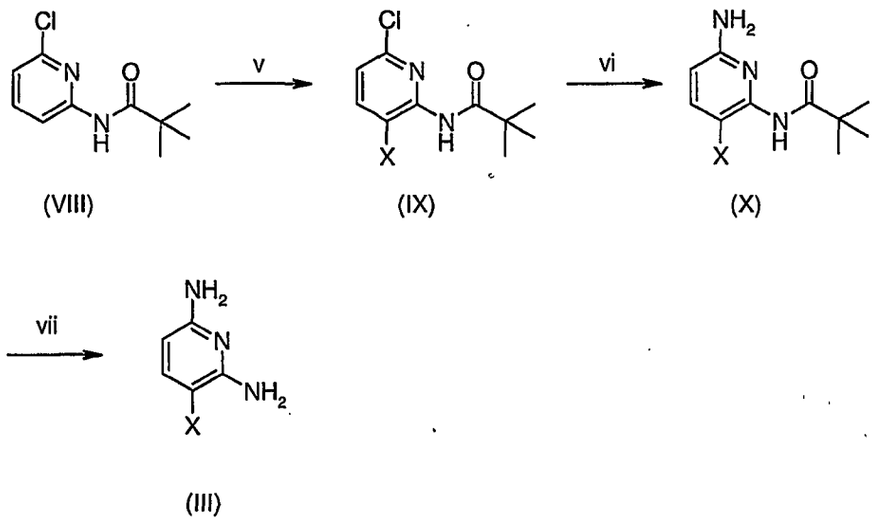
Scheme 4

wherein M and X are as defined for Scheme 1.

Compounds of formula (VII) can be prepared from compounds of formula (V) by a metallation or boronation reaction according to process step (iv) as described above for Scheme 3.

Compounds of formula (I) can be prepared from compounds of formula (VII) by a cross-coupling reaction according to process step (ii) as described above for Scheme 1.

According to a fifth process, compounds of formula (III) may be prepared from compounds of formula (X), as illustrated by Scheme 5.



(VIII) (IX) (X)

(III)

Scheme 5

wherein X is as defined for Scheme 1.

Compounds of formula (VIII) are either commercially available, or known in the literature (*J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1711-1779).

Compounds of formula (IX) can be prepared from compounds of formula (VIII) by directed *ortho*-metallation followed by electrophilic halogenation according to process step (v). Typical conditions comprise an excess of *tert*-BuLi in THF at -78C followed by the addition of dibromoethane, with warming to room temperature.

Compounds of formula (X) can be prepared from compounds of formula (IX) by displacement of the halogen by ammonia or a suitably protected form of ammonia according to process step (vi). Typical conditions comprise 4equivalents RNH_2 (R= a suitable protecting group), 2 equivalents diisopropylethylamine in *iso*-propanol, heated at 160ºC for 4 hours. Where a protected form of ammonia is used, suitable deprotection would be required.

Compound of formula (III) can be prepared from compounds of formula (X) according to process step (vii), a deprotection reaction under basic or acidic conditions. Typical conditions are base mediated, using an alkali metal base such as KOH in 1,4-dioxane at 100ºC.

According to a sixth process, compounds of formula (III) may be prepared from compounds of formula (XI), as illustrated by Scheme 6.



(XI) (III)

Scheme 6

wherein X is as defined for Scheme 1.

Compounds of formula (XI) are known in the literature (*J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623-4633).

Compounds of formula (III) can be prepared from compounds of formula (XI) according to process step (viii), by a hydrolysis reaction under basic or acidic conditions followed by a Curtius rearrangement or by displacement of the methyl ester with ammonia followed by a Hoffman rearrangement. Typical conditions comprise $LiOH.H_2O$ in methanol/water at 75ºC followed by generation of an acyl azide using diphenylphosphoryl azide. Preferred conditions comprise 1.1equivalents of diphenylphosphoryl azide, 1.1 equivalents triethylamine with 1.1 equivalents *tert*-butanol in toluene at 90ºC, followed by deprotection under acidic conditions using HCl in 1,4-dioxane.

Referring to the general methods above, it will be readily understood to the skilled person that where protecting groups are present, these will be generally interchangeable with other protecting groups of a similar nature, e.g. where an amine is described as being protected with a *tert*-butoxycarbonyl group, this may be readily interchanged with any suitable amine protecting group. Suitable protecting groups are described in 'Protective Groups in Organic Synthesis' by T. Greene and P. Wuts (3rd edition, 1999, John Wiley and Sons).

The present invention also relates to novel intermediate compounds as defined above, all salts, solvates and complexes thereof and all solvates and complexes of salts thereof as defined hereinbefore for pyridine derivatives of formula (I). The invention includes all polymorphs of the aforementioned species and crystal habits thereof.

When preparing pyridine derivatives of formula (I) in accordance with the invention, it is open to a person skilled in the art to routinely select the best order of steps with which to synthesise the intermediates, and to choose the form of the intermediate compounds which provides the best combination of features for this purpose. Such features include the melting point, solubility, processability and yield of the intermediate form and the resulting ease with which the product may be purified on isolation. The skilled person may undertake the synthetic steps described above in any suitable order in order to arrive at the compounds of formula (I).

The invention is illustrated by the following representative Examples.

^{1}H Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were in all cases consistent with the proposed structures. Characteristic chemical shifts (δ) are given in parts-per-million downfield from tetramethylsilane using conventional abbreviations for designation of major peaks: e.g. s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad. The mass spectra (MS) were recorded using either electrospray ionisation (ESI) or atmospheric pressure chemical ionisation (APCI). The following abbreviations and chemical formulae have been used for common solvents: $CDCl_3$, deuterochloroform; D_6-DMSO, deuterodimethylsulphoxide; CD_3OD, deuteromethanol; THF, tetrahydrofuran. LCMS indicates liquid chromatography mass spectrometry (R_t = retention time). Where ratios of solvents are given, the ratios are by volume.

Certain compounds of the Examples and Preparations were purified using Automated Preparative High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Reversed-phase HPLC conditions were on FractionLynx systems. Samples were submitted dissolved in 1mL of DMSO. Depending on the nature of the compounds and the results of a pre-analysis, the purification was performed under either acidic conditions or basic conditions at ambient temperature. Acidic runs were carried out on a Sunfire Prep C18 OBD column (19 x 50mm, 5µm), basic runs were carried out on a Xterra Prep MS C18 (19 x 50mm, 5µm), both from Waters. A flow rate of 18mL/min was used with mobile phase A: water + 0.1% modifier (v/v) and B: acetonitrile + 0.1% modifier (v/v). For acidic runs the modifier was formic acid, for basic run the modifier was diethylamine. A Waters 2525 binary LC pump supplied a mobile phase with a composition of 5%B for 1 min then ran from 5% to 98%B over 6 min followed by a 2 min hold at 98%B.

Detection was achieved using a Waters 2487 dual wavelength absorbance detector set at 225nm followed in series by a Polymer Labs PL-ELS 2100 detector and a Waters ZQ 2000 4 way MUX mass spectrometer in parallel. The PL 2100 ELSD was set at 30°C with 1.6L/min supply of Nitrogen. The Waters ZQ MS was tuned with the following parameters:

ES+ Cone voltage: 30 v Capillary: 3.20 kv

ES- Cone voltage:-30 v Capillary:-3.00 kv

Desolvation gas: 600 L/hr

Source Temp: 120°C.

Scan range 150-900 Da

The fraction collection was triggered by both MS and ELSD.

Quality control analysis was performed using a LCMS method orthogonal to the preparative method. Acidic runs were carried out on a Sunfire C18 (4.6 x 50mm, 5µm), basic runs were carried out on a Xterra C18 (4.6 x 50mm, 5µm), both from Waters. A flow rate of 1.5mL/min was used with mobile phase A: water + 0.1% modifier (v/v) and B: acetonitrile + 0.1% modifier (v/v). For acidic runs the modifier was formic acid, for basic run the modifier was diethylamine. A Waters 1525 binary LC pump ran a gradient elution from 5% to 95%B over 3 min followed by a 1 min hold at 95%B. Detection was achieved using a Waters MUX UV 2488 detector set at 225nm followed in series by a Polymer Labs PL-ELS 2100 detector and a Waters ZQ 2000 4

way MUX mass spectrometer in parallel. The PL 2100 ELSD was set at 30°C with 1.6L/min supply of Nitrogen. The Waters ZQ MS was tuned with the following parameters:

ES+ Cone voltage: 25 v Capillary: 3.30 kv

ES- Cone voltage:-30 v Capillary:-2.50 kv

Desolvation gas: 800 L/hr

Source Temp: 150°C.

Scan range 160-900 Da

Unless otherwise noted, LCMS conditions were run according to the 6 minute LCMS gradient:

6 minute LC-MS gradient and instrument conditions

Acid run:

A: 0.1 % formic acid in water

B: 0.1 % formic acid in acetonitrile

Column: C18 phase Phenomenex Gemini 50 x 4.6mm with 5 micron particle size

Gradient: 95-5% A over 3min, 1 min hold, 1ml/min

UV: 210nm - 450nm DAD

Temperature: 50C

2 minute LC-MS gradient and instrument conditions

Acid run:

A: 0.1 % formic acid in water

B: 0.1 % formic acid in acetonitrile

Column: C18 phase Fortis Pace 20 x 2.1mm with 3 micron particle size

Gradient: 70-2% A over 1.8min, 0.2 min hold, 1.8ml/min

UV: 210nm - 450nm DAD

Temperature: 75C

C18 30 minute method LC-MS gradient and instrument conditions

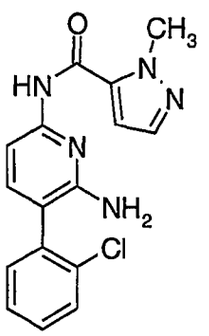
A: 0.1% formic acid in H2O

B: 0.1% formic acid in MeCN
Column: Phenomenex C18 phase Gemini 150 x 4.6mm with 5 micron particle size
Gradient: 98-2% A over 18min, 2 min hold, 1ml/min
UV: 210nm - 450nm DAD
Temperature: 50C

Phenyl Hexyl 30 minute method LC-MS gradient and instrument conditions
A: 10 mM ammonium acetate in H2O
B: 10 mM ammonium acetate in MeOH
Column: Phenomenex Phenyl Hexyl 150 x 4.6mm with 5 micron particle size
Gradient: 98-2% A over 18min, 2 min hold, 1ml/min
UV: 210nm - 450nm DAD
Temperature: 50C

Example 1

N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



METHOD A

Oxalyl chloride (0.453 g, 3.57 mmol) was added to a slurry of 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (0.150 g, 1.19 mmol) in dichloromethane (7 ml). One drop dimethylformamide was added and the reaction left to stir at room temperature for 2.5 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane. The residue was dissolved in CH_3CN to make a 1M solution. 0.260 ml of the 1M solution of acid chloride (0.260

mmol) in CH_3CN was added to a cooled solution of the 3-(2-chlorophenyl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 5, 0.055 g, 0.250 mmol) and lutidine (0.035 ml, 0.300 mmol) in CH_3CN (2 ml). The reaction was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. A further 0.130 ml of the acid chloride in CH_3CN (0.130 mmol) and 0.017 ml lutidine (0.15 mmol) were added to the reaction, and stirred at room temperature for a further 18 hours before concentration *in vacuo*. The residue was taken up in 60 ml ethyl acetate and washed with 20ml of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ before drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo* to afford a golden oil. The residue was dissolved in 1 ml dimethylsulfoxide and purified using preparative HPLC.

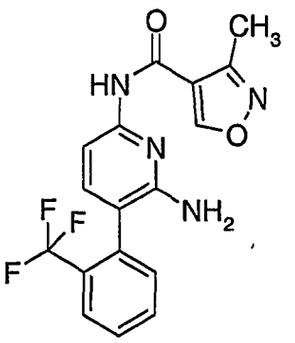
LCMS Rt=3.03 min

MS m/z 328 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 4.08 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.31-7.44 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.54 (m, 1H)

Example 2

N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide



METHOD B

N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15, 0.040 g, 0.12 mmol) was combined with 2-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (0.044 g, 0.232 mmol) and cesium carbonate (0.038 g, 0.116 mmol) and suspended in a mixture of 1,4-dioxane (2 ml) and water (1 ml). The reaction was heated to 80°C in a small, sealed, reaction vial (Reacti-vial™), then palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.010 g, 0.0087 mmol) added. The reaction was heated for 4 hours before cooling to room temperature and

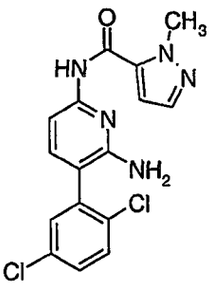
concentrating *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane and a saturated aqueous solution of Na_2CO_3 before filtering through a phase separation cartridge and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound

LCMS Rt=3.54 min

MS m/z 363 [MH]+

Example 3

N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



METHOD C

Oxalyl chloride (4.53 g, 35.7 mmol) was added to a slurry of 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (3.00 g, 23.8 mmol) in dichloromethane (150 ml). Five drops dimethylformamide were added and the reaction left to stir at room temperature for 4 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* to half the volume of dichloromethane. 0.825 ml of acid chloride solution in dichloromethane was added to a cooled solution of the 3-(2,5-dichloro)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 7, 0.376 g, 1.485 mmol) in anhydrous pyridine (5 ml) and stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was concentrated *in vacuo*, then partitioned between $NaHCO_3$ (20 ml) and dichloromethane (20 ml). The dichloromethane was washed with a saturated solution of brine (20 ml) before drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with 50:50 ethyl acetate:heptane to afford the title compound (0.146 g, 27% yield).

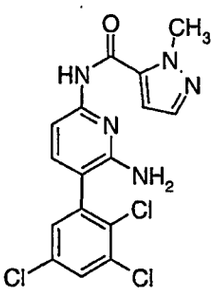
LCMS Rt=3.37 min

MS m/z 362 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.26 (s, 3H), 4.32 (br s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.31-7.51 (m, 5H), 7.72 (d, 1H), 8.13 (br s, 1H)

Example 4

N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



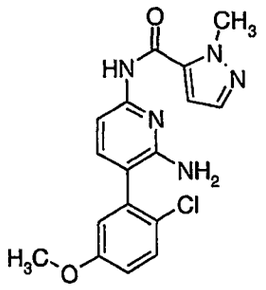
METHOD D

Oxalyl chloride (0.088 g, 0.693 mmol) was added to a slurry of 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (0.066 g, 0.523 mmol) in dichloromethane (2 ml). One drop dimethylformamide was added and the reaction left to stir at room temperature for 2 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane. The residue was dissolved in THF (2 ml) and to this was added diisopropylethylamine (0.0956 g, 0.693 mmol) and 4-pyrrolidinopyridine (0.005 g, 0.035 mmol). The solution was cooled in an ice/acetone bath and 3-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 6, 0.100 g, 0.347 mmol) added portion-wise over 1 minute. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction was diluted with dichloromethane and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 ml), followed by a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 ml) and then water (10 ml) before drying over $MgSO_4$ and concentrating *in vacuo* to afford a brown gum. The residue was purified by trituration with pentane to afford the title compound as a yellow oil.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 4.09 (s, 3H), 5.60 (br s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 10.30 (br s, 1H)

Example 5

N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



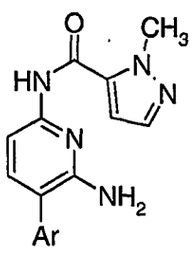
To a solution of 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (5.28 g, 41.9 mmol) in dichloromethane (55 ml) was added oxalyl chloride (9.14 ml, 104.8 mmol) followed by 3 drops of dimethylformamide. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours before concentration *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (42 ml) and added dropwise to a cooled solution of 3-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (preparation 1, 9.5 g, 38 mmol) and lutidine (6.6 ml, 57.1 mmol) in acetonitrile (650 ml). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred under nitrogen for 2 hours. The reaction was quenched by the addition of water (300 ml) and concentrated to low volume *in vacuo*. The aqueous residue was washed with dichloromethane (2x300 ml), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with ethylacetate:heptane 1:4 to furnish a solid. This was recrystallised from toluene (100 ml) to afford 6.7 g of the title product.

LCMS Rt=1.88 min

MS m/z 358 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.75 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.3 (br s, 2H), 6.9 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 10.3 (br s, 1H).

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A, B and D, as described for Examples 1, 2 and 4 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	Ar	Data	Preparation Information
6 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.23 min MS m/z 346 [MH]+	Method A, using 3-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3) and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Stirred for 18 hours. Further 0.24 equivalents acid chloride added. Stirred for 4 hours.
7 N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2,3-dichloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=3.39 min MS m/z 391 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.79 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.47 (br s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.32 (s, 1H)	Method A, using 3-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 8), 1.6 equivalents lutidine and 1.3 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 75:25 ethyl acetate:heptane. Residue then further

			purified by preparative HPLC.
8 N-[6-Amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2,5-dichloro-3-methoxyphenyl	^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.91 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.43 (br s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)	Method A, using 3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 4), 1.3 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Stirred for 72 hours. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 15:85 to 50:50 ethyl acetate:heptane.
9 N-[6-Amino-5-(2,3-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2,3-dichlorophenyl	MS m/z 362 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 4.1 (s, 3H), 5.4 (br s, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (d,d, 1H), 10.3 (br s, 1H)	Method D, using 3-(2,3-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 14). Purified by silica gel column chromatography, eluting with 50:50 ethyl acetate:heptane.
10 N-[6-Amino-5-(2-chloro-4-	2-chloro-4-fluorophenyl	LCMS Rt=3.13 min MS m/z 346	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-

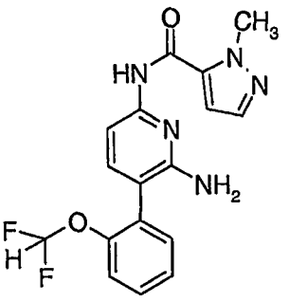
fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide		[MH]+	5-carboxamide (Preparation 16), 2-chloro-4-fluorophenyl boronic acid and 0.074 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
11 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.59 min MS m/z 378 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16), 2-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid and 0.074 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
12 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl	LCMS Rt=3.36 min MS m/z 380 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16), 5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid and 0.074 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
13 N-[6-Amino-5-(2-chloro-3-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-	2-chloro-3-fluorophenyl	^{1}HNMR (d_6-DMSO): 4.06 (s, 3H), 5.46 (br s, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H),	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16), 2-

1H-pyrazole-5-carboxamide		7.31 (d, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 10.31 (br s, 1H)	chloro-3-fluorophenyl boronic acid and 0.074 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours. Purified by trituration with dichloromethane.
14 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-(trifluoromethyl)phenyl	LCMS Rt=3.29 min MS m/z 362 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16), 2-(trifluoromethyl)phenylboronic acid and 0.074 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
15 N-[6-Amino-5-(2,4-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2,4-dichlorophenyl	^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.26 (s, 3H), 4.6 (br s, 2H), 6.7 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.1 (br s, 1H) LCMS Rt=3.03 min MS m/z 362 [MH]+	Method A, using 3-(2,4-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 10), 1.5 equivalents lutidine and 1.3 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 95:5 dichloromethane:methanol Residue then further purified by preparative HPLC.

16 N-{6-Amino-5-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.60 min MS m/z 412 [MH]+	Method A, using 3-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 12), 1.7 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
17 N-{6-Amino-5-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.45 min MS m/z 396 [MH]+	Method A, using 3-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 13), 1.8 equivalents lutidine and 1.4 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
18 N-{6-Amino-5-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.52 min MS m/z 412 [MH]+	Method A, using 3-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 11), 3.0 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.

Example 19

N-{6-Amino-5-[2-(difluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



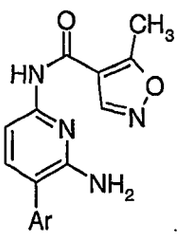
METHOD E

To a suspension of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16, 0.075 g, 0.22 mmol) in 1,4-dioxane (2 ml) and water (1 ml) was added cesium carbonate (0.071 g, 0.218 mmol), 2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Preparation 30, 0.117 g, 0.436 mmol) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.0252 g, 0.0218 mmol). The reaction vessel was purged with nitrogen, then sealed and heated in a Biotage microwave for 5 minutes at 120°C. The reaction was then diluted with ethyl acetate (50 ml) and washed with a dilute aqueous solution of $NaHCO_3$ before drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound.

LCMS Rt=2.99 min

MS m/z 360 [MH]+

The following examples of the general formula:



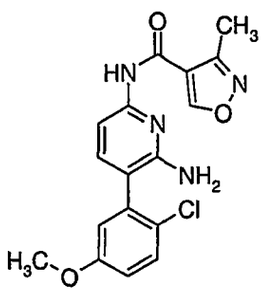
were prepared by methods analogous to Methods A, C and D, as described for Examples 1, 3 and 4 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	Ar	Data	Preparation Information
20 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.26 min MS m/z 329 [MH]+	Method A, using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5) and acid chloride prepared from 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
21 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	2,5-dichlorophenyl	LCMS Rt=2.80 min MS m/z 363 [MH]+	Method C, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7) and 1.5 equivalents acid chloride prepared from 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Reaction heated in a small, sealed reaction vial (Reacti-vial ™) at 60°C. Purified by preparative HPLC.
22 N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide	2,3,5-trichlorophenyl	^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.69 (s, 3H), 5.57 (br s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H)	Method D, using acid chloride prepared from 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Purified by recrystallisation from ethyl acetate.

23 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-5-methylisoxazole-4-carboxamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.28min MS m/z 379 [MH]+	Method A, using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2), 1.32 equivalents lutidine and 1.10 equivalents acid chloride prepared from 5-methylisoxazole-4-carboxylic acid.

Example 24

N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide



To a suspension of 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid (2.73 g, 21.48 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added oxalyl chloride (2.62 ml, 30.1 mmol) followed by 2 drops of dimethylformamide. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours before concentration *in vacuo*. The residue was azeotroped with dichloromethane, dissolved in acetonitrile (15 ml) and added dropwise to a cooled solution of 3-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (preparation 1, 5.2 g, 20.82 mmol) and lutidine (3.15 ml, 27.1 mmol) in acetonitrile (150 ml). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred under nitrogen for 30 minutes. The reaction was quenched by the addition of water (100 ml), extracted into ethyl acetate (200 ml),dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting withethylacetate:heptane 1:2 to furnish a pale yellow solid. This was triturated with *t*-butylmethylether, filtered,

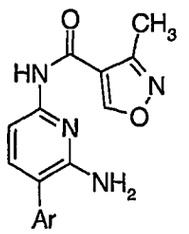
and recrystallised from ethyl acetate to furnish the title product as a white solid.

LCMS Rt=2.92 min

MS m/z 359 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.4 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.3 (br s, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4-7.45 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 10.4 (br s, 1H).

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A, B and D as described for Examples 1, 2 and 4 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
25 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2,5-dichlorophenyl	LCMS Rt=3.37 min MS m/z 363 [MH]+	Method A, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7), 2 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
26 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=2.59 min MS m/z 329 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$):	Method A, using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5) and acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-

		2.60 (s, 3H), 4.28 (br s, 2H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.84 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H)	carboxylic acid. Stirred for 72 hours. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 70:30 ethyl acetate:heptane.
27 N-[6-Amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2,5-dichloro-3-methoxyphenyl	LCMS Rt=2.91 min MS m/z 393 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)	Method A, using 3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 4), 1.3 equivalents lutidine and 1 equivalent acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Stirred for 72 hours. Residue purified by trituration with dichloromethane.
28 N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2,3,5-trichlorophenyl	^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.42 (s, 3H), 5.55 (br s, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H)	Method D, using acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Purified by preparative HPLC.
29	2,3-dichloro-	LCMS Rt=3.50	Method A, using 3-(2,3-

N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	5-methoxyphenyl	min MS m/z 393 [MH]+	dichloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 8), 1.6 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
30 N-[6-Amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl	LCMS Rt=3.52min MS m/z 387 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), (7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl) boronic acid (Preparation 29) and 0.074 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine).
31 N-[6-Amino-5-(3,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	3,5-dichlorophenyl	MS m/z 363 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.4 (s, 3H), 5.6 (br s, 2H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 9.55 (s. 1H), 10.4 (s, 1H)	Method D, using 3-(3,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 9) and 2 equivalents acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 50:50 ethyl acetate:heptane.
32	5-chloro-2-	LCMS Rt=3.70	Method A, using 3-[5-

N-{6-Amino-5-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide	(trifluoromethoxy)phenyl	min MS m/z 413 [MH]+	chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 12), 1.7 equivalents lutidine and acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
33 N-[6-Amino-5-(2-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2-fluorophenyl	LCMS Rt=3.09 min MS m/z 313 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 2-fluorophenyl boronic acid and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 6 hours. Reaction performed in a round-bottom flask.
34 N-[6-Amino-5-(2,5-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2,5-difluorophenyl	LCMS Rt=3.29 min MS m/z 331 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 2,5-difluorophenyl boronic acid and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 6 hours. Reaction performed in a round-bottom flask.
35	2,3-dihydro-	LCMS Rt=2.84	Method B, using N-(6-

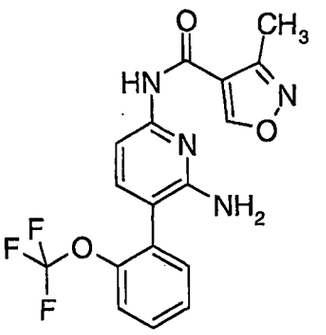
N-[6-Amino-5-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	1,4-benzodioxin-5-yl	min MS m/z 353 [MH]+	amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl boronic acid and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 6 hours. Reaction performed in a round-bottom flask.
36 N-{6-Amino-5-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.61 min MS m/z 397 [MH]+	Method A, using 3-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 13), 1.8 equivalents lutidine and 1.4 equivalents acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
37 N-{6-Amino-5-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.70 min MS m/z 413 [MH]+	Method A, using 3-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 11), 3.0 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
38 N-{6-Amino-5-[2-	2-(difluorometh	LCMS Rt=3.11 min	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-

(difluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide	oxy)phenyl	MS m/z 359 [M]-	yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 2-[2-(difluoromethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Preparation 30) and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 1 hour at 60°C. Reaction performed in a round-bottom flask.
39 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide	5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl	LCMS Rt=3.54 min MS m/z 381 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 3 hours. Reaction performed in a round-bottom flask.
40 N-[6-Amino-5-(4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	4-fluorophenyl	LCMS Rt=2.88 min MS m/z 313 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 4-fluorophenyl boronic acid and 0.1 equivalents

			palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred at 60°C for 2 hours.
41 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.30 min MS m/z 347 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 2-chloro-5-fluorophenyl boronic acid and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred at 60°C for 2 hours.
42 N-[6-Amino-5-[2-(difluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide	2-(difluoromethyl)phenyl	LCMS Rt=2.80 min MS m/z 345 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.61 (s, 3H), 4.25 (br s, 2H), 6.50 (br t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H)	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15), 3-equivalents 2-[2-(difluoromethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (Preparation 31) and 0.08 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred at 80°C for 3 hours. Purified by column chromatography, eluting with 70:30 ethyl acetate:heptane.

Example 43

N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide



a) Oxalyl chloride (1.46 g, 11.5 mmol) was added to a slurry of 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid (0.50 g, 3.93 mmol) in dichloromethane (30 ml). Two drops dimethylformamide were added and the reaction left to stir at room temperature for 18 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane. The residue was dissolved in CH_3CN to make a 1M solution. 2.5 ml of the 1M solution of acid chloride (2.50 mmol) in CH_3CN was added to a cooled solution of the 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2, 0.50 g, 1.86 mmol) and lutidine (0.33 ml, 2.97 mmol) in CH_3CN (30 ml). The reaction was warmed to room temperature and stirred for 19 hours before concentrating *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ before concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with 15:85 to 50:50 ethyl acetate:heptane to afford the title compound (0.565 g, 80% yield).

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.42 (s, 3H), 5.34 (br s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.39-7.54 (m, 5H), 9.55 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

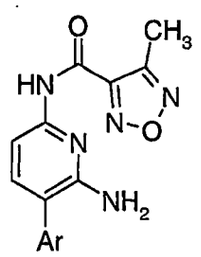
LCMS Rt=3.10 min

MS m/z 379 [MH]+

b) N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide can also be prepared according to the following method:

To a suspension of 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid (2.58 g, 20 mmol) in isopropylacetate (26 ml) was added thionyl chloride (2.4 g, 1.47 ml, 20 mmol) and the reaction heated to 70°C for 5 hours before cooling to room temperature. 11/12^{ths} of this solution was added dropwise to a solution of 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2, 4.56 g, 16.9 mmol) and 2,6-lutidine (3.98 g, 4.3 ml, 37.2 mmol) in isopropylacetate (23 ml). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes during which a slurry was formed caused by crystallisation of lutidine hydrochloride. 20% w/w citric acid (46 ml) was added, the biphasic mixture stirred for 10 minutes before separation. The organic phase was washed with saturated sodium bicarbonate solution (46 ml), water (46 ml) and then reduced in volume to 16 ml. Toluene was then added (2x46 ml) and the volume reduced again to 20ml. The resultant white solid was collected by filtration, washed with toluene (10 ml) and dried to afford the title compound in 46% yield. The white solid (2.1 g) was slurried in toluene (10 ml, 5 ml/g) and heated to reflux to form a solution. The resultant solution was cooled to 0 °C and granulated for 1 hour. The solid was collected by filtration, washed with toluene (6 ml, 3 ml/g) and dried overnight to yield 1.8 g of crystalline material.

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A or C, as described for Example 1 and 3 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	Ar	Data	Preparation Information
44 N-[6-Amino-5-(2,5-	2,5-dichlorophen	LCMS Rt=3.39 min	Method C, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-

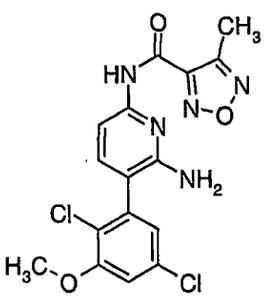
dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	yl	MS m/z 364 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.68 (s, 3H), 4.42 (br s, 2H), 7.27-7.46 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 8.96 (br s, 1H)	2,6-diamine (Preparation 7), 1 equivalent acid chloride prepared from 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 50°C for 16 hours.
45 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	2-chloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=3.52 min MS m/z 360 [MH]+	Method A, using 3-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 1), 2 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 50°C for 16 hours.
46 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.47 min MS m/z 330 [MH]+	Method A, using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5) and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Stirred for 18 hours. Further 0.4 equivalents acid chloride and 0.5 equivalents

			lutidine added and stirred for 4 hours. Further 0.2 equivalents acid chloride and 0.3 equivalents lutidine added and stirred for 20 hours.
47 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.61 min MS m/z 346 [M]-	Method A, using 3-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3) and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Stirred for 18 hours. Further 0.7 equivalents acid chloride added and stirred for a further 4 hours. Further 0.6 equivalents of lutidine and 0.6 equivalents acid chloride added and stirred for 18 hours.
48 N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	2,3-dichloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=3.23 min MS m/z 394 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.51 (s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.90 (d,	Method A, using 3-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 8), 1.6 equivalents lutidine and 1 equivalent acid chloride prepared from 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic

		1H), 7.30 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 10.83 (br s, 1H)	acid. Crystallized from dichloromethane.
49 N-[6-Amino-5-(2,4-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	2,4-dichlorophenyl	LCMS Rt=3.41 min MS m/z 364 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.68 (s, 3H), 4.39 (br s, 2H), 7.26-7.54 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.95 (br s, 1H)	Method C, using 3-(2,4-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 10) and 1 equivalent acid chloride prepared from 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid. Stirred for 27 hours. Purified by preparative thin layer chromatography.
50 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.62 min MS m/z 380 [MH]+	Method A, using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 2), 1.32 equivalents lutidine and 1.25 equivalents acid chloride prepared from 4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid.

Example 51

N-[6-Amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide



4-Methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid (0.3 g, 2.34 mmol) was stirred in thionyl chloride (10 ml) at 50°C for 18 hours. A further 3 ml oxalyl chloride and 2 drops of dimethylformamide were added and the reaction stirred for a further 1.5 hours at 50°C. The reaction was concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane. The residue (0.134 g, 0.915 mmol) was dissolved in CH_3CN (1.83 ml) and added to a solution of 3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)-pyridine-2,6-diamine (Preparation 4, 0.200 g, 0.704 mmol) in anhydrous pyridine (10 ml). The reaction was heated at 60°C for 24 hours. A further 0.88 equivalents of the acid chloride in CH_3CN (0.091 g, in 1.2 ml) was added and the reaction stirred for a further 24 hours at 60°C. The reaction was partitioned between dichloromethane and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ before drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with 5:95 to 30:70 ethyl acetate:heptane to afford the title compound (0.050 g, 18% yield).

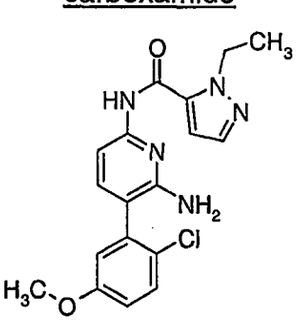
^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.51 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.62 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (s, 2H), 10.65 (br s, 1H)

LCMS Rt=3.51 min

MS m/z 394 [MH]+

Example 52

N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

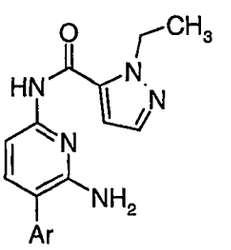


To an ice-cooled solution of 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid (0.140 g, 1 mmol) in dichloromethane (2 ml) and tetrahydrofuran (2 ml) was added oxalyl chloride (0.262 ml, 3 mmol) followed by 1 drop of dimethylformamide. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour before concentration *in vacuo.* The residue was azeotroped with dichloromethane, dissolved in acetonitrile (4 ml) and 2 ml was added dropwise to a cooled solution of 3-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (preparation 1, 0.100 g, 0.4 mmol) and lutidine (0.070 ml, 0.6 mmol) in acetonitrile (4 ml). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred under nitrogen for 72 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and partitioned between dichloromethane (10 ml) and water (10 ml). The organic was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo.* The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with ethylacetate:heptane 1:3 to 3:1 to furnish 30 mg white solid as the desired compound.

MS m/z 372 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.48 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.35 (br s, 2H), 4.65 (q, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.14 (br s, 1H)

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A and B, as described for Examples 1 and 2 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
53 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridi	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.22 min MS m/z 340 [M]-	Method A, using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation

n-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide			5) and 1.05 equivalents acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
54 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.38 min MS m/z 360 [MH]+	Method A, using 3-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3) and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
55 N-[6-Amino-5-(2-chloro-4-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-chloro-4-fluorophenyl	LCMS Rt=3.35 min MS m/z 360 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 17), 2-chloro-4-fluorophenyl boronic acid, 1.05 equivalents cesium carbonate and 0.077 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
56 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2,5-dichlorophenyl	LCMS Rt=3.58 min MS m/z 376 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 17), 2,5-dichlorophenyl boronic acid, 1.05 equivalents

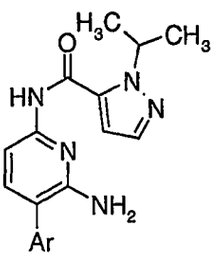
			cesium carbonate and 0.077 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
57 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl	LCMS Rt=3.45 min MS m/z 394 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 17), 5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid, 1.05 equivalents cesium carbonate and 0.077 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
58 N-[6-Amino-5-(2-chloro-3-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-chloro-3-fluorophenyl	LCMS Rt=3.40 min MS m/z 360 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 17), 2-chloro-3-fluorophenyl boronic acid, 1.05 equivalents cesium carbonate and 0.077 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
59 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)p	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.44 min MS m/z 392	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-

henyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide		[MH]+	5-carboxamide (Preparation 17), 2-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid, 1.05 equivalents cesium carbonate and 0.077 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
60 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-(trifluoromethyl)phenyl	LCMS Rt=3.51 min MS m/z 376 [MH]+	Method B, using N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 17), 2-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid and 0.077 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 5 hours.
61 N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2,3-dichloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=3.58 min MS m/z 406 [MH]+	Method A, using 3-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 8), 1.6 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Acid chloride prepared using neat thionyl chloride at 80°C for 4 hours.
62	2,5-dichloro-	LCMS Rt=3.50	Method A, using 3-(2,5-

N-[6-Amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	3-methoxyphenyl	min MS m/z 406 [MH]+	dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 4), 1.6 equivalents lutidine and 1.4 equivalents acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
63 N-{6-Amino-5-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.83 min MS m/z 426 [MH]+	Method A, using 3-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 12), 1.7 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
64 N-{6-Amino-5-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.59 min MS m/z 410 [MH]+	Method A, using 3-[2-fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 13), 1.8 equivalents lutidine and 1.4 equivalents acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
65 N-{6-Amino-5-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)p	2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.74 min MS m/z 426 [MH]+	Method A, using 3-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine

henyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide			(Preparation 11), 3.0 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.

The following examples of the general formula:



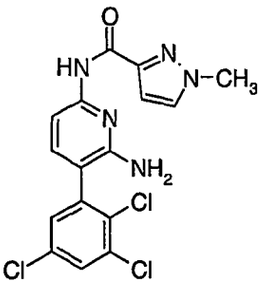
were prepared by methods analogous to Method A, as described for Example 1 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
66 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.62 min MS m/z 356 [MH]+	Using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5), 1 equivalent lutidine and 0.6 equivalents acid chloride prepared from 1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Stirred for 18 hours. Further 0.4 equivalents acid chloride added. Stirred for 18 hours.
67	2-chloro-5-	LCMS Rt=3.58	Using 3-(2-chloro-5-

N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	fluorophenyl	min MS m/z 374 [MH]+	fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3) and 1.07 equivalents acid chloride prepared from 1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
68 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.59 min MS m/z 406 [MH]+	Using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 2), 1.32 equivalents lutidine and 1.10 equivalents acid chloride prepared from 1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
69 N-{6-Amino-5-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.91 min MS m/z 440 [MH]+	Using 3-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl] pyridine-2,6-diamine (Preparation 11), 3.0 equivalents lutidine and 2.5 equivalents acid chloride prepared from 1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Purified by silica gel column chromatography eluting with 40:60 ethyl acetate:heptane, followed by preparative HPLC.

Example 70

N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

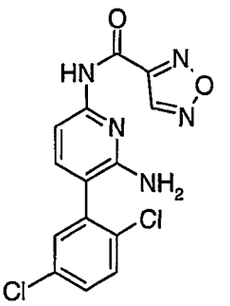


N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide was prepared by a method analogous to Method D, as described for Example 4 above, using acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid. The resulting product was purified by silica gel column chromatography, eluting with 60:40 ethyl acetate:cyclohexane.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.95 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 5.78 (br s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H)

Example 71

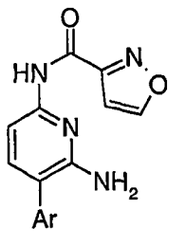
N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide



N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide was prepared by a method analogous to Method A, as described for Example 1 above, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7), 1 equivalent lutidine and 1 equivalent acid chloride prepared from 1,2,5-oxadiazole-3-carboxylic acid.

LCMS Rt=3.24 min
MS m/z 350 [MH]+

The following examples of the general formula:

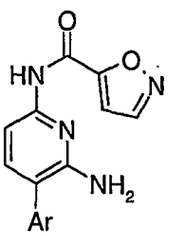


were prepared by methods analogous to Method A, as described for Example 1 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
72 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	2,5-dichlorophenyl	LCMS Rt=3.36 min MS m/z 349 [MH]+	Using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7), 2 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from isoxazole-3-carboxylic acid.
73 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	2-chloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=2.69 min MS m/z 345 [MH]+	Using 3-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 1), 2 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from isoxazole-3-carboxylic acid.
74 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]isoxazole-3-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.41 min MS m/z 315 [MH]+	Using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5) and 1 equivalent acid chloride prepared from isoxazole-3-carboxylic

			acid. Stirred for 18 hours. Further 0.5 equivalents lutidine and 0.4 equivalents acid chloride added and stirred for 4 hours. Further 0.34 equivalents lutidine and 0.19 equivalents acid chloride added and stirred for 20 hours.

The following examples of the general formula:

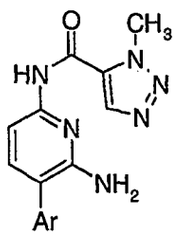


were prepared by methods analogous to Methods A and D, as described for Examples 1 and 4 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
75 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide	2,5-dichlorophenyl	LCMS Rt=3.24 min MS m/z 349 [MH]+	Method A, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7), 2 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from isoxazole-5-carboxylic acid.
76 N-[6-Amino-5-(2-	2-chloro-5-methoxyphen	MS m/z 345 [MH]+	Method A, using 3-(2-chloro-5-

chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide	yl	^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.74 (s, 3H), 4.33 (br s, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H)	methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 1), 2 equivalents lutidine and 1.5 equivalents acid chloride prepared from isoxazole-3-carboxylic acid. Purified by silica gel column chromatography eluting with dichloromethane, followed by preparative HPLC.
77 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.08 min MS m/z 315 [MH]+	Method A, using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5) and acid chloride prepared from isoxazole-3-carboxylic acid. Stirred for 18 hours. Further 0.4 equivalents lutidine and 0.37 equivalents acid chloride added and stirred for 18 hours.
78 N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]isoxazole-5-carboxamide	2,3,5-trichlorophenyl	MS m/z 383 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 5.67 (br s, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.66 (br s, 1H)	Method D, using acid chloride prepared from isoxazole-3-carboxylic acid. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 20:80 to 60:40 ethyl acetate:cyclohexane.

The following examples of the general formula:



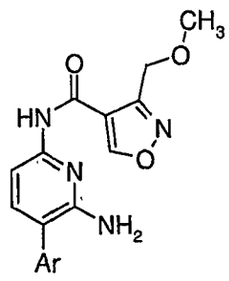
were prepared by methods analogous to Methods A and C, as described for Examples 1 and 3 above, using an acid chloride prepared from 1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid (Preparation 34). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	Ar	Data	Preparation Information
79 N-[6-Amino-5-(2,4-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	2,4-dichlorophenyl	LCMS Rt=3.46 min MS m/z 725 $[M_2H]+$	Method A, using 3-(2,4-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 10), 2 equivalents lutidine and 2 equivalents acid chloride. Stirred for 18 hours at 50°C, then refluxed for 2 hours.
80 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	2,5-dichlorophenyl	LCMS Rt=3.27 min MS m/z 363 [MH]+	Method C, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7) and 1 equivalent acid chloride. Stirred at 60°C for 1 hour. Purified by preparative HPLC.
81 N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-	2,3-dichloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=3.46 min MS m/z 785 $[M_2H]+$	Method C, using 3-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 8) and 2 equivalents acid chloride. Stirred at 60°C

5-carboxamide			for 1.5 hours. Purified by preparative HPLC.
82 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.02 min MS m/z 329 [MH]+	Method C, using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5) and 1 equivalent acid chloride. Stirred at 60°C for 1 hour. Purified by preparative HPLC.
83 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	2-chloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=3.15 min MS m/z 359 [MH]+	Method C, using 3-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 1) and 1 equivalent acid chloride. Stirred at 60°C for 1 hour. Purified by preparative HPLC.
84 N-[6-Amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	2,3,5-trichlorophenyl	LCMS Rt=3.62 min MS m/z 397 [MH]+	Method C, using 3-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 6) and 1 equivalent acid chloride. Stirred at 60°C for 1 hour. Purified by preparative HPLC.
85 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.44 min MS m/z 379 [MH]+	Method C, using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2) and 1 equivalent acid chloride. Stirred at 60°C for 1 hour. Purified by preparative HPLC.
86	2-chloro-5-	LCMS Rt=3.17	Method C, using 3-(2-

N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	fluorophenyl	min MS m/z 345 [M]-	chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3) and 1 equivalent acid chloride. Stirred at 60°C for 1 hour. Further 1 equivalent acid chloride added and stirred for a further 1 hour at 60°C. Purified by preparative HPLC.
87 N-[6-Amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxamide	2,5-dichloro-3-methoxyphenyl	LCMS Rt=2.02 min MS m/z 393 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.73 (s, 3H), 4.23 (s, 3H) 6.04 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.22 (d, 1H) 7.61 (m, 1H) 7.98 (s, 1H), 8.53 (br s, 3H)	Method C, using 3-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 4) and 1 equivalent acid chloride. Stirred at 60°C for 1 hour. Further 1 equivalent acid chloride added and stirred for a further 1 hour at 60°C. Purified by silica gel column chromatography eluting with 100:0 to 0:100 pentane:ethyl acetate.

The following examples of the general formula:

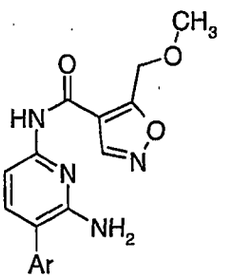


were prepared by methods analogous to Method A, as described for Example 1 above, using an acid chloride prepared from a mixture of 3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylic acid and 3-(methoxymethyl)isoxazole-5-carboxylic acid (Preparation 37). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	Ar	Data	Preparation Information
88 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.17 min MS m/z 409 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.66 (s, 3H), 4.30 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.18 (br s, 1H)	Using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2), 3.3 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride. Purified by silica gel column chromatography eluting with 70:30 to 50:50 heptane:ethyl acetate.
89 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.03 min MS m/z 359 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.66 (s, 3H), 4.29 (br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.52 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.07 (s, 1H),	Using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5), 3.4 equivalents lutidine and 1.12 equivalents acid chloride. Purified by silica gel column chromatography eluting with 65:35 to 55:45 heptane:ethyl acetate.

		10.17 (br s, 1H)	
90 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.18 min MS m/z 377 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.66 (s, 3H), 4.31(br s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.20 (br s, 1H)	Using 3-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3), 3.1 equivalents lutidine and 1 equivalent acid chloride. Purified by silica gel column chromatography eluting with 65:35 to 55:45 heptane:ethyl acetate.

The following examples of the general formula:

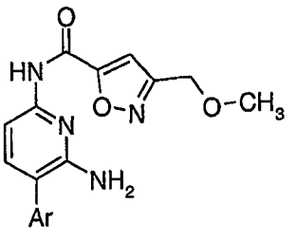


were prepared by methods analogous to Method A, as described for Example 1 above, using an acid chloride prepared from 5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylic acid (Preparation 41). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
91 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridi	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.10 MS m/z 359 [MH]+	Using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5),

n-2-yl]-5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide		^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.67 (s, 3H), 4.29(br s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.91 (br s, 1H)	1.2 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride. Stirred for 18 hours. Further 0.2 equivalents acid chloride added and stirred for 2 hours. Purified by trituration with ethyl acetate.
92 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.53 min MS m/z 377 [MH]+	Using 3-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3), 1.2 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride. Stirred for 18 hours. Further 0.151 equivalents acid chloride added and stirred for a further 18 hours.
93 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.61 min MS m/z 409 [MH]+	Using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2), 1.2 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride. Stirred for 18 hours. Further 0.175 equivalents acid chloride added and stirred for a further 18 hours.

The following examples of the general formula:

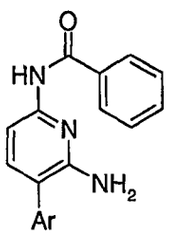


were prepared by methods analogous to Method A, as described for Examples 1 above, using an acid chloride prepared from a mixture of 3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylic acid and 3-(methoxymethyl)isoxazole-5-carboxylic acid (Preparation 37). Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
94 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-(methoxymethyl)isoxazole-5-carboxamide	2-(trifluoromethoxyl)phenyl	LCMS Rt=3.12 min MS m/z 409 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.44 (s, 3H), 4.37 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.73 (d, 1H), 8.61(br s, 1H)	Using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2), 3.3 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride. Purified by silica gel column chromatography eluting with 70:30 to 50:50 heptane:ethyl acetate.
95 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(methoxymethyl)isoxazole-5-	2-chlorophenyl	LCMS Rt=2.97 min MS m/z 359 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$):	Using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5), 3.4 equivalents lutidine and 1.12 equivalents acid chloride. Purified by silica

carboxamide		3.44 (s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.62 (br s, 1H)	gel column chromatography eluting with 65:35 to 55:45 heptane:ethyl acetate.
96 N-[6-Amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(methoxymethyl)isoxazole-5-carboxamide	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.05 min MS m/z 377 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.44 (s, 3H), 4.37 (br s, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.09 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.63 (br s, 1H)	Using 3-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3), 3.1 equivalents lutidine and 1 equivalent acid chloride. Purified by silica gel column chromatography eluting with 65:35 to 55:45 heptane:ethyl acetate.

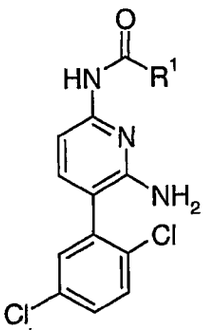
The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A and C, as described for Examples 1 and 3 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	Ar	Data	Preparation Information
97 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]benzamide	2,5-dichlorophenyl	LCMS Rt=2.84 min MS m/z 359 [MH]+	Method A, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7),1.1 equivalents lutidine and 1.1 equivalents benzoyl chloride. Stirred for 72 hours.
98 N-[6-Amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]benzamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=3.43 min MS m/z 324 [MH]+	Method C, using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5) and 1.2 equivalents benzoyl chloride. Stirred for 18 hours. Further 0.3 equivalents benzoyl chloride added and stirred for a further 72 hours. Purified by preparative HPLC.
99 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}benzamide	2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.35 min MS m/z 374 [MH]+	Method C, using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2) and 1.2 equivalents benzoyl chloride. Stirred for 18 hours. Purified by preparative HPLC.

The following examples of the general formula:

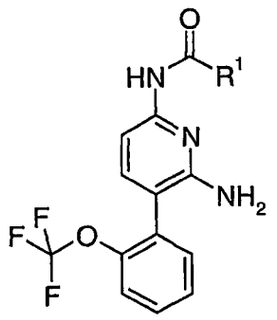


were prepared by methods analogous to Method A, as described above for Example 1, using 3-(2,5-dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 7) and the appropriate acid chloride. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	**R^1**	**Data**	**Preparation Information**
100 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-4-chlorobenzamide	4-chlorophenyl	LCMS Rt=3.02 min MS m/z 392 [MH]+	Using 1 equivalent 4-chlorobenzoyl chloride.
101 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-2-chlorobenzamide	2-chlorophenyl	LCMS Rt=2.78 min MS m/z 392 [MH]+	Using 1.1 equivalents lutidine and 1.1 equivalents 2-chlorobenzoyl chloride. Stirred for 72 hours.
102 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methoxybenzamide	3-methoxyphenyl	LCMS Rt=2.88 min MS m/z 389 [MH]+	Using 1.1 equivalents lutidine and 1.1 equivalents 3-methoxybenzoyl chloride. Stirred for 72 hours.
103	3,4-	LCMS Rt=3.33	Using 1.1 equivalents

N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-3,4-dimethoxybenzamide	dimethoxyphenyl	min MS m/z 418 [MH]+	lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 3,4-dimethoxybenzoic acid. Stirred for 72 hours.
104 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-3,5-dimethoxybenzamide	3,5-dimethoxyphenyl	LCMS Rt=3.48 min MS m/z 416 [M]-	Using 1.1 equivalents lutidine and 1.1 equivalents 3,5-dimethoxybenzoyl chloride. Stirred for 72 hours.
105 N-[6-Amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-2,4-dimethoxybenzamide	2,4-dimethoxyphenyl	LCMS Rt=6.34 min MS m/z 418 [MH]+	Using 1.1 equivalents lutidine and 1.1 equivalents acid chloride prepared from 2,4-dimethoxybenzoic acid. Stirred for 72 hours. Purified by preparative HPLC.

The following examples of the general formula:



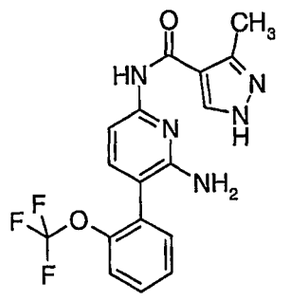
were prepared by methods analogous to Method A, as described above for Example 1, using 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine

(Preparation 2) and the appropriate acid chloride. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No. Name	R^1	Data	Preparation Information
106 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy) phenyl]pyridin-2-yl}-3-cyanobenzamide	3-cyanophenyl	LCMS Rt=3.50 min MS m/z 399 [MH]+	Using 3-cyanobenzoyl chloride.
107 N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy) phenyl]pyridin-2-yl}-2-cyanobenzamide	2-cyanophenyl	LCMS Rt=3.82 min MS m/z 399 [MH]+	Using 2-cyanobenzoyl chloride and stirred for 72 hours.

Example 108

N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide



A mixture of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxamide and N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methyl-2-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxamide (Preparation 18 as a mixture of regioisomers, 0.050 g, 0.1 mmol) was stirred in methanol (1 ml)

and water (0.5 ml). To this was added HCl in 1,4-dioxane (1 ml). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. A further 1 ml of HCl in 1,4-dioxane was added and the reaction stirred for a further 72 hours at room temperature before concentrating *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic extract was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to yield a gum. The gum was purified by trituration with diethyl ether to afford the title compound as a white solid (0.012 g, 32% yield).

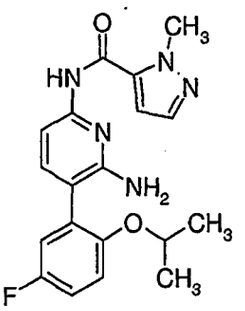
^{1}HNMR (d_4-CD_3OD): 2.6 (s, 3H), 6.7 (d, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.8 (d, 2H), 8.3 (br s 1H)

LCMS Rt=2.46 min

MS m/z 378 [MH]+

Example 109

N-[6-amino-5-(5-fluoro-2-isopropoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



METHOD F

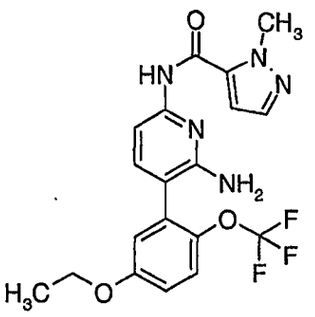
N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16, 0.050 g, 0.15 mmol) was combined with potassium carbonate (0.060 g, 0.44 mmol), *tert*-butylammonium bromide (0.047 g, 0.15 mmol) and 5-fluoro-2-isopropoxyphenylboronic acid (0.038 g, 0.19 mmol) in water (1 ml) and methanol (1 ml). The reaction vessel was purged with nitrogen before the addition of palladium acetate (0.0007 g, 0.003 mmol). The reaction was sealed and heated in a Biotage microwave for 10 minutes at 130°C. The reaction was diluted with dichloromethane (5 ml), filtered through a phase separation cartridge and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound.

MS m/z 370 [MH]+

^{1}HNMR (d_4-MeOD): 1.18 (d, 6H), 4.17 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H).

Example 110

N-{6-amino-5-[5-ethoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



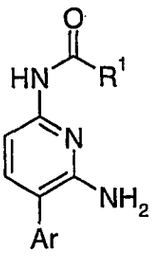
METHOD G

To a suspension of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16, 0.050 g, 0.15 mmol) in isopropanol (2 ml) and water (2 ml) was added 5-ethoxy-2-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid (preparation 86, 0.073 g, 0.292 mmol, potassium carbonate (0.072 g, 0.526 mmol) and palladium dibenzylideneacetone (0.0035 g, 0.006 mmol). The reaction was stirred for 5 minutes under nitrogen before the addition of tri-*tert*-butylphosphine (1M solution in toluene, 0.073 ml, 0.73 mmol). The reaction was heated in a small, sealed, reaction vial (Reacti-vial^{TM}), at 80°C for 4 hours before cooling to room temperature and concentrating *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (5 ml) and water (5 ml), filtered through a phase separation cartridge and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative HPLC to afford the title compound.

LCMS Rt=3.44 min

MS m/z 422 [MH]+

The following examples of the general formula:



were prepared by methods analogous to Methods A, B, E, F and G as described above for Examples 1, 2, 19, 109 and 110 using the appropriate boronic acid or ester and the appropriate acid chloride. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Eg. No.	Name R^1 Ar	Data	Preparation Information
111	N-[6-amino-5-(2-chloro-phenyl)pyridin-2-yl]-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide R^1 = 3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide Ar = 2-chlorophenyl	LCMS(2 min) Rt=1.61min MS m/z 383/385 [MH]+	Method A using 3-(2-chlorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 5), 3 equivalents of lutidine and 0.9 equivalents of acid chloride prepared from 3-trifluoromethyl-isoxazole-4-carboxylic acid (Preparation 48). No purification, clean enough from crude.
112	N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)-phenyl]pyridin-2-yl}-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-	LCMS(2 min) Rt=1.66min MS m/z 431 [MH]+	Method A using 3-(2-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 2), 3.6 equivalents of lutidine and 1.1 equivalents of acid chloride (1M solution in

	carboxamide **R**^{1} = 3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-trifluoromethoxyphenyl		acetonitrile) prepared from 3-trifluoromethyl-isoxazole-4-carboxylic acid (Preparation 48).
113	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)-pyridin-2-yl]-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-methoxyphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.63min MS m/z 413 [MH]+	Method A using 3-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 1), 3.6 equivalents of lutidine and 1.1 equivalents of acid chloride (1M solution in acetonitrile) prepared from 3-trifluoromethyl-isoxazole-4-carboxylic acid (Preparation 48).
114	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-	LCMS(2 min) Rt=1.64min MS m/z 401/403 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.37 (br s, 2H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.69 (d,	Method A using 3-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine (Preparation 3), 3.7 equivalents of lutidine and 1.1 equivalents of acid chloride (1M solution in acetonitrile) prepared from 3-trifluoromethyl-isoxazole-4-carboxylic acid (Preparation 48). Purified by fractionlynx^{TM} to give title compound as a yellow solid (3.7 mg, 4%).

	fluoro phenyl	1H), 8.47 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H).	
115	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-trifluoromethoxy-5-fluoro phenyl	LCMS :Rt=3.29 min MS m/z 397 [MH]+	Method B using [2-(trifluoromethoxy)-5-fluoro-phenyl]boronic acid (Preparation 50), 1 equivalent of cesium carbonate, 0.1 equivalent of palladium tetrakis(triphenylphosphine) and 1 equivalent N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
116	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-trifluoromethoxy-5-fluoro phenyl	LCMS :Rt=3.35 min MS m/z 395 [MH]+	Method B using [2-(trifluoromethoxy)-5-fluoro-phenyl]boronic acid (Preparation 50), 1 equivalent of cesium carbonate, 0.1 equivalent of palladium tetrakis(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
117	N-{6-amino-5-[2-ethylphenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-	LCMS(2 min) Rt=1.33min MS m/z 323 [MH]+	Method B using 1.43 equivalents of 2-ethyl phenylboronic acid, 1.31 equivalents of cesium

	carboxamide R^1 = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-ethylphenyl		carbonate, 0.11 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
118	N-{6-amino-5-[4-ethylphenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide R^1 = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 4-ethylphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.38min MS m/z 323 [MH]+	Method B using 1.43 equivalents of 4-ethyl phenylboronic acid, 1.31 equivalents of cesium carbonate, 0.10 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
119	N-{6-amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide R^1 = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.31min MS m/z 392 [MH]+	Method B using 1.4 equivalents of 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl boronic acid, 1.3 equivalents of cesium carbonate, 0.09 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Purified by HPLC.
120	N-{6-amino-5-[4-(trifluoromethoxy)p	LCMS(2 min) Rt=1.47min	Method B using 1.5 equivalents of 4-

	henyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 4-(trifluoromethoxy)phenyl	MS m/z 378 [MH]+	(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid, 1.3 equivalents of cesium carbonate, 0.09 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Purified by HPLC.
121	N-{6-amino-5-[3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.53min MS m/z 395 [MH]+	Method B using 1.5 equivalents of 3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid, 1.3 equivalents of cesium carbonate, 0.09 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
122	N-{6-amino-5-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-	LCMS(2 min) Rt=1.39min MS m/z 392 [MH]+	Method B using 1.5 equivalents of 4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl boronic acid, 1.3 equivalents of cesium carbonate, 0.09 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-

	carboxamide **Ar** = 4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl		methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
123	N-{6-amino-5-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-methoxyphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.30min MS m/z 343 [MH]+	Method B using 1.3 equivalents of 5-fluoro-2-methoxyphenyl boronic acid, 1 equivalent of cesium carbonate and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). All of the reagents were heated to 80°C, in a round bottomed flask, with stirring, prior to adding the 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine). Stirred at this temperature for 13 hours before work-up.
124	N-{6-amino-5-[2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.53min MS m/z 398 [MH]+	Method B using 1.3 equivalents of 2-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl boronic acid, 1 equivalent of cesium carbonate and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). All of the reagents were heated to 80°C, in a round bottomed flask, with stirring, prior to adding the 0.08 equivalents of palladium

			tetrakis-(triphenylphosphine). Stirred at this temperature for 13 hours before work-up.
125	N-{6-amino-5-(2,3-dimethoxyphenyl)pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2,3-dimethoxyphenyl	LCMS Rt=2.52min MS m/z 354 [MH]+	Method B using 2 equivalents of 2,3-dimethoxyphenyl boronic acid, 1.1 equivalents of cesium carbonate, 0.10 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated to 75°C.
126	N-{6-amino-5-[2-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(methoxymethyl)phenyl	LCMS (2 min) Rt=1.19min MS m/z 339 [MH]+	Method B using 1.55 equivalents of 2-(methoxymethyl)phenyl boronic acid, 1.31 equivalents of cesium carbonate, 0.09 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
127	N-{6-amino-5-[4-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-	LCMS(2 min) Rt=1.21min MS m/z 339 [MH]+	Method B using 1.55 equivalents of 4-(methoxymethyl)phenyl boronic acid, 1.31 equivalents of cesium carbonate, 0.09 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine).

	pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 4-(methoxymethyl)phenyl		and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
128	N-[6-amino-5-(5-fluoro-2-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-hydroxyphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.15min MS m/z 329 [MH]+	Method B using 1.3 equivalents of 5-fluoro-2-hydroxyphenyl boronic acid, 1 equivalent of cesium carbonate and 1 equivalent of N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). All of the reagents were heated to 80°C, in a round bottomed flask, with stirring, prior to adding the 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine). Stirred at this temperature for 13 hours before work-up.
129	N-{6-amino-5-[2-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-(methoxymethyl)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.22min MS m/z 339 [MH]+	Method B using 1.5 equivalents of 2-(methoxymethyl)phenyl boronic acid, 1 equivalent of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Purified by column

			chromatography on silica gel eluting with heptane:ethyl acetate 1:1.
130	N-[6-amino-5-(2-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-ethoxyphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.28min MS m/z 338 [MH]+	Method B using 2 equivalents of 2-ethoxyphenyl boronic acid, 1.1 equivalents of cesium carbonate, 0.10 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated to 75°C.
131	N-[6-amino-5-(2-isobutoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-isobutoxyphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.41min MS m/z 366 [MH]+	Method B using 2 equivalents of 2-isobutoxyphenyl boronic acid, 1.1 equivalents of cesium carbonate, 0.10 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated to 75°C.
132	N-[6-amino-5-(2-ethoxy-5-fluorophenyl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-	LCMS(2 min) Rt=2.80min MS m/z 356 [MH]+ ^{1}HNMR (d_4-CD_3OD): 1.24 (t, 3H), 4.03 (q,	Method B using 2 equivalents of 2-isobutoxyphenyl boronic acid, 1.1 equivalents of cesium carbonate, 0.10 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-

	pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-ethoxy-5-fluorophenyl	2H), 4.17 (d, 3H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H).	methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated to 75°C, Purified by column chromatography on silica gel eluting with heptane:ethyl acetate 7:3.
133	N-[6-amino-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2,3-dimethoxyphenyl	LCMS Rt=3.00min MS m/z 355 [MH]+	Method B using 1.5 equivalents of 2,3-dimethoxyphenyl boronic acid, 1.5 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
134	N-{6-amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=2.82min MS m/z 393 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.40 (s, 3H), 4.70 (q, 2H), 5.20 (br s, 2H), 7.10-7.50 (m, 6H), 9.60 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H).	Method B using 1.5 equivalents of 2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl boronic acid 1.5 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Purified by column chromatography on silica gel eluting with

			heptane:ethyl acetate 1:1.
135	N-[6-amino-5-(2-ethoxy-5-fluorophenyl)-pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-ethoxy-5-fluorophenyl	LCMS(2 min) Rt=2.86min MS m/z 357 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.21 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).	Method B using 2 equivalents of 2-ethoxy-5-fluorophenyl boronic acid, 1.2 equivalents of cesium carbonate and 1 equivalent of N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). All of the reagents were rapidly heated to 75°C, in a round bottomed flask, with stirring, prior to adding 0.083 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine). Stirred at this temperature for 6 hours before work-up. Purified by column chromatography, eluting with heptane:ethyl acetate 9:1.
136	N-[6-amino-5-(5-fluoro-2-propoxyphenyl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-propoxyphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.54min MS m/z 370 [MH]+	Method A, using 3-(2-propoxy-5-fluorophenyl)- pyridine-2,6-diamine (Preparation 51), 1.5 equivalents of lutidine and 1.15 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
137	N-{6-amino-5-[5-	LCMS	Method B using 2 equivalents

	methyl-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 5-methyl-2-(trifluoromethoxy)phenyl	Rt=3.03min MS m/z 392 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.13 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.23 (s, 1H).	of 5-methyl-2-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid, 1.2 equivalents of cesium carbonate, 0.083 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated to 75°C for 6 hours before work-up. Purified by column chromatography, eluting with heptane:ethyl acetate 85:15 to 0:100.
138	N-{6-amino-5-[2-chloro-5-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-(methoxymethyl)phenyl	LCMS Rt=3.02-3.07min MS m/z 373 [MH]+	Method B using 4 equivalents of 2-(2-Chloro-5-methoxymethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 54), 1.1 equivalents of cesium carbonate, 0.083 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Stirred at this temperature for 6 hours before work-up.
139	N-{6-amino-5-[2-	^{1}HNMR (d_4-	Method F using 4,4,5,5-

	(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl	CD_3OD): 3.30-3.50 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 4H).	Tetramethyl-2-[2-(2,2,2-trifluoroethyl)-phenyl]-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 58) and N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
140	N-{6-amino-5-[5-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 5-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.94min MS m/z 408 [MH]+	Method E using 1.5 equivalents of 5-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid (Preparation 60) and N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated at 100°C for 10 minutes
141	N-{6-amino-5-[2-chloro-5-(methoxymethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-	LCMS Rt=2.83min MS m/z 372 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.41(s, 3H), 4.22 (s, 3H),	Method E using 3.4 equivalents of 2-(2-Chloro-5-methoxymethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 54) and N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated at

	carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-(methoxymethyl)phenyl	4.28 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).	100°C for 10 minutes. Purified by column chromatography, ISCO™ system (4g, silica cartridge) eluting with heptane:ethyl acetate 5:1 to 1:1.
142	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=3.24min MS m/z 386 [MH]+	Method E using 1 equivalent of 2-chloro-5-methoxyphenyl boronic acid and N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 61). Heated at 100°C for 10 minutes.
143	N-{6-amino-5-[2-(cyclopropylmethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(cyclopropylmethox	LCMS Rt=2.84min MS m/z 364 [MH]+	Method E using 2 equivalents of 2-(cyclopropylmethoxy) phenyl boronic acid and N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated at 100°C for 10 minutes.

	y)phenyl		
144	N-[6-amino-5-(2-butoxy-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-butoxy-5-fluorophenyl	LCMS Rt=3.14min MS m/z 384 [MH]+	Method E using 2 equivalents of 2-butoxy-5-fluorophenyl boronic acid and N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated at 100°C for 10 minutes.
145	N-[6-amino-5-(5-fluoro-2-isopropoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-isopropoxyphenyl	LCMS Rt=2.99min MS m/z 371 [MH]+ ^{1}HNMR (d_4-CD_3OD): 1.19 (dd, 6H), 3.51(s, 3H), 4.37-4.43 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 9.20 (s, 1H).	Method F using 1.5 equivalents of 5-fluoro-2-isopropoxyphenyl boronic acid, 1.2 equivalents of *tert*-butyl ammonium bromide, 0.05 equivalents of palladium acetate and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Heated for 10 minutes at 80°C. Purified by fractionlynx™ HPLC.
146	N-{6-amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl	LCMS Rt=2.96min MS m/z 377	Method F using 1.4 equivalents of 4,4,5,5-tetramethyl-2-[2-(2,2,2-

	]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl	[MH]+ ^{1}HNMR (d_4-CD_3OD): 2.50(s, 3H), 3.33-3.50 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.47 (d, 1H),7.50-7.52 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).	trifluoroethyl)-phenyl]-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 58), 1.1 equivalents of *tert*-butyl ammonium bromide, 0.02 equivalents of palladium acetate and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Heated for 240 minutes at 120°C. Purified by fractionlynx™ HPLC.
147	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.24min MS m/z 386 [MH]+ ^{1}HNMR (d_4-CD_3OD): 3.24 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H).	Method F using 1.3 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 63), and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated for 10 minutes at 130°C.
148	N-{6-amino-5-[5-	LCMS	Method E using 1.5

	methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl	Rt=2.45min MS m/z 409 [MH]+	equivalents of 5-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid (Preparation 60), 0.01 equivalents of palladium tetrakis(triphenylphosphine) and N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Heated at 100°C for 10 minutes.
149	N-{6-amino-5-[2-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-(2-methoxyethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.12 min MS m/z 369/370 [MH]+	Method G using 2.1 equivalents of 2-[2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 65), 0.5 equivalents of tri-*tert*-butylphosphine and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
150	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-ethoxyphenyl	LCMS Rt=3.06min MS m/z 372 [MH]+	Method E using 1.2 equivalents of 2-chloro-5-ethoxyphenyl boronic acid and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated at 100°C for 20 minutes.

151	N-{6-amino-5-[2-chloro-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-(2-methoxyethoxy)phenyl	LCMS Rt=2.83min MS m/z 402 [MH]+	Method E using 2.1 equivalents of 2-[2-chloro-5-(2-methoxyethyoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 67) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Heated at 100°C for 20 minutes.
152	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.38min MS m/z 401 [MH]+	Method A using 3-[5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyridine-2,6-diamine (Preparation 70), 1.5 equivalents of lutidine and 1.2 equivalents of acid chloride (1M solution in acetonitrile) prepared from 3-methyl-isoxazole-4-carboxylic acid.
153	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-	LCMS(2 min) Rt=1.35min MS m/z 400 [MH]+	Method A using 3-[5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyridine-2,6-diamine (Preparation 70), 1.5 equivalents of lutidine and 1.15 equivalents of acid chloride (1M solution in acetonitrile) prepared from 1-

	carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(3-methoxypropoxy)phenyl		methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
154	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-ethoxyphenyl	LCMS Rt=3.13min MS m/z 373 [MH]+	Method B using 1.1 equivalents of 2-chloro-5-ethoxyphenyl boronic acid, 1.5 equivalents of cesium carbonate, 0.10 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
155	N-{6-amino-5-[2-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(2-methoxyethoxy)phenyl	LCMS Rt=2.42min MS m/z 368 [MH]+	Method B using 1.1 equivalents of 2-[2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 65), 3.0 equivalents of potassium carbonate, 0.05 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Reagents were heated to 80°C in a round bottom flask for 4 hours.
156	N-{6-amino-5-[2-(3-methoxypropoxy)ph	LCMS(2 min) Rt=1.28min	Method A using 3-[2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-

	enyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-(3-methoxypropoxy)phenyl	MS m/z 383 [MH]+	pyridine-2,6-diamine (Preparation 73), 1.5 equivalents of lutidine and 1.2 equivalents of acid chloride (0.5M solution in acetonitrile) prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
157	N-{6-amino-5-[2-(3-methoxypropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(3-methoxypropoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.26min MS m/z 382 [MH]+	Method A using 3-[2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyridine-2,6-diamine (Preparation 73), 1.5 equivalents of lutidine and 1.15 equivalents of acid chloride (0.5M solution in acetonitrile) prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
158	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-methoxypropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(2-methoxypropoxy)ph	LCMS Rt=2.74min MS m/z 400 [MH]+	Method B using 3 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(2-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 76), 1.2 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide

	enyl		(Preparation 16). Reagents were heated to 80°C in a round bottom flask for 4 hours.
159	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-methoxypropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(2-methoxypropoxy)phenyl	LCMS Rt=2.85min MS m/z 401 [MH]+	Method G using 3 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(2-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 76), 0.2 equivalents of tri-*tert*-butylphosphine and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
160	N-{6-amino-5-[2-(2-methoxypropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(2-methoxypropoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.25min MS m/z 382 [MH]+	Method B using 3 equivalents of 2-[2-(2-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 78), 1.2 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
161	N-{6-amino-5-[2-(2-methoxypropoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-	LCMS Rt=2.65min MS m/z 383 [MH]+	Method G using 3 equivalents of 2-[2-(2-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

	carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-(2-methoxypropoxy)phenyl		(Preparation 78), 0.2 equivalents of tri-*tert*-butylphosphine and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
162	N-[6-amino-5-(5-fluoro-2-propoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-propoxyphenyl	LCMS(2 min) Rt=1.49min MS m/z 371 [MH]+	Method A, using 3-(2-propoxy-5-fluorophenyl)- pyridine-2,6-diamine (Preparation 51), 1.5 equivalents of lutidine and 1.15 equivalents acid chloride prepared from 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid.
163	N-{6-amino-5-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R**^{1} = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.27min MS m/z 427 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.57 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.85 (s,	Method B using 1.5 equivalents of 2-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 80), 2 equivalents of cesium carbonate, 0.10 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Heated to 80°C for 1.25 hours in a round bottom flask. Purified by

		1H), 8.79 (s, 1H).	column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 98:2.
164	N-{6-amino-5-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl	LCMS Rt=3.18min MS m/z 426 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.22 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.05 (s, 1H).	Method B using 2.5 equivalents of 2-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 80), 2 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Reagents were heated to 80°C for 2 hours in a round bottom flask. Purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 100:0 to 99:1.
165	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-	LCMS(2 min) Rt=1.44min MS m/z 410 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.21 (q, 2H), 4.24 (s,	Method B using 2.5 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 82), 2 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1

	carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl	3H), 4.43 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.07 (s, 1H).	equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane: methanol 100:0 to 99:1.
166	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl	LCMS(2 min) Rt=1.47min MS m/z 411 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.59 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).	Method B using 2.5 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 82), 2 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane: methanol 100:0 to 98:2.
167	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-	LCMS(6 min) Rt=2.60min MS m/z 399 [MH]+	Method B using 3 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 84), 1.1 equivalents of cesium carbonate, 0.08 equivalents of

	methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl		palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
168	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)phenyl	LCMS Rt=2.59min MS m/z 398 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.00-2.07 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.95 (br s, 2H), 4.76-4.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.08 (br s, 1H).	Method G using 2.2 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 84), 1.1 equivalents of sodium carbonate, 0.03 equivalents of palladium dibenylidene-acetone, 0.2 equivalents of tri-*tert*-butylphosphine and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16).
169	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-	LCMS Rt=2.71min MS m/z 387 [MH]+	Method B using 1.33 equivalents of 2-[5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation

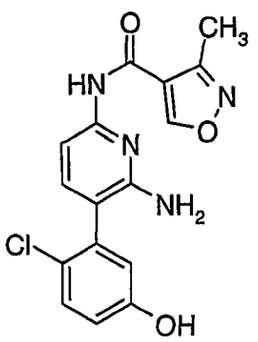
	carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-fluoro-2-(2-methoxyethoxy)phenyl		63) in dioxane with 0.02 equivalents of [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene](3-chloropyridyl)-palladium(II) dichloride, 2.24 equivalents of potassium carbonate and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Heated to 80°C in a round bottom flask for 1 hour.
170	N-{6-amino-5-[2-chloro-5-(2-methoxyethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-(2-methoxyethoxy)phenyl	LCMS Rt=2.71min MS m/z 404 [MH]+	Method B using 1.9 equivalents of 2-[2-chloro-5-(2-methoxyethyoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 67), 1.5 equivalents of cesium carbonate, 0.1 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Heated to 50°C for 4 hours.
171	N-{6-amino-5-[5-ethoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-	LCMS Rt=3.18min MS m/z 423 [MH]+	Method B using 2 equivalents of 5-ethoxy-2-trifluoro-methoxyphenyl boronic acid (Preparation 86) 2 equivalents of cesium carbonate, 0.1 equivalents of palladium tetrakis-(triphenyl-

	methylisoxazole-4-carboxamide **Ar** = 5-ethoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl		phosphine)and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15). Heated to 50°C for 2 hours.
172	N-{6-amino-5-[2-(cyclopropyloxy)-5-fluorophenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R^1** = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-(cyclopropyloxy)-5-fluorophenyl	^{1}HNMR ($CDCl_3$): 0.69-0.75 (m, 4H), 3.69-3.74 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.39 (br s, 2H), 4.76-4.80 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.05 (dt, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.09 (br s, 1H).	Method B using 1.3 equivalents of 2-(2-cyclopropoxy-5-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 90), 2 equivalents of cesium carbonate, 0.05 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide (Preparation 16). Purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane: methanol 100:0 to 99:1.
173	N-{6-amino-5-[2-(cyclopropyloxy)-5-fluorophenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide **R^1** = 3-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS Rt=3.08min MS m/z 369 [MH]+	Method B using 1.3 equivalents of 2-(2-cyclopropoxy-5-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 90), 2 equivalents of cesium carbonate, 0.1 equivalents of palladium tetrakis-(triphenylphosphine) and 1 equivalent of N-(6-amino-5-

	Ar = 2-(cyclopropyloxy)-5-fluorophenyl		iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15).
174	N-[6-amino-5-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)-pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **R**^{1} = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide **Ar** = 2-chloro-5-hydroxyphenyl	LCMS Rt=2.39min MS m/z 344 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.31 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).	Method G using 2 equivalents of 2-chloro-5-hydroxyphenyl boronic acid, 4 equivalents of sodium carbonate and 1 equivalent of N-(6-amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methyl-isoxazole-4-carboxamide (Preparation 15) in ethanol:water 1ml:1ml. Solid residue was collected by filtration.

Example 175

N-[6-amino-5-(2-chloro-5-hydroxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide



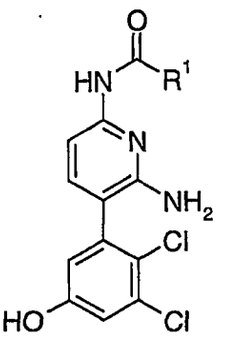
METHOD H

To a cooled solution of N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide (Example 24, 0.087 g, 0.24 mmol) in dichloromethane (2 ml) was added a 1M solution of boron tribromide (0.25 ml, 0.25 mmol) in dichloromethane. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. A further 0.2 ml boron tribromide (0.2 mmol) was added and the reaction stirred for a further 3 hours at room temperature before concentrating *in vacuo* and quenching with methanol (5 ml). The reaction was then concentrated *in vacuo* before partitioning between dichloromethane (10 ml) and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 ml). The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with 50:50 ethyl acetate:heptane to afford the title compound as a white solid (0.036 g, 42% yield).

MS m/z 345 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.43 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 10.40 (br s, 1H)

The following examples of the general formula:

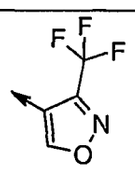
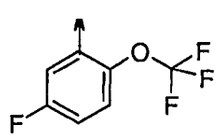
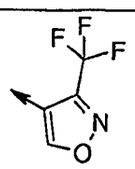
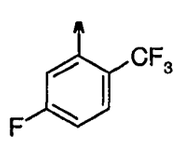


were prepared by methods analogous to Method H as described above for example 175. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Example No.	Name R^1	Data	Preparation Information
176	N-[6-amino-5-(2,3-dichloro-5-hydroxyphenyl)pyridine-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide R^1 = 3-methylisoxazole-4-carboxamide	LCMS(2 min) Rt=1.39 min MS m/z 379/381 [MH]+	Using N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide (example 29), 2 equivalents of boron tribromide and stirring for 24 hours followed by a further addition of 2 equivalents of boron tribromide and stirring for 24 hours. Purified using column chromatography (dichloromethane:methanol 95:5).
177	N-[6-amino-5-(2,3-dichloro-5-hydroxyphenyl)pyridine-2-yl]-1-methyl-	LCMS Rt=3.05min MS m/z 378/380	Using N-[6-Amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-

	1Hpyrazole-5-carboxamide R^1 = 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	[MH]+	5-carboxamide (example 7), 3 equivalents of boron tribromide and stirring for 3.5 hours followed by a further addition of 3 equivalents of boron tribromide and stirring for 3 hours. Reaction partitioned between dichloromethane (10 ml) and a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (10 ml) and separated using a phase separation cartridge. Some solid precipitated, was collected and purified using preparative HPLC.

The following examples may be prepared by processes analogous to those described above.

Example No. **Name**	**R^1**	**Ar**
178 N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide		
179 N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide		

Example 180

Crystalline Form of N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide

N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide, prepared by the process described in Example 43 b), was obtained in crystalline form and was characterised by the following techniques:

1. Differential scanning calorimetry (DSC)
2. Powder X-ray diffraction (PXRD)
3. FT-IR
4. FT-Raman

The experimental conditions used are described hereinbelow.

DSC

A sample of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide was heated from 20 to 300°C at 20°C per minute using a TA Instruments Q1000 DSC in aluminium pans with lids, with a nitrogen purge gas.

PXRD

The powder X-ray diffraction pattern was determined using a Bruker-AXS Ltd. D4 powder X-ray diffractometer fitted with an automatic sample changer, a theta-theta goniometer, automatic beam divergence slit, and a PSD Vantec-1 detector. The sample was prepared for analysis by mounting on a low background silicon wafer specimen mount. The specimen was rotated whilst being irradiated with copper K-alpha$_1$ X-rays (wavelength = 1.5418 Ångstroms) with the X-ray tube operated at 40kV/40mA. The analyses were performed with the goniometer running in continuous mode set for a 0.2 second count per 0.018° step over a two theta range of 2° to 50°. The peaks obtained were aligned against a silicon reference standard. The peaks were selected using Bruker-AXS Ltd. Evaluation software with a threshold of 1 and a peak width of 0.3° two theta. The data were collected at 21°C.

As will be appreciated by the skilled person, the relative intensities of the various peaks within Table 1 given below may vary due to a number of factors such as for example orientation effects of crystals in the X-ray beam or the purity of the material being analysed or the degree of crystallinity of the sample. The peak positions may also shift for variations in sample height but the peak positions will remain substantially as defined in the given Table. The skilled person will also appreciate that measurements using a different wavelength will result in different shifts according to the Bragg equation - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

Such further PXRD patterns generated by use of alternative wavelengths are considered to be alternative representations of the PXRD patterns of the crystalline materials of the present invention and as such are within the scope of the present invention.

FT-IR

The IR spectrum was acquired using a ThermoNicolet Avatar 360 FTIR spectrometer equipped with a Smart Golden Gate™ single reflection ATR accessory (diamond ATR crystal with zinc selenide optics) and d-TGS KBr detector. The spectrum was collected at $2cm^{-1}$ resolution and a co-addition of 128 scans. Happ-Genzel apodisation was used. Because the FT-IR spectrum was recorded using single reflection ATR, no sample preparation was required. Using ATR FT-IR will cause the relative intensities of infrared bands to differ from those seen in an absorbance FT-IR spectrum using KBr disc or nujol mull sample preparations. Due to the nature of ATR FT-IR, the bands at lower wavenumber are more intense than those at higher wavenumber. Experimental error, unless otherwise noted, was ± 2 cm^{-1}. Peaks were picked using ThermoNicolet Omnic 6.1a software. Intensity assignments are relative to the major band in the spectrum so they are not based on absolute values measured from the baseline. When assessing split peaks, the intensity value was taken from the baseline but again the intensity was assigned relative to the strongest band in the spectrum.

FT-Raman

The Raman spectrum was collected using a Bruker Vertex 70 FT-IR spectrometer with a Ram II FT-Raman module equipped with a 1064nm

NdYAG laser and LN-Germanium detector. All spectra were recorded using 2cm^{-1} resolution and Blackman-Harris 4-term apodisation, 350mW laser power and 2048 scans. The sample was measured directly from its glass vial and exposed to the laser radiation. The data is presented as intensity as a function of Raman shift and is corrected for instrument response and frequency dependent scattering using a white light spectrum from a reference lamp using the Bruker Raman Correct function (Bruker software – OPUS 6.0). Experimental error, unless otherwise noted, was ± 2 cm^{-1}. Peaks were picked using ThermoNicolet Omnic 6.1a software. Intensity assignments are relative to the major band in the spectrum so they are not based on absolute values measured from the baseline. When assessing split peaks, the intensity value was taken from the baseline but again the intensity was assigned relative to the strongest band in the spectrum.

Characterisation Data

A sample of 2.189 mg was analysed by DSC as described above. The DSC thermogram is shown in Figure 1. The material shows a sharp endothermic peak at 158°C ± 2°C. The peak at 158°C ± 2°C is due to the melt of N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide.

The PXRD pattern for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide is shown in Figure 2. The main characteristic peaks, with a relative intensity greater than 4%, are given in Table 1. The 5 unique, most intense peaks for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide are Angle 2-Theta (degrees): 16.6, 16.8, 23.1, 24.1 and 27.0. The error associated with these peaks is ± 0.1 degrees two theta.

The FT-IR peaks are shown in Table 2. The FT-IR spectrum is shown in Figure 3. The FT-Raman peaks are shown in Table 3. The FT-Raman spectrum is shown in Figure 4.

Table 1 Characteristic PXRD Peaks for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide

Angle 2-Theta (degrees)	Relative Intensity %	Angle 2-Theta (degrees)	Relative Intensity %	Angle 2-Theta (degrees)	Relative Intensity %
10.4	4.2	23.1	40.6	29.0	6.2
15.3	14.5	23.7	6.5	29.9	8.1
15.6	4.4	24.1	44.8	30.2	7.5
16.6	100.0	24.5	10.7	31.7	4.4
16.8	36.1	24.7	7.1	32.8	4.8
18.5	5.3	25.1	5.8	33.5	4.0
19.7	6.9	25.6	5.7	34.2	5.2
20.1	9.0	26.1	5.4	37.7	4.1
20.6	10.8	26.6	6.2	41.0	6.4
20.8	5.1	27.0	21.8	41.5	5.7
21.5	6.3	27.3	4.3	47.0	4.9
22.7	4.2	28.7	4.4	47.3	4.8

Table 2 FT IR Peak table for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide

FT IR Absorption band frequencies (cm^{-1}) (w: weak, m: medium, s: strong)					
3489 w	1577 s	1287 m	1064 m	868 m	720 s
3365 m	1526 m	1246 s	1045 m	853 m	692 s
3092 w	1497 m	1214 s	998 s	827 m	683 s
2991 w	1453 s	1196 s	969 m	819 m	675 s
1684 m	1406 s	1167 s	928 m	811 m	
1671 m	1374 w	1148 s	921 m	779 s	
1618 m	1326 s	1136 s	914 m	773 s	
1595 m	1305 m	1109 s	884 m	760 s	

Experimental error is ± 2 cm^{-1}.

Table 3 FT Raman Peak table for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide

FT Raman Absorption bands (cm^{-1}) (w: weak, m: medium, s: strong, vs: very strong)					
3373 w	1612 vs	1297 m	921 m	633 w	370 w
3126 w	1606 s	1282 m	915 w	615 w	342 m
3084 w	1593 s	1251 m	885 w	590 w	324 w
3069 m	1578 s	1231 m	857 w	560 w	310 w
3007 w	1537 s	1165 w	826 w	527 w	288 w
2990 w	1497 m	1141 w	812 w	501 w	261 w
2941 m	1488 m	1116 w	780 w	486 w	230 w
2847 w	1442 w	1044 m	774 w	465 w	205 m
2717 w	1402 w	1000 w	749 m	447 w	170 m
2558 w	1375 w	967 w	717 w	423 w	75 vs
1679 vs	1328 vs	956 w	686 m	397 w	

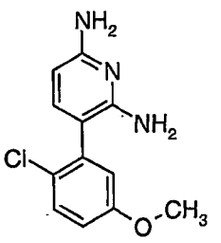
Experimental error is ± 2 cm^{-1}

162

The following Preparations illustrate the preparation of certain intermediates used to prepare the above Examples.

Preparation 1

3-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine



1a) METHOD I

To a suspension of 3-iodopyridine-2,6-diamine (Preparation 44, 2 g, 8.51 mmol) in 1,4-dioxane (10 ml) and water (5 ml) was added 2-chloro-5-methoxyphenyl boronic acid (0.793 g, 4.25 mmol), cesium carbonate (2.77 g, 8.51 mmol) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.123 g, 0.0125 mmol). The reaction was purged with nitrogen and heated at 80ºC for 20 minutes. Three further portions of palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.123 g, 0.0125 mmol) and 2-chloro-5-methoxyphenyl boronic acid (0.793 g, 4.25 mmol) were added at 20 minute intervals. The reaction was heated at 80°C for 18 hours before concentrating *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate (20 ml) and washed with a saturated aqueous solution of brine (20 ml) before drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with 50:50 to 100:0 ethyl acetate:pentane to afford the title compound as a brown foam (1.157 g, 55% yield).

MS m/z 250 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.79 (s, 3H), 4.23 (br s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)

1b) 3-(2-Chloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine can also be prepared according to the following method:

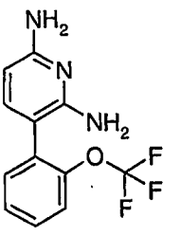
To 3-iodopyridine-2,6-diamine (Preparation 44, 3.0 g, 12.8 mmol), 5-methoxy-2-chlorophenylboronic acid (2.62 g, 14.0 mmol), sodium carbonate (1.49 g, 14.0 mmol), ethanol (15 ml), water (15 ml) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (175 mg, 0.19 mmol) at ambient temperature under a nitrogen atmosphere was added tri-

163

*tert*butylphosphine (1M in toluene, 0.574 ml, 0.574 mmol). The brown mixture was heated to reflux and maintained until reaction completion by HPLC. The reaction was cooled to ambient and the ethanol removed by vacuum distillation. 2-methyltetrahydrofuran (30 ml) was then added and the biphasic mixture filtered over arbocel™, extracted with saturated aqueous sodiumhydrogencarbonate (20 ml) and separated. The organic layer was extracted five times with 10% w/v citric acid (20 ml), then to the combined aqueous layers was added 2-methyltetrahydrofuran (30 ml) then 5M sodium hydroxide until obtaining a pH>10. The layers were separated and the upper organic layer was concentrated to dryness *in vacuo* obtaining product as a beige solid 2.90 g (91% yield).

Preparation 2

3-[2-(Trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine



2a) A suspension of 3-iodopyridine-2,6-diamine in 1,4-dioxane (4 ml) and water (2 ml) was treated as for method I, preparation 1, in a small, sealed, reaction vial (Reacti-vial ™), using 1.4 equivalents 2-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid, 1 equivalent cesium carbonate and 0.07 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). The catalyst was added at 75°C and the reaction stirred for 5 hours. Further 0.035 equivalents of catalyst, 0.6 equivalents of boronic acid and 0.6 equivalents cesium carbonate were added and stirred for 1.5 hours.

LCMS Rt=1.58 min

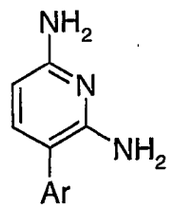
MS m/z 270 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 4.87 (br s, 2H), 5.55 (br s, 2H), 5.78 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.33-7.64 (m, 3H)

2b) 3-[2-(Trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine can also be prepared according to the following method:

To a suspension of 3-iodopyridine-2,6-diamine (5 g, 21 mmol), 2-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid (4.82 g, 23 mmol) and sodium carbonate (2.48 g, 23 mmol) in ethanol (25 ml) and water (25 ml) was added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0.292 g, 0.319 mmol) followed by tri-*tert*-butylphosphine (1M solution in toluene, 0.957 ml, 0.957 mmol).The reaction was heated to 78°C for 16 hours before cooling to room temperature and addition of isopropylacetate (50 ml). The bi-phasic mixture was filtered through arbocel™ and the filter cake washed with isopropylacetate (2x25 ml). The layers were separated and the organic phase washed with half saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (50 ml) and water (2x25 ml) before concentration *in vacuo*. Toluene (2x25 ml) was added during the concentration process and evaporation continued to dryness. The crude residue was purified using silica gel column chromatography (biotage™) eluting with isopropanol:toluene 5:95 to furnish the title compound as a solid, 90%.

The following Preparations of the general formula:



were prepared by methods analogous to Method I, as described for Preparation 1 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Preparation No. Name	**Ar**	**Data**	**Preparation Information**
3 3-(2-Chloro-5-fluorophenyl)pyridine-2,6-diamine	2-chloro-5-fluorophenyl	LCMS Rt=1.77 min MS m/z 238 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.15 (br s, 2H),	Using 1.3 equivalents 2-chloro-5-fluorophenyl boronic acid and 0.08 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Catalyst added at 80°C. Purified by trituration with

		4.25 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.98-7.20 (m, 3H), 7.45 (m, 1H)	diethyl ether.
4 3-(2,5-Dichloro-3-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine	2,5-dichloro-3-methoxyphenyl	LCMS Rt=1.94 min MS m/z 284 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.88 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.14 (s, 1H)	Performed in a small, sealed, reaction vial (Reacti-vial ™), using 2 equivalents 2-(2,5-dichloro-3-methoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Preparation 26) and 0.07 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Purified by trituration in diethyl ether:heptane.
5 3-(2-Chlorophenyl) pyridine-2,6-diamine	2-chlorophenyl	LCMS Rt=1.68 min MS m/z 220 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.15 (br s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.22-7.37 (m, 3H), 7.49 (d, 1H)	Using 1.2 equivalents 2-chlorophenyl boronic acid and 0.08 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Catalyst added at 80°C. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 80:20 to 100:0 ethyl acetate:heptane.
6 3-(2,3,5-	2,3,5-trichlorophenyl	MS m/z 289 [MH]+	Using 2,3,5-trichlorophenyl boronic acid, 1.5 equivalents

166

Trichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine		^{1}HNMR (d_6-DMSO): 5.15 (br s, 2H), 5.61 (br s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.72 (s, 1H)	cesium carbonate and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Catalyst added at 75°C. Reaction stirred for 22 hours at 75°C. Further 0.003 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine) added and stirred at 75°C for 18 hours. Purified by recrystallisation from toluene.
7 3-(2,5-Dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine	2,5-dichlorophenyl	MS m/z 254 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.23 (br s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (d, 1H)	Using 2,5-dichlorophenyl boronic acid.
8 3-(2,3-Dichloro-5-methoxyphenyl)pyridine-2,6-diamine	2,3-dichloro-5-methoxyphenyl	LCMS Rt=0.53 min MS m/z 284 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.8 (s, 3H), 5.0 (br s, 2H), 5.55 (br s 2H), 5.75 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 7.2	Using 1.35 equivalents 2-(2,3-dichloro-5-methoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (Preparation 24) and 0.08 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 3 hours.

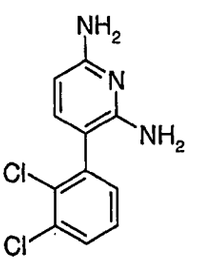
		(d, 1H)	
9 3-(3,5-Dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine	3,5-dichlorophenyl	MS m/z 254 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 5.3 (br s, 2H), 5.65 (br s, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.4 (m, 3H)	Using 3,5-dichlorophenyl boronic acid, 2.3 equivalents cesium carbonate and 0.1 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Reaction stirred at 80°C for 2 hours. Purified by silica gel column chromatography, eluting with 50:50 to 65:35 ethyl acetate:heptane
10 3-(2,4-Dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine	2,4-dichlorophenyl	LCMS Rt=5.88 min MS m/z 254 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 5.00 (br s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 5.77 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.64 (d, 1H)	Using 1.5 equivalents 2,4-dichlorophenyl boronic acid, 1.2 equivalents of cesium carbonate and 0.01 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Reaction stirred at 80°C for 16 hours.
11 3-[2-Chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine	2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl	LCMS Rt=1.04 min MS m/z 304 [MH]+ ^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.18 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 6.02 (d, 1H), 7.13 (m, 2H),	Using 1.5 equivalents 2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid, 1.08 equivalents cesium carbonate and 0.08 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Stirred for 2 hours. Purified by silica gel column

		7.23 (m, 1H), 7.52 (d, 1H) Structure was confirmed by gHSQC (Homonuclear Single Quantum Coherence) NMR techniques.	chromatography eluting with 60:40 to 20:80 heptane:ethyl acetate, followed by trituration with t-butyl methyl ether.
12 3-[5-Chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine	5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl	^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.21 (br s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.41 (s, 1H)	Performed in a small, sealed, reaction vial (Reacti-vial ™), using 2.44 equivalents of a mixture of 5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid and its corresponding regioisomer, 2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenylboronic acid (preparation 35), 1.1 equivalents cesium carbonate and 0.08 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Catalyst added at 75°C. Stirred for 4.5 hours. Purified by silica gel column chromatography eluting with 70:30 to 40:60 heptane:ethyl acetate. Regioisomers separated.
13 3-[2-Fluoro-5-	2-fluoro-5-(trifluoromethox	^{1}HNMR (d_6-DMSO): 5.18	Using 2.6 equivalents 2-fluoro-5-

(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine	y)phenyl	(br s, 2H), 5.67 (br s, 2H), 5.81 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H) Structure was confirmed by gHSQC (Homonuclear Single Quantum Coherence) NMR techniques.	(trifluoromethoxy)phenyl boronic acid (Preparation 36), 1.1 equivalents cesium carbonate and 0.078 equivalents palladium tetrakis(triphenylphosphine). Catalyst added at 75°C. Stirred for 4 hours. Purified by silica gel column chromatography eluting with 65:35 to 25:75 heptane:ethyl acetate.

Preparation 14

3-(2,3-Dichlorophenyl)pyridine-2,6-diamine



To a suspension of 3-bromopyridine-2,6-diamine (0.376 g, 2.00 mmol) in 1,4-dioxane (12 ml) and water (6 ml) was added 2,3-dichlorophenyl boronic acid (0.573 g, 3.00 mmol), potassium carbonate (0.552 g, 4.00 mmol) and palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.115 g, 0.01 mmol). The reaction was purged with nitrogen and heated at 80ºC for 18 hours. Further palladium tetrakis(triphenylphosphine) (0.115 g, 0.01 mmol) and 2,3-dichlorophenyl boronic acid (0.573 g, 3.00 mmol) were added and the reaction heated at 80°C for a further 18 hours before concentrating *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate (20 ml) and washed with a saturated aqueous solution of K_2CO_3 before drying over $MgSO_4$ and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with 99:1 dichloromethane:methanol, then recrystallised from toluene to afford the title compound (0.180 g, 35% yield).

MP 170-172°C

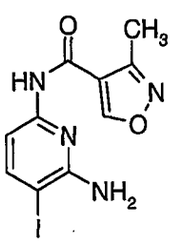
LCMS Rt=0.97 min

MS m/z 254 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 5.00 (br s, 2H), 5.60 (br s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.55 (d, 1H)

Preparation 15

N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-3-methylisoxazole-4-carboxamide



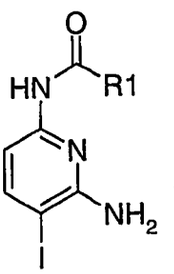
METHOD J

To a suspension of 3-methylisoxazole-4-carboxylic acid (0.400 g, 3.15 mmol) in thionyl chloride (15 ml, 3.15 mmol) was added two drops dimethylformamide. The reaction was left to stir at room temperature for 20 hours. The reaction was then concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane (10 ml). The residue was dissolved in CH_3CN to make a 0.25 M solution. 7.12 ml of the 0.25 M solution of acid chloride (1.78 mmol) in CH_3CN was added to a cooled solution of 3-iodo-pyridine-2,6-diamine (Preparation 44, 0.380 g, 1.62 mmol) and lutidine (0.272 ml, 2.43 mmol) in CH_3CN (20 ml). The reaction was warmed to room temperature and stirred for 24 hours before concentrating *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with water before drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo*. The residue was triturated with dichloromethane to afford the title compound (0.258 g, 46% yield).

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 2.39 (s, 3H), 5.83 (br s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.43 (s, 1H)

The structure was confirmed by NOESY (Nuclear Overhauser Effect) NMR techniques.

The following Preparations of the general formula:

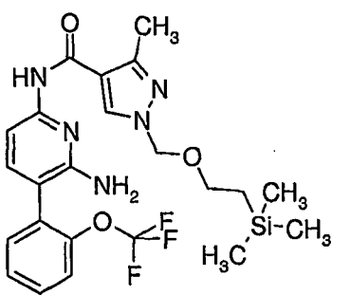


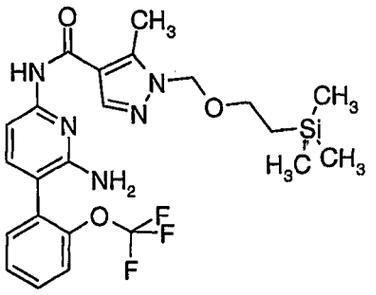
were prepared by methods analogous to Method J, as described for Preparation 15 above. Unless otherwise noted, preparation details are as described for the method referred to.

Preparation No. Name	R1	Data	Preparation Information
16 N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	1-methyl-1H-pyrazol-5-yl	^{1}HNMR (d_6-DMSO): 4.06 (s, 3H), 5.84 (br s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 10.32 (br s, 1H)	Using 1.75 equivalents lutidine and 1.4 equivalents acid chloride prepared from 1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid.
17 N-(6-Amino-5-iodopyridin-2-yl)-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide	1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl	LCMS Rt = 1.03 min MS m/z 358 [MH]+ ^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.31 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 5.84 (br s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 10.31 (br s, 1H)	Method G, using 1.75 equivalents lutidine and 1 equivalent acid chloride prepared from 1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid. Acid chloride prepared using oxalyl chloride at room temperature for 7 hours. Purified by silica gel column chromatography eluting with 65:35 to 60:30 heptane: ethyl acetate.

Preparation 18

N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2-yl}-3-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxamide and N-{6-Amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2-yl}-3-methyl-2-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxamide





Oxalyl chloride (0.120 ml, 1.37mmol) was added to a solution of 3-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid and 3-methyl-2-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (Preparation 19 as a mixture of regioisomers, 0.320 g, 1.25 mmol) in dichloromethane (5 ml). One drop dimethylformamide was added and the reaction left to stir at room temperature for 3 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and azeotroped with dichloromethane. The residue was dissolved in 1.67 ml CH_3CN to make a 1M solution. 0.1 ml of the 1M solution of acid chloride (1.1 mmol) was added to a solution of 3-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridine-2,6-diamine (Preparation 2, 0.2 g, 0.743 mmol) and lutidine (0.133 ml, 1.19 mmol) in CH_3CN (10 ml). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours then concentrated *in vacuo* and partitioned between dichloromethane and water. The layers were separated using a phase separation cartridge, and the organic layer concentrated *in vacuo*. The residue was purified using silica gel column chromatography eluting with 66:33 ethyl acetate:heptane to afford the title compounds as a mixture of N1 and N2 regioisomers (0.1 g, 27% yield).
Regioisomers were not separated.

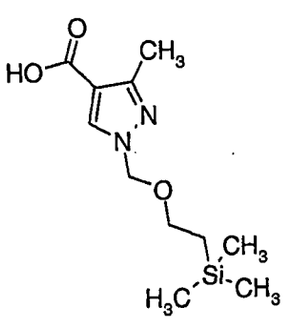
LCMS Rt=1.71-1.74 (two peaks, one for each regioisomer)

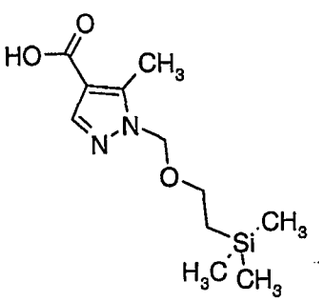
MS m/z 508 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 0.0 (d, 9H), 0.84 (m, 2H), 2.41 (s, 1.6H), 2.60 (s, 1.4H), 3.60 (m, 2H), 5.31 (br s, 2H), 5.37 (s, 1.1H), 5.47 (s, 0.9H), 7.30 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 8.28 (s, 0.4H), 8.70 (s, 0.6H), 9.87 (s, 0.4H 1), 9.92 (s, 0.6H)

Preparation 19

3-Methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid and 3-methyl-2-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylic acid





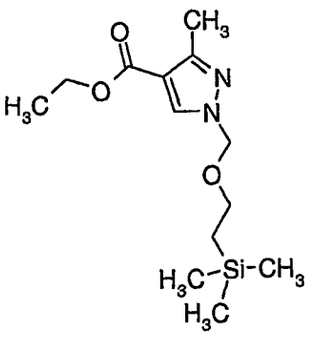
To a solution of ethyl 3-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate and ethyl 3-methyl-2-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate (Preparation 20 as a mixture of regioisomers, 0.526 g, 1.85 mmol) in methanol (10 ml) and water (5 ml) was added lithium hydroxide (0.233 g, 5.55 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours before concentrating *in vacuo*. The oily residue was acidified with 2N aqueous HCl and immediately extracted into ethyl acetate. The organic extract was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compounds as a mixture of N1 and N2 regioisomers (0.320 g, 68% yield). Regioisomers were not separated.

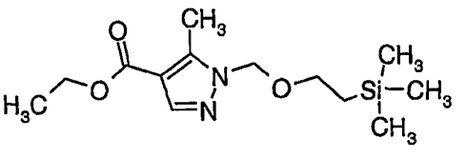
MS m/z 255 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 0.01 (s, 9H), 0.87 (t, 2H), 2.37 (s, 1.5H), 2.55 (s, 1.5H), 3.3 (br s, 1H), 3.57 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 7.80 (s, 0.5H), 8.33 (s, 0.5H)

Preparation 20

Ethyl 3-methyl-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate and ethyl 3-methyl-2-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-pyrazole-4-carboxylate



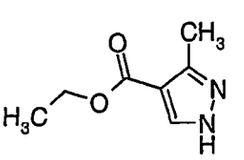


To a solution of ethyl 3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (Preparation 21, 1 g, 6.48 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 10 ml) was added sodium hydride (0.285 g, 7.14 mmol) and the reaction stirred for 10 minutes. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride was added (1.190 g, 7.14 mmol) and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water (20 ml) and extracted with ethyl acetate. The organic extract was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compounds as a mixture of N1 and N2 regioisomers (1.57 g, 85% yield).
Regioisomers were not separated.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 0.01 (s, 9H), 0.89 (t, 2H), 1.23 (m, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.56 (s, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.87 (s, 0.5H), 8.43 (s, 0.5H)

Preparation 21

Ethyl 3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate



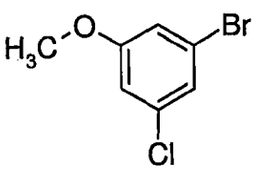
To a solution of 3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (2.986 g, 23.68 mmol) in ethanol (20 ml) was added concentrated sulphuric acid (1 ml). The reaction was heated at reflux for 6 hours, cooled to room temperature, and then poured into a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 ml) then the combined organic extracts dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The product crystallised on standing (2.105 g, 58% yield).

MS m/z 155 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.36 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.22 (br s,1H)

Preparation 22

1-Bromo-3-chloro-5-methoxybenzene



To a solution of 1-bromo-3-chloro-5-fluorobenzene (25 g, 120 mmol) in methanol (800 ml) was added sodium methoxide (64 g, 1180 mmol). The reaction was heated to reflux for 9 days. The reaction was then concentrated *in vacuo* to one fifth of the volume (150 ml), cooled. and water (1000 ml) added. The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 150 ml). The combined organic extracts were washed with brine (2 x 100 ml), dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford the title compound (24.6 g).

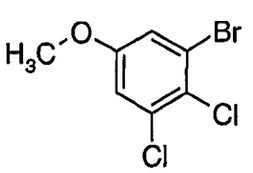
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.80(s, 3H), 6.84(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.10 (s, 1H)

GCMS Rt=3.86min

MS m/z 222 [MH]+

Preparation 23

1-Bromo-2,3-dichloro-5-methoxybenzene



1-Bromo-3-chloro-5-methoxybenzene (Preparation 22, 6.0 g, 27 mmol) and trichloroisocyanuric acid (2.3 g, 9.9 mmol) were stirred in dimethylformamide (100 ml) at 50°C for 3 hours. N-Heptane was added and the mixture filtered to remove insoluble impurities. The mixture was then concentrated *in vacuo* and the residue purified by silica gel column chromatography, eluting with 90:10 heptane:ethyl acetate to afford the title compound as a white solid (5.0 g).

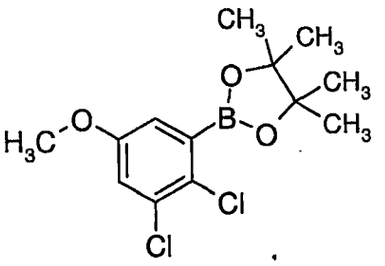
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.80(s, 3H), 7.00(s, 1H), 7.20 (s, 1H)

GCMS Rt=4.60min

MS m/z 256 [MH]+

Preparation 24

2,(2,3-Dichloro-5-methoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane



1-Bromo-2,3-dichloro-5-methoxybenzene (Preparation 23, 1.3 g, 5.1 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.4 g, 5.6 mmol), potassium acetate (1.5 g, 15 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (0.37 g, 0.51 mmol) were combined and stirred in dimethylsulfoxide (10 ml) for 5 hours at 83°C in a sealed vessel. The mixture was then poured onto ice and extracted with diethyl ether. The organic extract was dried and evaporated. The residue was stirred in n-heptane, filtered and evaporated. This reaction was performed three times and the crude material combined for purification by silica gel column chromatography, eluting with 90:10 heptane:ethyl acetate to afford the title compound as a yellow oil (3.1 g).

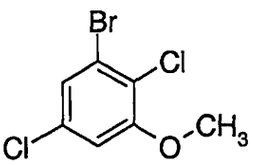
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.40(s, 12H), 3.80(s, 3H), 7.08(s, 1H), 7.10 (s, 1H)

GCMS Rt=5.78 min

MS m/z 304 [MH]+

Preparation 25

1-Bromo-2,5-dichloro-3-methoxybenzene



1-Bromo-2,5-dichloro-3-fluorobenzene (40 g, 160 mmol) and sodium methoxide (44.3g, 820 mmol) were stirred in methanol (500 ml) at reflux for 16 hours. The reaction was cooled to ambient temperature then quenched with water (500 ml). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 300 ml), dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford the title compound as a white solid (40 g).

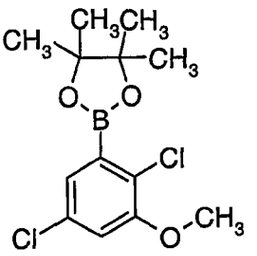
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.90(s, 3H), 6.86(d, 1H), 7.26(d, 1H)

GCMS Rt=4.58 min

MS m/z 256 [MH]+

Preparation 26

2-(2,5-Dichloro-3-methoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane



1-Bromo-2,5-dichloro-3-methoxybenzene (Preparation 25, 10 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diboron (10.9 g, 43 mmol), potassium acetate (11.5 g, 117 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (2.8 g, 4.0 mmol) were combined and stirred in dimethylsulfoxide (100 ml). The reaction flask was purged with nitrogen for 5 minutes before heating to 80°C for 16 hours. The mixture was cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between water (500 ml) and dichloromethane (3 x 200 ml). The organic extracts were washed with brine (300 ml), dried over Na_2SO_4 and evaporated to give a black oil. The residue was dissolved in diethyl ether (200 ml) and filtered over a plug of silica to afford a green oil. This was purified using silica gel column chromatography, eluting with 88:12 heptane:diethyl ether to afford the title compound as a white solid (5.6 g).

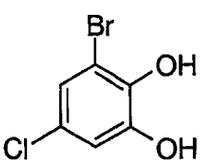
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.40(s, 12H), 3.89(s, 3H), 6.98(s, 1H), 7.20 (s, 1H)

GCMS Rt=5.75 min

MS m/z 304 [MH]+

Preparation 27

3-Bromo-5-chloro-benzene-1,2-diol



To a stirred suspension of 3-bromo-5-chloro-2-hydroxybenzaldehyde (49.5 g, 0.21 mol) in 0.5N aqueous NaOH (500 ml, 250 mmol) at 40ºC was added dropwise hydrogen peroxide (21.4 g of a 35% aqueous solution, 220 mmol) over 15 minutes and the resultant mixture stirred for 16 hours. The mixture was cooled to room

temperature, diluted with 1N aqueous NaOH (200 ml) and washed with diethyl ether (3 x 300 ml). The aqueous layer was acidified with concentrated HCl to pH 2 and extracted with diethyl ether (3x 200 ml). The organic extracts were combined, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a red/brown solid (46.0 g, 99% yield).

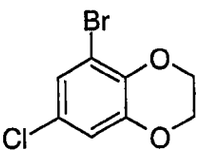
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 5.40(s, 1H), 5.55(br s, 1H), 6.88(d, 1H), 7.05(d, 1H)

MS m/z 224 [MH]+

MP 71-73ºC

Preparation 28

5-Bromo-7-chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine



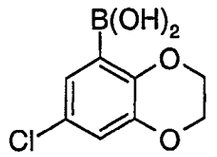
To a solution of 1,2-dibromoethane (1.44 ml, 16 mmol) and tetrabutylammonium bromide (96 mg, 2.5 mol %) in water (8 ml) at reflux under nitrogen was added a mixture of 3-bromo-5-chloro-benzene-1,2-diol (Preparation 27, 2.68 g, 12 mmol) and NaOH (1.06 g, 26.2 mmol) in water (10 ml) over 4 hours, and the resultant mixture stirred overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with water (100 ml). The mixture was extracted with diethyl ether (3x100 ml), and the combined organic extracts were concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography, eluting with 90:10 pentane:dichloromethane, afforded the title compound as a yellow oil which crystallised upon standing to a yellow solid (1.78 g, 60% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.27 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.86(d, 1H), 7.10(d, 1H)

MP 56.5-58.0ºC

Preparation 29

(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)boronic acid

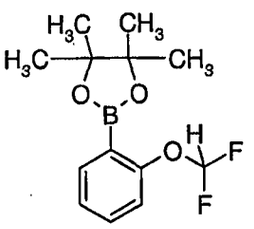


To a stirred solution of 5-bromo-7-chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine (Preparation 28, 1.5 g, 6 mmol) in dry Et_2O (45 ml) under nitrogen at -70ºC was added *n*-butyl lithium (2.63 ml of a 2.5M solution in hexane, 6.6 mmol) and the resultant mixture stirred for 1 hour. Trimethyl borate (0.92 ml, 8 mmol) was then added and the mixture stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous NH_4Cl was added (60 ml) and the aqueous layer extracted with diethyl ether (3 x 100 ml). The combined organic extracts were concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in 1M aqueous NaOH and washed with diethyl ether (100 ml). The aqueous layer was then acidified with 2N aqueous HCl (pH 2) and extracted with diethyl ether (3 x 100 ml). The organic extracts were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a white solid (1.12 g, 87% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.30 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 5.62 (2H, s), 6.99(d, 1H), 7.37(d, 1H)
MP 125-127ºC

Preparation 30

2-[2-(Difluoromethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

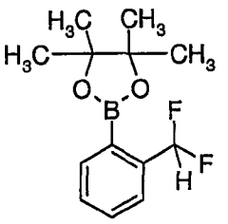


1-Bromo-2-difluoromethoxybenzene (0.5 g, 2 mmol), bis(pinacolato)diboron (0.854 g, 3.36 mmol), potassium acetate (0.88 g, 8.97 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (0.0916 g, 0.112 mmol) were combined and stirred in dimethylformamide (12 ml). The reaction flask was purged with nitrogen for 5 minutes before heating to 70°C for 18 hours. The mixture was cooled and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and a saturated aqueous solution of brine before drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo* to afford the crude title compound (1.15 g).

MS m/z 271 [MH]+

Preparation 31

2-[2-(Difluoromethyl)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

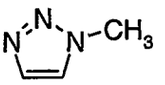


1-Bromo-2-difluoromethylbenzene (2.5 g, 12 mmol), bis(pinacolato)diboron (3.47 g, 13.6 mmol), potassium acetate (3.56 g, 36.2 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (0.884 g, 121 mmol) were combined and stirred in dimethylsulphoxide (25 ml). The reaction flask was purged with nitrogen for 5 minutes before heating to 80°C for 10 hours. The mixture was cooled and partitioned between diethyl ether and water. Insoluble material was removed by filtration then the organic extract dried over $MgSO_4$ and concentrating *in vacuo* to afford the crude title compound.

The structure was proven at next stage in the synthesis.

Preparation 32

1-Methyl-1H-1,2,3-triazole

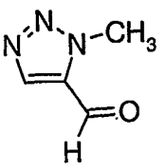


Sodium methoxide, prepared from sodium (1.8 g, 79.8 mmol) and methanol (30 ml) was added to a cooled solution of 1H-1,2,3-triazole (5 g, 72.5 mmol) and stirred at 0°C for 30 minutes. Iodomethane (5 ml, 79.8 mmol) was then added dropwise and the reaction warmed to room temperature and stirred for 24 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane and 1M aqueous NaOH. The organic extract was dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a yellow oil (2.5 g, 42% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.11 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)

Preparation 33

1-Methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carbaldehyde

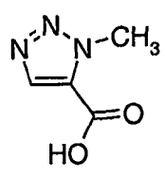


To a solution of 1-methyl-1H-1,2,3-triazole (Preparation 32, 0.1 g, 1.2 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 10 ml) at -78°C was added dropwise 1.6 M n-butyl lithium (0.9 ml, 1.4 mmol), maintaining the temperature below -60°C. The reaction was stirred at -78°C for 30 minutes, then dimethylformamide (0.14 ml, 1.8 mmol) was added. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction was quenched with water and extracted with ethyl acetate (3 x 10 ml). The combined organic extracts were washed with water (3 x 10 ml), dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography, eluting with 95:5 to 100:0 dichloromethane:methanol, to afford the title compound as a yellow oil (0.04 g, 30% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.10 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)

Preparation 34

1-Methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid



To a solution of 1-methyl-1H-1,2,3-triazole-5-carbaldehyde (Preparation 33, 5 g, 45 mmol) and sodium hydroxide (8.59 g, 215 mmol) in water (120 ml) at 15°C was added dropwise a solution of potassium permanganate (5.83 g, 36.9 mmol) in water (120 ml). The reaction was stirred at room temperature for 30 minutes and then heated to reflux for 1 hour. The reaction was filtered and the filtrate acidified to pH 3 with concentrated HCl before extracting with ethyl acetate (3 x 100 ml). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compound.

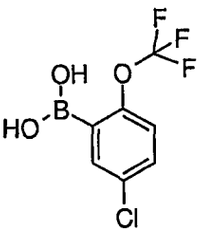
LCMS Rt = 1.72 min

MS m/z 128 [MH]+

^{1}HNMR (d_4-CD_3OD): 4.31 (s, 3H), 8.14 (s, 1H)

Preparation 35

[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]boronic acid



Boron trifluoride etherate (0.415 ml, 3.56 mmol) and trimethyl borate (0.794 ml, 7.12 mmol) were stirred in diethyl ether (10 ml) for 10 minutes to form dimethoxyfluoroborane in situ.

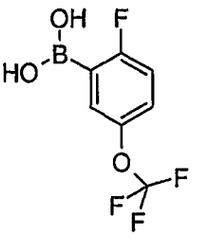
To a solution of the 4-chloro(trifluoromethoxy)benzene (2.0 g, 10.18 mmol) in dry tetrahydofuran (THF, 30 ml) at -78°C, was added ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, 1.24 g, 10.7 mmol) followed by a 1.3 M solution of sec-butyllithium in cyclohexane (7.63 ml, 10.7 mmol) and the reaction stirred for 2 hours under nitrogen. To this reaction mixture at -78°C, was then added dropwise the preformed dimethoxyfluoroborane mixture. The reaction was stirred at -78°C for 30 minutes, warmed to room temperature for 30 minutes, and then quenched with water (10 ml). The reaction mixture was extracted with diethyl ether (4 x 50 ml). The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. To purify, the residue was dissolved in diethyl ether (10 ml) and washed with an aqueous solution of 10% NaOH (50 ml). The aqueous layer was acidified and extracted with ethyl acetate (3 x 40 ml). The combined ethyl acetate extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford a mixture of the title compound and its corresponding regioisomer as a white solid (0.862 g).

LCMS Rt = 1.42 min

MS m/z 239 [M]-

Preparation 36

[2-Fluoro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]boronic acid



Boron trifluoride etherate (0.453 ml, 3.89 mmol) and trimethyl borate (0.867 ml, 7.77 mmol) were stirred in anhydrous tetrahydrofuran (THF, 10 ml) for 10 minutes to form dimethoxyfluoroborane in situ.

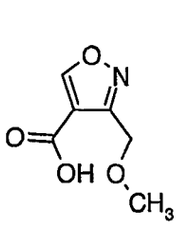
To a solution of the 4-fluoro(trifluoromethoxy)benzene (2.0 g, 11.1 mmol) in dry THF (30 ml) at -78°C, was added ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, 1.36 g, 11.7 mmol) followed by a 1.4 M solution of sec-butyllithium in cyclohexane (8.33 ml, 11.7 mmol) and the reaction stirred for 2 hours under nitrogen. To this reaction mixture at -78°C, was then added dropwise the preformed dimethoxyfluoroborane mixture. The reaction was stirred at -78°C for 30 minutes, warmed to room temperature for 30 minutes, and then quenched with water (10 ml). The volume of the reaction mixture was reduced *in vacuo,* then the residue dissolved in diethyl ether (10 ml) and washed with an aqueous solution of 10% NaOH (50 ml). The aqueous layer was acidified and extracted with ethyl acetate (3 x 40 ml). The combined ethyl acetate extracts were dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a single regioisomer (1.51 g).

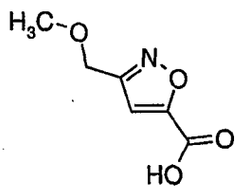
LCMS Rt = 1.38 min

MS m/z 223 [M]-

Preparation 37

3-(Methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylic acid and 3-(Methoxymethyl)isoxazole-5-carboxylic acid



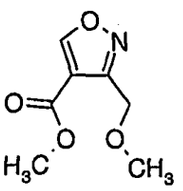


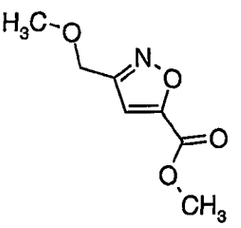
To a solution of 3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester and 3-(methoxymethyl)isoxazole-5-carboxylic acid methyl ester prepared as a mixture of isoxazole regioisomers (Preparation 38, 2.0 g, 2.3 mmol) in 1,4-dioxane (20 ml) was added an aqueous solution of sodium hydroxide (0.5 g, 12.5 mmol in 5 ml water) and the reaction stirred vigorously at room temperature for 1 hour. The reaction was concentrated *in vacuo*, and the residue partitioned between *t*-butylmethyl ether (80 ml) and water (30 ml). The aqueous layer was separated and acidified with concentrated hydrochloric acid before extracting with *t*-butylmethyl ether. The organic layer was then dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford a 1:5 mixture of regioisomers. The solid was dissolved in warm *t*-butylmethyl ether (10 ml) and heptane (10 ml) added. The re-cyrstallisation liquors were concentrated *in vacuo* to afford a mixture of isoxazole regioisomers, enriched with the desired product to give a 1:3 ratio (0.3 g, 16% yield)

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.36 (s, 2.25H), 3.45 (s, 0.75H), 4.55 (s, 1.5H), 4.75 (s, 0.5H), 7.04 (s, 0.75H), 8.96 (s, 0.25H)

Preparation 38

3-(Methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester and 3-(Methoxymethyl)isoxazole-5-carboxylic acid methyl ester



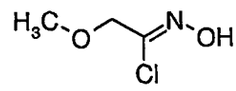


To a cooled solution of N-hydroxy-2-methoxyethanimidoyl chloride (Preparation 39, 2.0 g, 16.19 mmol) and methyl propiolate (3 ml, 33.0 mmol) in toluene (20 ml) was added dropwise diisopropylethylamine (3 ml, 17.0 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. *t*-Butylmethyl ether (50 ml) and water (50 ml) were added to the mixture and the pH of the aqueous layer adjusted to pH 1-2 with 2M hydrochloric acid. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the title compounds as an inseparable mixture of isoxazole regioisomers (2.0 g, 72% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.41 (s, 2.55H), 3.48 (s, 0.45H), 3.89 (s, 2.55H), 3.98 (s, 0.45H), 4.59 (s, 1.7H), 4.79 (s, 0.3H), 7.06 (s, 0.84H), 8.90 (s, 0.15H)

Preparation 39

N-Hydroxy-2-methoxyethanimidoyl chloride

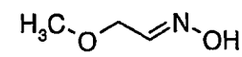


To a cooled solution of methoxyacetaldehyde oxime (Preparation 40, 1.5 g, 16.84 mmol) in dimethylformamide (7 ml) was added N-chlorosuccinimide (2.3 g, 17.22 mmol) and the reaction stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between *t*-butylmethyl ether (100 ml) and water (50 ml). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*, to afford the title compound as a colourless oil (2.0 g, 96% yield)

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.4 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 8.61 (br s, 1H)

Preparation 40

Methoxyacetaldehyde oxime

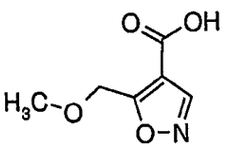


To a solution of methoxyacetaldehyde dimethylacetal (5 g, 41.63 mmol) in methanol (20 ml) was added a solution of hydroxylamine hydrochloride (2.9 g, 41.73 mmol) in water (10 ml). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. To the reaction was then added an aqueous solution of sodium hydroxide (1.67 g, 41.6 mmol in 10 ml water) and stirred for 3 hours at room temperature. The methanol was removed *in vacuo* and the mixture acidified with concentrated hydrochloric acid to pH 5-6, before extracting with *t*-butylmethyl ether, drying over Na_2SO_4 and concentrating *in vacuo* to afford the title compound as a 1.5:1 mixture of E/Z isomers (2.64 g, 71% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.4 (m, 3H), 4.05 (d, 1.2H), 4.3 (d, 0.8H), 6.9 (t, 0.4H), 7.5 (t, 0.6H), 8.55 (br s, 0.6H), 8.85 (br s, 0.4H)

Preparation 41

5-(Methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylic acid



Methyl 5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylate (Preparation 42, 1.8 g, 11 mmol) was stirred in a 1:1:1 mixture of concentrated hydrochloric acid (2 ml), acetic acid (2 ml) and water (2 ml) at reflux for 6 hours. Acetone (6 ml) was added and the mixture concentrated *in vacuo*. The solid residue was triturated with ethyl acetate and the filtrate concentrated *in vacuo* to afford the title compound as an off white solid (1.4 g, 85% yield).

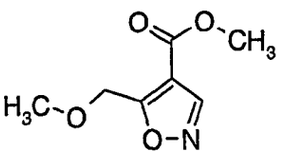
LCMS Rt=0.86 min

MS m/z 157 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.52 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 8.61 (s, 1H)

Preparation 42

Methyl 5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxylate



To a solution of methyl 2-[(dimethylamino)methylene]-4-methoxy-3-oxobutanoate (Preparation 43, 5.2 g, 26 mmol) in methanol (55 ml) was added hydroxylamine hydrochloride (1.8 g, 25.8 mmol) and the reaction stirred at reflux for 7 hours. The reaction was concentrated *in vacuo*. The solid residue was purified by trituration with ethyl acetate to afford the title compound as a solid (3.6 g, 18% yield).

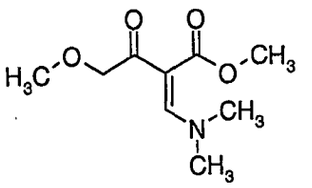
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.48 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 8.53 (s, 1H)

LCMS Rt=1.06 min

MS m/z 172 [MH]+

Preparation 43

Methyl 2-[(dimethylamino)methylene]-4-methoxy-3-oxobutanoate

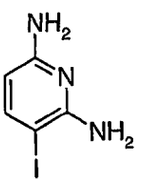


Methyl-4-methoxyacetoacetate (9 ml, 70 mmol) was added to dimethylformamide dimethylacetal (18.8 ml, 139 mmol) and the reaction stirred at 90 °C for 2 hours before cooling to room temperature and stirring for 18 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and purified by silica gel column chromatography, eluting with 70:30 to 100:0 ethyl acetate:heptane to afford the title compound as an oil (7.68 g, 50% yield).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 2.87 (br s, 3H), 3.25 (br s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.74 (s, 1H)

Preparation 44

3-Iodo-pyridine-2,6-diamine



44a) To a solution of 2,6-diaminopyridine (20 g, 0.18 mol) in 2-methyl-tetrahydrofuran (400 ml) was added potassium carbonate (25.3 g, 0.18 mol). To this suspension was added a solution of iodine (46.6 g, 0.18 mol) in 2-methyl-tetrahydrofuran (100 ml) dropwise over 1 hour. The reaction was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction was filtered through a pad of celite, and the filtrate collected and washed with water (200 ml) and saturated aqueous sodium thiosulphate solution. The organic layer was dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo* azeotroping with dichloromethane to afford a light brown solid. The solid was stirred in methanol (500 ml) for 15 minutes. The suspension was filtered and the filtrate collected and concentrated *in vacuo.* The residue was stirred with methanol (50 ml) for another 15 minutes. The solid was collected by filtration and dried to furnish 14.3 g of an off-white solid. The filtrate was concentrated *in vacuo* and again stirred with methanol (15 ml). The resulting solid was filtered to furnish 12.2 g solid. These two batches were combined to afford 26.5 g of the title compound (62 %).

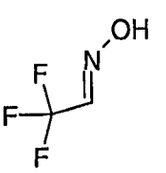
^{1}HNMR (d_6-DMSO): 5.42 (s, 2H), 5.56 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.36 (d, 1H).

44b) 3-Iodo-pyridine-2,6-diamine can also be prepared according to the following method:

To a solution of industrial methylated spirit (3-5% methanol in ethanol, 200 ml) and triethylamine (25.4 ml, 183 mmol) was added 2,6-diaminopyridine (20 g, 183 mmol) and the contents stirred for 30 min to obtain a solution. A solution of iodine (46.5 g, 183 mmol) in industrial methylated spirit (300 ml) was then added dropwise over 2.5-3.5 hours, maintaing the temperature at 25°C and the reaction allowed to stir for a further 2 hours. A 10% w/v aqueous solution of sodium thiosulfate (20 g in 200 ml water) was added and the reaction allowed to stir for 1.5 hours. The suspension was filtered and the organic concentrated at 40°C *in vacuo* with the addition of water to maintain a volume between 10 ml/g and 25 ml/g until all the ethanol was removed and a beige suspension resulted. The suspension was filtered and dried to furnish the title compound (55%).

Preparation 45

Trifluoro-acetaldehyde oxime

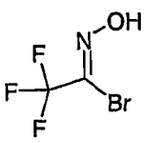


To a solution of trifluoroacetaldehydemethyl hemiacetal (10 g, 77 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (5.50 g, 79 mmol) in methanol (15 ml) and water (35 ml) at 0°C was slowly added sodium hydroxide (50% aqueous solution) (18 ml). The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature with stirring over 16 hours. Heptane (50 ml) was added and the layers separated. The aqueous layer was then acidified by addition of hydrochloric acid (6M aqueous solution) (30 ml) then extracted with diethyl ether (2 x 100 ml). The organic extracts were combined and dried over anhydrous Na_2SO_4 (s), filtered and evaporated at atmospheric pressure to afford the crude title compound as a 1:2 etherate, as a colourless oil (16.77 g, containing 7.5 g of oxime, 86.3%). Material was taken on without further purification.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 7.45-7.50 (m, 1H), 9.58 (s, 1H).

Preparation 46

(1Z)-2,2,2-trifluoro-N-hydroxyethanimidoyl bromide

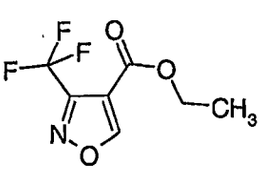


To an ice cooled solution of trifluoro-acetaldehyde oxime (Preparation 45, 16.77g of a 2:1 etherate containing 7.5g, 66.3 mmol of the oxime) in anhydrous N,N-dimethylformamide (10 ml) was added a solution of N-bromosuccinimide (12 g, 67 mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (20 ml), drop-wise, over a period of 45 minutes. The reaction mixture was then warmed to room temperature with stirring over 4 hours. Diethyl ether (150 ml) and water (100 ml) were added and the layers separated. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 (s), filtered and evaporated at atmospheric pressure to afford the crude title compound as a 1:1.5 etherate, as a yellow oil (17.4 g, containing 12.0 g of oxime, 94%). Material was taken on without further purification.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 8.02 (s, 1H).

Preparation 47

3-Trifluoromethyl-isoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester

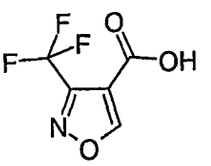


To a solution of dimethylamino acrylate (5.0 g, 35 mmol) in toluene (50 ml) was added bromo-oxime (Preparation 46, 6.0 g plus ether, 31 mmol), drop-wise, and the resultant solution was stirred for three hours at room temperature. The reaction mixture was evaporated to dryness, then *t*-butylmethyl ether (60 ml) and water (20 ml) were added. The layers were separated and the organic layer was washed with dilute hydrochloric acid (20 ml), then water (20 ml) and brine (10 ml). The organic fraction was then dried over anhydrous Na_2SO_4 (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford the title compound as an orange/brown oil (4.65 g, 72%). Material was taken on with no further purification.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.35 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 9.03 (s, 1H).

Preparation 48

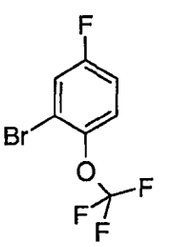
3-Trifluoromethyl-isoxazole-4-carboxylic acid



3-Trifluoromethyl-isoxazole-4-carboxylic acid ethyl ester (Preparation 47, 1.00 g, 4.78 mmol), glacial acetic acid (4 ml), concentrated hydrochloric acid (2 ml, 20 mmol) and water (2 ml, 200 mmol) were heated together with stirring at 70°C for 2 hours. Solvents were removed by evaporation *in vacuo* and the residue was left to stand at room temperature for 16 hours. Water (40 ml) and *t*-butylmethyl ether (80 ml) was added and the layers separated.The organic layer was washed with dilute hydrochloric acid (20 ml), then dried over anhydrous Na_2SO_4 (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a brown gum (70 mg, 8%). Material was taken on with no further purification.

Preparation 49

[2-(trifluoromethoxy)- 5-fluoro-1-bromo]benzene



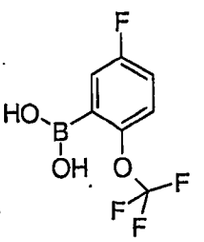
To a stirred solution of 3-bromo-4-trifluoromethoxyaniline (30g, 0.12 mol) in hydrochloric acid (6N aqueous solution) (300 ml) was added drop-wise a solution of sodium nitrite (9.7 g, 0.14 mol) in water (30 ml) at 0°C. The resulting mixture was stirred at 0-5°C for 1 hour until the reaction system became clear. Tetrafluoroboronic acid (40% aqueous solution) (90 ml) was then added drop-wise over 15 minutes. The resulting mixture was again stirred at 0-5°C for 1 hour then filtered. The filter cake was washed with cold water (100 ml) and diethyl ether (100 ml), then dried *in vacuo* to give the hydrazinium tetrafluoroborate salt as a white solid (35 g, 84%). This solid (8.5 g, 0.024 mol) was then slowly heated to 140°C and maintained at this temperature for 1 hour under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was cooled to room temperature and distilled under reduced pressure to afford the title compound as a colourless oil (4.86 g, 78%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 7.02-7.09 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H).

LCMS (30 min) Rt=6.9min MS m/z 258 [MH+]

Preparation 50

[2-(trifluoromethoxy)-5-fluorophenyl]boronic acid



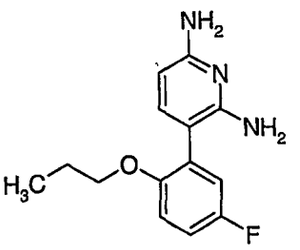
A solution of isopropylmagnesium bromide (2M solution in tetrahydrofuran) (83 ml, 0.166 mol) was added drop-wise to a stirred solution of 2-(trifluoromethoxy)-5-fluoro-1-bromobenzene (Preparation 49, 27.6 g, 0.107 mol) in anhydrous tetrahydrofuran (125 ml) at -10°C under an atmosphere of nitrogen. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Tri*iso*propyl borate (26.1 g, 0.139 mol) was then added drop-wise at -10°C and the resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Hydrochloric acid (1N aqueous solution) (100 ml) was added drop-wise at 0°C and the mixture stirred at room temperature for 30 minutes. Ethyl acetate (150 ml) was added and the layers were separated, the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (2 x 150 ml). The organic extracts were combined and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in potassium hydroxide (10% aqueous solution) (50 ml) and extracted with diethyl ether (2 x 150 ml). The separated aqueous layer was acidified to pH~4 by addition of hydrochloric acid (1N aqueous solution) (100 ml) and extracted with ethyl acetate (3 x 150 ml). The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and evaporated *in vacuo* to give an off white solid. Purification by preparative HPLC gave the title compound as an off white solid (5.82 g, 24%).

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 7.23-7.32 (m, 3H), 7.53-7.55 (m, 1H), 8.36 (br s, 1H).

MS m/z 223 [MH]-

Preparation 51

3-(5-Fluoro-2-propoxyphenyl)-pyridine-2,6-diamine



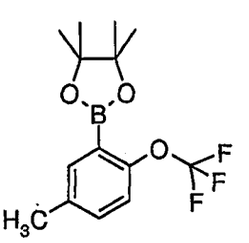
To a suspension of 3-iodopyridine-2,6-diamine (Preparation 44, 1.5 g, 6.38 mmol) in ethanol (5 ml) and water (5 ml) was added 5-fluoro-2-propoxyphenyl boronic acid (1.6 g, 8.10 mmol) and sodium carbonate (744 mg, 7.02 mmol), then the slurry was stirred for 10 minutes at room temperature under nitrogen. Palladium (0) bis(dibenzylideneacetone) (0.088 g, 0.153 mmol) and tri-*tert*-butyl phosphine (1M solution in toluene, 1.28 ml, 1.28 mmol) were added and the reaction was heated at 80°C for 6 hours before concentrating *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate (100 ml) and washed with water (3 x 50 ml) then brine (50 ml) before drying over anhydrous $MgSO_4$, filtering and concentrating *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with 1:9 to 8:2 ethyl acetate:heptane to afford the title compound as a yellow foam (0.591 g, 35% yield).

LCMS (2 min) Rt=0.98min, MS m/z 262 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 0.88 (t, 3H), 1.57-1.66 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.87 (br s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 5.77 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H)

Preparation 52

2-[5-Methyl-2-(trifluoromethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

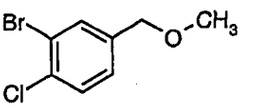


1-Bromo-5-methyl-2-trifluoromethoxybenzene (1.0 g, 3.92 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.49 g, 5.88 mmol), potassium acetate (1.54 g, 15.7 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (0.287 g, 0.392 mmol) were combined and stirred in dimethylsulphoxide (25 ml). The reaction flask was purged with nitrogen for 5 minutes before heating to 100°C for 10 hours. The mixture was cooled and partitioned between *tert*-butylmethyl ether (100 ml) and water (100 ml). Insoluble material was removed by filtration then the organic extract dried

over anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated *in vacuo* to afford the crude title compound as a brown oil (895 mg, 76%). Material was taken on without further purification to next stage.

Preparation 53

2-Bromo-1-chloro-4-methoxymethyl-benzene

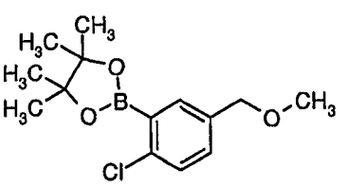


To a stirred solution of 4-chloro-3-bromophenyl-methanol (cited in Amgen patent WO03099776) (900 mg, 4.06 mmol) in 2-methyl-tetrahydrofuran (15 ml) was added potassium hydroxide (912 mg, 16.3 mmol) and the resulting suspension was stirred at room temperature for 30 minutes. Iodomethane (1.01 ml, 4.00 mmol) was then added and the reaction was stirred for 16 hours at room temperature. LCMS indicated incomplete reaction. Potassium hydroxide (912 mg, 16.3 mmol) was added and the resulting mixture stirred for 5 minutes before adding further iodomethane (4.04 ml, 16 mmol) and stirring was continued for 3 hours at room temperature. Ethyl acetate (60 ml) and saturated brine solution (30 ml) were added and the layers were separated. The organic extract was further washed with saturated brine solution (2 x 30 ml) then dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford the crude title compound as a yellow oil (901 mg, 94%).

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.40 (s, 3H), 4.21 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (s, 1H).

Preparation 54

2-(2-Chloro-5-methoxymethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane

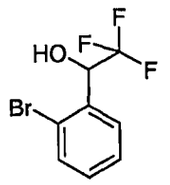


2-Bromo-1-chloro-4-methoxymethyl-benzene (Preparation 53, 901 mg, 3.83 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.46 g, 5.74 mmol), potassium acetate (1.50 g, 15.3 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)- ferrocene] dichloropalladium (II) (0.280 g, 0.383 mmol) were combined and stirred in dimethylsulphoxide (10 ml). The reaction flask was purged with nitrogen for 5 minutes before heating to 100°C for 14 hours. The

mixture was cooled and partitioned between ethyl actetate (150 ml) and saturated brine solution (100 ml). Insoluble material was removed by filtration then the organic extract was dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and evaporated *in vacuo* to afford the crude title compound as a black oil (1.97 g, >100%). Material was taken on without further purification to next stage.

Preparation 55

1-(2-Bromophenyl)-2,2,2-trifluoro-ethanol

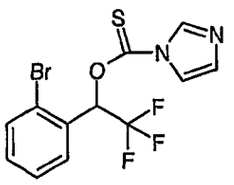


To a solution of 2-bromobenzaldehyde (27.0 g, 146.5 mmol) and trimethylsilyl-trifluoromethane (25.0 g, 175.8 mmol) in tetrahydrofuran (300 ml) was added drop-wise tetrabutylammonium fluoride (1 M in tetrahydrofuran, 5 ml, 5 mmol) at 0°C. After the addition, the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Further tetrabutylammonium fluoride hydrate (49.0 g, 175.8 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 minutes. The solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (200 ml) and washed with hydrochloric acid (2N aqueous solution) (4 x100 ml). The organic layer was separated, washed with Na_2CO_3 (10% aqueous solution) (50 ml), dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford the crude title compound as a yellow oil (45.0g, ~100%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.79 (br s, 1H), 5.58 (q, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

Preparation 56

Imidazole-1-carbothioic acid O-[1-(2-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-ester



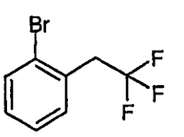
Thiophosgene (24.0 g, 210.0 mmol) was added portion-wise to a vigorously stirred suspension of imidazole (57.0 g, 840.0 mmol) in 1, 2-dichloroethane (500 ml) under an atmosphere of nitrogen. After the addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 1-(2-Bromophenyl)-2,2,2-trifluoro-ethanol (Preparation 55,

46 g, crude, about 140 mmol) in 1, 2-dichloroethane (100 m) was added at room temperature. After the addition, the mixture was heated at reflux for 10 minutes. The reaction mixture was cooled then the solvent was evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether, then petroleum ether: ethyl acetate (10:1) to afford the title compound as a yellow oil (41.5 g, 81%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 7.09 (s, 1H), 7.19 (q, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.39 (s, 1H).

Preparation 57

1-bromo-2(-2,2,2-trifluoroethyl)-benzene

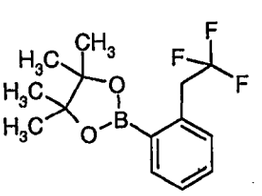


A solution of imidazole-1-carbothioic acid O-[1-(2-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-ester (Preparation 56, 27.0 g, 73.8 mmol) in toluene (400 ml) was heated at reflux and treated with tri-n-butyltin hydride in three portions: 22 g (75.6 mmol) at first, an additional 10 g (34.4 mmol) after 30 min, and finally 11 g (37.8 mmol) 30 min later. After the addition, the mixture was heated at reflux for another 30 min. The reaction mixture was cooled then the product was distilled at 25 Pa, 60-100°C to afford the title compound as a colourless oil (17.0 g, 59%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.59 (q, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

Preparation 58

4,4,5,5-Tetramethyl-2-[2-(2,2,2-trifluoroethyl)-phenyl]-[1,3,2]dioxaborolane



The mixture of compound 1-bromo-2-(2,2,2-trifluoroethyl)-benzene (Preparation 57, 15.0 g, crude, about 27.6 mmol), bis(pinacolato)diboron (10.5 g, 41.4 mmol), potassium acetate (8.1 g, 82.8 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) (0.5 g, 0.68 mmol) in 1,4-dioxane (200 ml) was degassed for three times and heated at 80-90°C for 14 hours. The reaction mixture was cooled then the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column

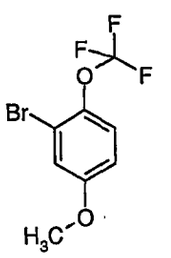
chromatography on silica gel eluting with petroleum ether to afford the title compound as a pale yellow oil (5.3 g, 67%).

MS m/z 304.1 $[M+NH4]^+$

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.37 (s, 12H), 3.86 (q, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.88 (d, 1H).

Preparation 59

2-Bromo-4-methoxy-1-trifluoromethoxy-benzene

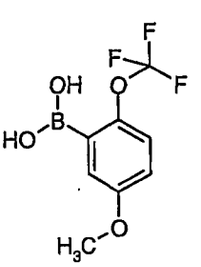


To a stirred suspension of 3-Bromo-4-trifluoromethoxy-phenol (20.0 g, 82.6 mol) and potassium carbonate (46.3 g, 330.4 mmol) in acetone (600 ml) was added drop-wise iodomethane (46.9 g, 330.4 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The resulting mixture was stirred at reflux for 2 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then filtered and the filtrate was evaporated *in vacuo* to afford the title compound as a colourless oil (19.8 g, 93%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.73 (s, 3H), 6.78 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H).

Preparation 60

5-methoxy-2-(trifluoromethoxy)-phenyl boronic acid



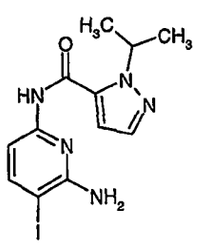
To a stirred solution of 2-Bromo-4-methoxy-1-trifluoromethoxy-benzene (Preparation 59, 19.0 g, 73.9 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (400 ml) was added n-butyl lithium (2.5M solution in hexanes, 44.2 ml, 110.9 mmol) while maintaining the temperature below -70°C under an atmosphere of nitrogen. The resulting solution was stirred at -70°C for 1 hour. Tri-*iso*propyl borate (20.9 g, 110.9 mmol) was added and the mixture stirred at -70°C for an additional 2 hours. The reaction mixture was

quenched with saturated ammonium chloride aqueous solution (400 ml). The resulting mixture was acidified to pH~5 by addition of hydrochloric acid (1N aqueous solution). The layers were separated and the organic layer was washed with water (200 ml) then dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated in vacuo. Residue was purified by recrystallization from ethyl acetate: petroleum ether (2 ml:50 ml) to afford the title compound as a white solid (7.5 g, 43%).

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 3.76 (s, 3H), 6.99 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 8.36 (s, 2H).

Preparation 61

N-(6-amino-5-iodopyridine-2-yl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide



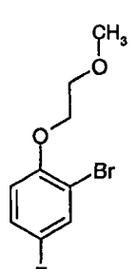
Method A using 3-Iodo-pyridine-2,6-diamine (Preparation 44), 1.6 equivalents of lutidine and 1.5 equivalents of acid chloride prepared from 2-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid. Purified by trituration with methanol:ethylacetate 1:2 to afford the title compound as a colourless oil (608 mg, 38%).

LCMS Rt = 3.10 min, MS m/z 372 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.50 (d, 6H), 4.80 (br s, 2H), 5.45-5.52 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.00 (br s, 1H).

Preparation 62

2-Bromo-4-fluoro-1-(2-methoxyethoxy)-benzene



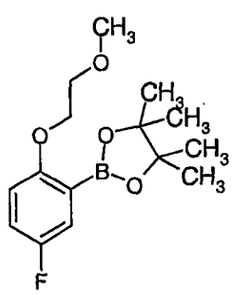
To a solution of 2-bromo-4-fluorophenol (1.2 g, 6.28 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added potassium carbonate (2.78 g, 20 mmol) and 2-bromoethyl methyl ether (0.85

ml, 9.5 mmol). The resultant solution was heated to reflux for 16 hours. The reaction mixture was cooled then concentrated *in vacuo*. *tert*-Butyl-dimethyl ether (20 ml) and sodium hydroxide (1M aqueous solution) (10 ml) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with saturated brine solution (10 ml) then dried over anhydrous Na_2SO_4 (s), filtered and evaporated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel eluting with heptane to heptane:ethyl acetate (9:1) afforded the title compound as a colourless oil (1.03 g, 66%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.46 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H).

Preparation 63

2-[5-Fluoro-2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane



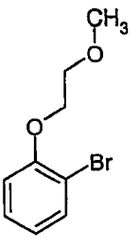
The mixture of 2-bromo-4-fluoro-1-(2-methoxyethoxy)-benzene (Preparation 62, 1.0 g, 4.01 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.27 g, 5.02 mmol), potassium acetate (1.58 g, 16.1 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) (0.29 g, 0.39 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was degassed three times and heated at 100°C for 14 hours. The reaction mixture was cooled then the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was diluted with *tert*-butyl-dimethyl ether (30 ml) and filtered through arbocel™. The filtrate was washed with water (10 ml) then saturated brine solution (10 ml) before drying over anhydrous Na_2SO_4 (s). The solution was filtered then evaporated *in vacuo* to give crude title compound as a dark brown oil. This was dissolved in *tert*-butyl-dimethyl ether: heptane (10 ml:10ml) and was washed with sodium bicarbonate (aqueous solution) to remove residual N,N-dimethylformamide traces. This afforded the title compound as a brown oil (975 mg, 82%). Material was taken on with no further purification.

MS m/z 297 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.31 (s, 12H), 3.44 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H).

Preparation 64

2-Bromo-1-(2-methoxyethoxy)-benzene

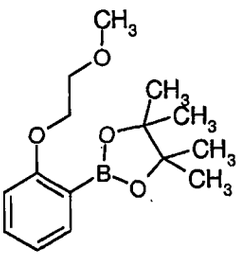


2-Bromophenol (4.03 g, 23.0 mmol) in acetonitrile (20 ml) was treated as for preparation 62 to afford crude title compound as a brown oil (2.8 g, 62%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.47 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 6.82 (dt, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.51 (dd, 1H).

Preparation 65

2-[2-(2-methoxyethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

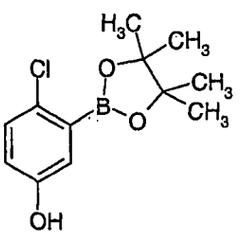


2-Bromo-1-(2-methoxyethoxy)-benzene (Preparation 64, 1.7 g, 7.36 mmol) was treated as for preparation 63 to afford the title compound as a brown oil (1.50 g, 73%). Material was taken on with no further purification.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.32 (s, 12H), 3.47 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.93 (dt, 1H), 7.34 (dt, 1H), 7.63 (dd, 1H).

Preparation 66

2-[2-chloro-5-hydroxyphenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

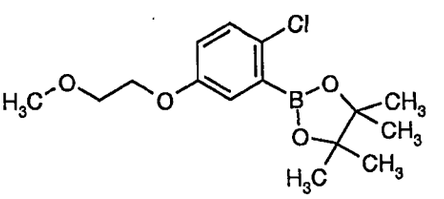


2-Chloro-5-hydroxyphenyl boronic acid (2.00 g, 11.6 mmol) and 2,3-Butanediol, 2,3-dimethyl-, hexahydrate (1.65 g, 13.9 mmol) were stirred together in tetrahydrofuran

(110 ml) at room temperature for 15 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and dichloromethane (20 ml) was added. This solution was washed with water (3 x 20 ml). The organic extract was evaporated *in vacuo* to afford the crude title compound as a colourless oil (2.7 g, 91%). Material was taken on without further purification.
^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.34 (s, 12H), 4.62 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.19 (d, 1H).

Preparation 67

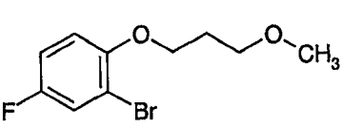
2-[2-chloro-5-(2-methoxyethyoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane



Methanesulfonic acid 2-methoxyethyl ester (70.5 mg, 0.50 mmol) and 2-[2-chloro-5-hydroxyphenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 66, 100 mg, 0.42 mmol) were stirred together in N,N-dimethylacetamide (4 ml). Potassium carbonate (58 mg, 0.42 mmol) was added and the resultant solution was heated to 100°C for 10 hours. The reaction mixture was cooled then quenched with water (10 ml) and extracted with ethylacetate (10 ml).The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo* to give crude title compound. Material taken on without further purification.

Preparation 68

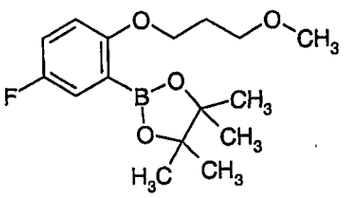
2-Bromo-4-fluoro-1-(2-methoxypropoxy)-benzene



2-Bromo-4-fluorophenol (950 mg, 4.97 mmol) and 1-bromo-3-methoxypropane (1000 mg, 6.53 mmol) in acetonitrile (10 ml) was treated as for preparation 62 to afford crude title compound as a yellow oil (1.16 g, 88%).
^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.90-1.98 (m, 2H) 3.23 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H).

Preparation 69

2-[4-Fluoro-2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

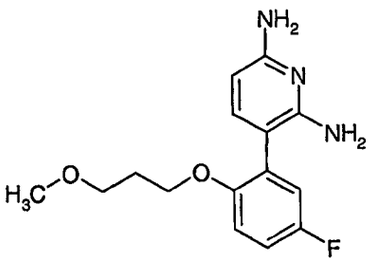


2-Bromo-4-fluoro-1-(2-methoxypropoxy)-benzene (Preparation 68, 1.15 g, 4.37 mmol) was treated as for preparation 63 to afford the title compound as a dark green oil (1.55 g, >100%). Material was taken on with no further purification.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.26 (s, 12H), 1.86-1.92 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H).

Preparation 70

3-[5-Fluoro-2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyridine-2,6-diamine



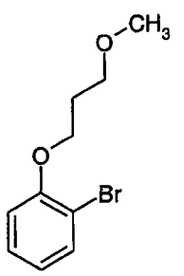
2-[4-Fluoro-2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 69, 581 mg, 1.87 mmol) was treated as for preparation 51 to afford the title compound as a brown oil (142 mg, 57%).

LCMS (2 min) Rt=0.92min, MS m/z 292 [MH]+

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 1.89-1.95 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.36 (br s, 2H), 5.98 (d, 1H), 6.89-6.98 (m, 3H), 7.16 (d, 1H).

Preparation 71

2-Bromo-1-(2-methoxypropoxy)-benzene

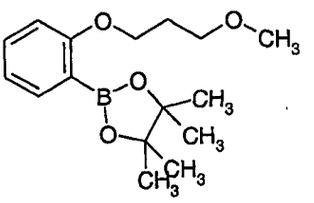


2-Bromophenol (861 mg, 4.97 mmol) and 1-bromo-3-methoxypropane (1000 mg, 6.53 mmol) in acetonitrile (10 ml) was treated as for preparation 62 to afford crude title compound as a colourless liquid (1.23g, 101%).

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.90-1.98 (m, 2H) 3.23 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.86 (dt, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.55 (dd, 1H).

Preparation 72

2-[2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

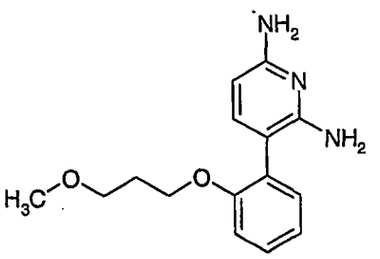


2-Bromo-1-(2-methoxypropoxy)-benzene (Preparation 71, 1.11 g, 4.53 mmol) was treated as for preparation 63 to afford the title compound as a dark green oil (1.42 g, >100%). Material was taken on with no further purification.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.26 (s, 12H), 1.86-1.92 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H).

Preparation 73

3-[2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-pyridine-2,6-diamine



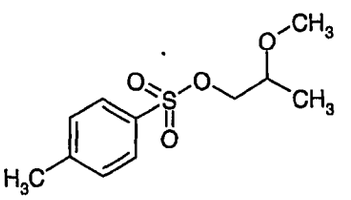
2-[2-(3-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane (Preparation 72, 684 mg, 2.34 mmol) was treated as for preparation 51 to afford the title compound as a brown solid (217 mg, 75%).

LCMS (2 min) Rt=0.90min, MS m/z 274 [MH]+

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.80-1.87 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.78 (d, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H).

Preparation 74

Toluene-4-sulfonic acid-2-methoxypropyl ether

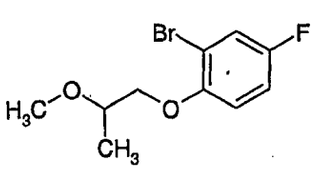


To a stirred solution of 2-methoxy-propan-1-ol (1.70 g, 18.86mmol) in dichloromethane (20 ml) was added 2,6-lutidine (4.38ml, 37.9mmol) followed by *para*-toluenesulphonyl chloride (4320mg, 22.6mmol) portion-wise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 72 hours. Solvents were evaporated *in vacuo*, then ethyl acetate (100 ml) and saturated citric acid (aqueous) (100 ml) were added. The layers were separated and the organic extract was washed with further saturated citric acid (aqueous) (2 x 40 ml). The organic extract was then washed with saturated sodium bicarbonate (aqueous solution) (50 ml) then dried over anhydrous MgSO4 (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford crude title compound (4.51 g, 56%). Material was taken on without further purification.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.08 (d, 3H), 2.42 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).

Preparation 75

2-Bromo-4-fluoro-1-(2-methoxypropoxy)-benzene

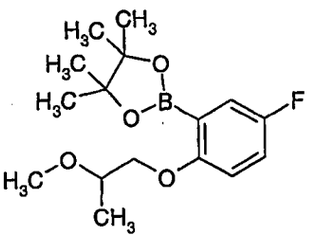


To a solution of 2-bromo-4-fluorophenol (790 mg, 4.14 mmol) in acetonitrile (12 ml) was added potassium carbonate (1.43 g, 10.3 mmol) and toluene-4-sulfonic acid-2-methoxypropyl ether (Preparation 74, 2.32 g, 5.0 mmol) in acetonitrile (6 ml). The resultant solution was heated to reflux for 16 hours. The reaction mixture was cooled then concentrated *in vacuo*. *tert*-Butyl-dimethyl ether (100 ml) and saturated sodium hydrogencarbonate (aqueous solution) (100 ml) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with further saturated sodium hydrogencarbonate (aqueous solution) (50 ml) then water (20 ml). The organic layer was then dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo*.

Purification by column chromatography on silica gel eluting with heptane:toluene (9:1) to toluene (100%). Like fractions were evaporated in vacuo then azeotroped with ethyl acetate to afford the title compound as a colourless oil (475 mg, 31%).
^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.15 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H).

Preparation 76

2-[5-Fluoro-2-(2-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

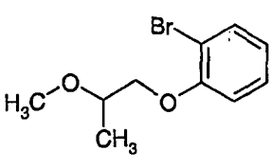


The mixture of 2-bromo-4-fluoro-1-(2-methoxypropoxy)-benzene (Preparation 75, 475 mg, 1.30 mmol), bis(pinacolato)diboron (420 mg, 1.66 mmol), potassium acetate (500 mg, 5.16 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) (95 mg, 0.13 mmol) in N,N-dimethylformamide (4 ml) was degassed three times and heated at 100°C for 8 hours. The reaction mixture was cooled then the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was diluted with *tert*-butyl-dimethyl ether (60 ml) and saturated brine solution (30 ml) then filtered through arbocel™. The organic layer washed with water (10 ml) then saturated brine solution (10 ml) before drying over anhydrous $MgSO_4$ (s). The solution was filtered then evaporated *in vacuo* to afford crude title compound as a dark brown oil (577 mg, >100%). Material was taken on with no further purification.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.20 (d, 3H), 1.30 (s, 12H), 3.30 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.22 (m, 1H).

Preparation 77

2-Bromo-1-(2-methoxypropoxy)-benzene

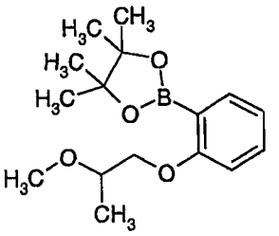


A solution of 2-bromophenol (790 mg, 4.14 mmol) in acetonitrile (6 ml) was treated as for preparation 75 to afford the title compound as a colourless oil (580 mg, 56%).

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.20 (d, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 6.90 (dt, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.30 (dt, 1H), 7.55 (dd, 1H).

Preparation 78

2-[2-(2-methoxypropoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

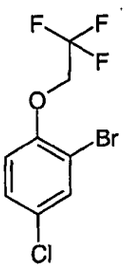


2-Bromo-1-(2-methoxypropoxy)-benzene (Preparation 77, 580 mg, 2.31 mmol) was treated as for preparation 76 to afford crude title compound as a dark brown oil (1.02 g, >100%). Material was taken on with no further purification.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.10 (d, 3H), 1.25 (s, 12H), 3.35 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.45 (d, 1H).

Preparation 79

2-Bromo-4-chloro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzene

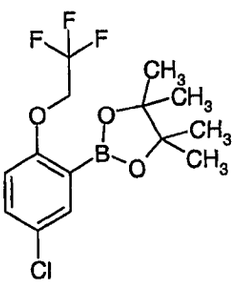


To a stirred solution of 2-bromo-4-chlorophenol (3.38 g, 16.3 mmol) in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone (25 ml) under an atmosphere of nitrogen, was added cesium carbonate (8.0 g, 24.4 mmol). The mixture was cooled to 0°C before addition of 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate (3.78 g, 16.3 mmol) drop-wise over 2 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 14 hours. To encourage complete reaction the reaction mixture was warmed to 120°C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then water (50 ml) was added. The layers were separated and the aqueous was extracted with heptane (3 x 50 ml). All organic extracts were combined then dried over anhydrous Na_2SO_4 (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford crude title compound as a yellow oil (4.20 g, 89%). Material was taken on without further purification.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.39 (q, 2H), 6.86 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H).

Preparation 80

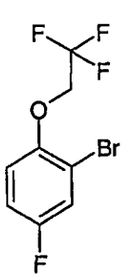
2-[5-Chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane



To a solution of the 2-bromo-4-chloro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzene (Preparation 79, 0.110 g, 0.38 mmol), potassium acetate (0.336 g, 3.42 mmol) and Bis(pinacolato)diboron (0.290 g, 1.14 mmol) in degassed dimethoxyethane (4.5 ml) was added 1,1'-[bis(diphenylphosphino)-ferrocene] dichloropalladium (II) (0.009 g, 0.011 mmol). The reaction mixture was sealed into a 5 ml microwave vial before being irradiated in a microwave at 120°C for 20 minutes with stirring. The tube was then allowed to cool to room temperature before the mixture was removed from the vessel and filtered through a pad of arbocel™. This was then washed with dichloromethane (50 ml) before the collected solvent washings were concentrated *in vacuo* to afford crude title compound as a brown oil (128 mg, 100%). Material was taken on with no further purification.

Preparation 81

2-Bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzene

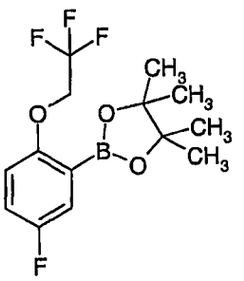


A solution of 2-bromo-4-fluorophenol (3.74 g, 19.6 mmol) in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone (25 ml) was treated as for preparation 79 to afford crude title compound as a yellow oil (4.60 g, 86%). Material was taken on without further purification.

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.38 (q, 2H), 6.85-7.05 (m, 2H), 7.37 (d, 1H).

Preparation 82

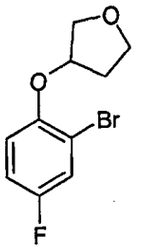
2-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane



A solution of 2-bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzene (Preparation 81, 0.150 g, 0.52 mmol) was treated as for preparation 80 to afford crude title compound as a brown oil (145 mg, 100%). Material was taken on with no further purification.

Preparation 83

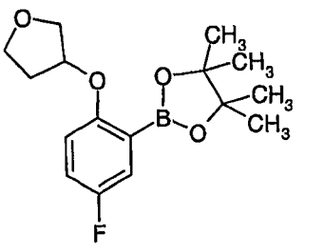
3-(2-Bromo-4-fluorophenoxy)-tetrahydrofuran



To a solution of 2-bromo-4-fluorophenol (500 mg, 2.62 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added potassium carbonate (1090 mg, 7.85 mmol) followed by 3-bromotetrahydrofuran (1000 mg, 6.62 mmol) and the resulting solution was heated to 85°C in a Reacti-vial™ for 72 hours. The reaction mixture was cooled then the solvents removed *in vacuo*. *tert*-Butyl-dimethyl ether (20 ml) and sodium hydroxide (10% aqueous solution) (10 ml) were added and the layers were separated. The organic layer was washed with further sodium hydroxide (10% aqueous solution) (10 ml) then saturated brine solution (10 ml). The organic layer was then dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford crude title compound as a yellow oil (983 mg, >100%). Material was taken on without further purification.
^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.83-2.22 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 4H), 5.03-5.12 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.53-7.55 (dd, 1H).

Preparation 84

2-[5-Fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane

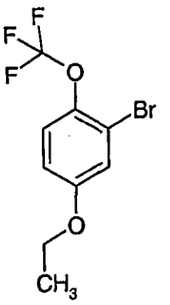


A solution of 3-(2-bromo-4-fluorophenoxy)-tetrahydrofuran (Preparation 83, 0.200 g, 0.77 mmol) was treated as for preparation 80 to afford crude title compound as a brown gum (191 mg, 81%). Material was taken on with no further purification.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): 1.25 (s, 12H), 2.05-2.11 (m, 2H), 3.71-3.88 (m, 4H), 4.87-4.92 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H).

Preparation 85

2-Bromo-4-ethoxy-1-trifluoromethoxy-benzene



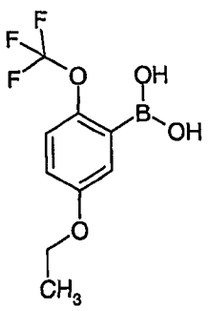
To a solution of the 3-bromo-4-trifluoromethoxyphenol (1.0 g, 2.48 mmol) in acetone (30 ml) was added ethyl iodide (0.795 ml, 9.94 mmol) followed by potassium carbonate (1.37 g, 9.94 mmol) and the reaction was heated to reflux for 12hrs. The reaction mixture was cooled then filtered and concentrated *in vacuo*. Dichloromethane (20 ml) and water (20 ml) were added and the solution was filtered through a phase separation cartridge. The organic layer was collected, and evaporated *in vacuo* to afford crude title compound as a colourless oil (884 mg, 80%). Material was taken on without further purification.

LCMS (2 min) Rt=1.82min, MS m/z 286 [MH]+

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) 1H: 1.25 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H).

Preparation 86

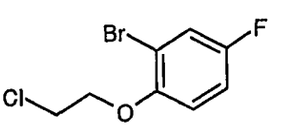
[5-ethoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]boronic acid.



To a stirred solution of the 2-bromo-4-ethoxy-1-trifluoromethoxy-benzene (Preparation 85, 884 mg, 3.10 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 ml) was added n butyl lithium (2M solution in cyclohexanes, 2.33 ml, 4.65 mmol) while maintaining the temperature below -70°C under an atmosphere of nitrogen. The solution was stirred at this temperature for 1 hour then tri-*iso*propylborate (875 mg, 4.65 mmol) was added, and the reaction maintained at -70°C for a further 2 hours. The reaction mixture was then quenched by the addition of ammonium chloride (aqueous solution) (5 ml), followed by acidification with hydrochloric acid (2N aqueous solution) (10 ml). The layers were separated and the organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford crude title compound as a white solid (552 mg, 71%). Material was taken on without further purification.

Preparation 87

2-Bromo-1-(2-chloroethoxy)-4-fluorobenzene

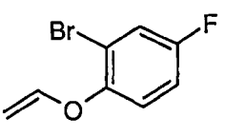


To a solution of toluene-4-sulfonic acid 2-chloroethyl ester (2.80 g, 11.93 mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (10 ml) was added 2-bromo-4-fluorophenol (2.73 g, 14.30 mmol), and potassium carbonate (3.30 g, 23.90 mmol). The resulting solution was then heated at 50°C with stirring for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with sodium hydroxide (1M aqueous solution, 30 ml) and *tert*-butyldimethyl ether (50 ml) was added. The layers were separated and the organic extract was washed with saturated brine solution (30 ml), prior to being dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo*. Purification by column chromatography eluting with ethyl acetate:heptane 1:99 to 10:90 afforded the title compound as a colourless oil (1.50 g, 50%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 3.82-3.85 (t, 2H), 4.23-4.26 (t, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.69-7.02 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H).

Preparation 88

2-Bromo-4-fluoro-1-vinyloxy-benzene



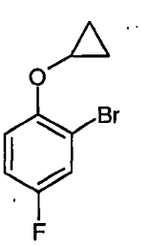
To an ice cooled solution of the 2-bromo-1-(2-chloroethoxy)-4-fluorobenzene (Preparation 87, 1.2 g, 4.73 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (15 ml) under nitrogen was added solid potassium *tert*-butoxide (1.063 g, 9.47 mmol) portion-wise over 5 minutes. The resultant solution was allowed to attain room temperature then stirring was continued for 72 hours. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*. *tert*-Butyldimethyl ether (25 ml) and water (25 ml) were added and the layers were separated. The organic extract was washed with saturated brine solution (20 ml) then dried over anhydrous $MgSO_4$ (s), filtered and evaporated *in vacuo* to afford the crude title compound as a yellow oil (745 mg, 73%). Material was taken on without further purification.

MS m/z 233 [M + NH_4]

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 4.42 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.69-7.02 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H).

Preparation 89

2-Bromo-1-cyclopropoxy-4-fluoro-benzene



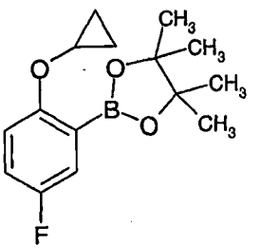
Diethyl zinc (1M in toluene, 23 ml, 23 mmol) was added under nitrogen with stirring to a solution of 2-bromo-4-fluoro-1-vinyloxy-benzene (Preparation 88, 1.0 g, 4.61 mmol) in dichloroethane (45 ml) at -10°C (ice-salt-MeOH), taking care to maintain the temperature below 0°C. Diiodomethane (6.17 g, 23 mmol) in dichloroethane (10 ml) was then added via a syringe to the reaction mixture over 5 minutes ensuring that the reaction mixture remained at a temperature below +5°C (internal temp). The reaction

mixture was stirred at this temperature for twenty minutes and then allowed to attain room temperature and stirring was continued for 72 hours.The reaction was quenched with cold saturated ammonium chloride (aqueous solution) (5 ml) then the lower organic phase was removed, whilst the aqueous was extracted with a further dichloromethane (20 ml). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 (s),filtered and evaporated *in vacuo*. Purifcation by column chromatography on silica gel eluting with *tert*-butyldimethyl ether:heptane 1:99 to 1:19 afforded almost pure title compound (93 mg, 9%).

^{1}HNMR ($CDCl_3$): 0.77-0.85 (m, 4H), 3.72-3.79 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.18 (dd, 2H), 7.25 (dd, 1H).

Preparation 90

2-(2-Cyclopropoxy-5-fluorophenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolane



A solution of 2-bromo-1-cyclopropoxy-4-fluoro-benzene (Preparation 89, 0.100 g, 0.43 mmol) was treated as for preparation 80 to afford crude title compound as a brown oil (120 mg, 100%). Material was taken on with no further purification.

The ability of the pyridine derivatives of the formula (I) to inhibit the $Na_{V1.8}$ channel may be measured using the assay described below.

VIPR Assay for Nav1.8 compounds

This screen is used to determine the effects of compounds on tetrodotoxin-resistant (TTX-R) sodium channels in Human Nav1.8 (HEK293) expressing cell line, utilising the technology of Aurora's fluorescent Voltage/Ion Probe Reader (VIPR). This experiment is based on FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) and uses two fluorescent molecules. The first molecule, Oxonol ($DiSBAC_2(3)$), is a highly fluorescent, negatively charged, hydrophobic ion that "senses" the trans-membrane electrical potential. In response to changes in membrane potential, it can rapidly redistribute between two binding sites on opposite sides of the plasma membrane.

The voltage dependent redistribution is transduced into a ratiometric fluorescent readout via a second fluorescent molecule (Coumarin (CC2-DMPE)) that binds specifically to one face of the plasma membrane and functions as a FRET partner to the mobile voltage-sensing ion. To enable the assay to work, the channels have to be pharmacologically held in the open state. This is achieved by treating the cells with either deltamethrin (for $Na_{V1.8}$) or veratridine (for the SHSY-5Y assay for TTX-S channels).

Cell Maintenance:

Human Nav1.8 cells are grown in T225 flasks, in a 5% CO2 humidified incubator to about 70% confluence. Media composition consists of DMEM/F-12, 10% FCS and 300µg/ml Geneticine. They are split using cell dissociation fluid 1:5 to 1:20, depending on scheduling needs, and grown for 3-4 days before the next split.

PROTOCOL:

Day One:

Plate-out HEK-Nav1.8 cells (100µl per well) into poly-D-lysine coated plates prior to experimentation as follows: - 24 hours @ 3.5×10^4 cells/well (3.5×10^5 cells/ml) or using the technology of Select.

Day Two: VIPR Assay:

1. Equilibrate buffers at room temperature for 2 hours or at 37°C for 30 minutes prior to experimentation.
2. Prepare Coumarin dye (see below) and store in dark. Prime the plate washer with Na+ Free buffer and wash cells twice, Note: Plate washer deposits ~30µl residual buffer per well. Add 100µL Coumarin (CC2-DMPE) solution (see below) to cells and incubate for 45 minutes at room temperature avoiding bright light.
3. Prepare Oxonol ($DiSBAC_2(3)$) dye (see below):
4. Aspirate off Coumarin solution from the cells by washing in Na+ Free buffer.
5. Add 30µl compound then add 30µl Oxonol solution to the cells and incubate for 45 minutes at room temperature in the dark (total well volume ~90µl).
6. Once the incubation is complete, the cells are ready to be assayed using the VIPR for sodium addback membrane potential.

The data was analyzed and reported as normalised ratios of intensities measured in the 460nm and 580nm channels. The process of calculating these ratios was

performed as follows. An additional plate contained control solution with the same DisBAC2(3) concentrations as used in the cell plates, however no cells were included in the background plate. Intensity values at each wavelength were averaged for sample points 5-7 (initial) and 44-49 (final). These averages were subtracted from intensity values averaged over the same time periods in all assay wells. The initial ratio obtained from samples 3-8 (Ri) and the final ratio obtained from samples 45-50 (Rf) are defined as:

Ri = (Intensity 460nm, samples 3-5 - background 460nm, samples 3-5)
(Intensity 580nm, samples 3-5 - background 580nm, samples 3-5)

Rf = (Intensity 460nm, samples 25-30 - background 460nm, samples 25-30)
(Intensity 580nm, samples 25-30 - background 580nm, samples 25-30)

Final data are normalised to the starting ratio of each well and reported as Rf/Ri. This analysis is performed using a computerised specific programme designed for VIPR generated data.

Rf/Ri ratio values are plotted using Excel Labstats (curve fit) or analysed via ECADA to determine an IC50 value for each compound.

Na+-Addback Buffer pH 7.4 (adjust with 5M NaOH) – 10X stock

Component:	Mwt/Conc^n:	weight/volume	10X Conc. (mM)	1X Conc.: (mM):
NaCl	58.44	93.5g	1600	160
KCL	74.55	3.35g	45.0	4.5
$CaCl_2$	1M solution	20ml	20.0	2
$MgCl_2$	203.31	2.03g	10.0	1
Hepes	238.3	23.83g	100	10
dH_2O	1L			

Na+-Free Buffer pH 7.4 (adjust with 5M KOH) – 10X stock

Component:	Mwt/Conc^n:	weight/volume	10X Conc.(mM)	1X Conc:(mM):
Choline chloride	139.6	223.36g	1600	160
$CaCl_2$	1M solution	1ml	1.0	0.1
$MgCl_2$	203.31	2.03g	10.0	1.0
Hepes	238.3	23.83g	100	10
dH_2O	1L			

1X Na+ Free Buffer: - 400ml 10X + 3600ml dH2O

2X Na+ Free Buffer: - 100ml 10X + 400ml dH2O

1X Na+ Addback Buffer:- 50ml 10X Na+ Addback + 450ml dH2O

Coumarin (CC2-DMPE): For 2 plates: -

First mix 220µl Coumarin (1mM) + 22µl Pluronic (20%) in a tube + 22ml 1X Na+-Free Buffer, gently vortex.

	Solution Conc^{n}:	Final Assay Conc^{n}
Coumarin (1mM)	10µM	10µM

Oxonol (DiSBAC$_2$(3)): For 2 plates:-

48µl Oxonol (5mM) + 120ul Tartrazine (200mM) Vortex

8.0ml 2X Na+-Free Buffer Vortex

1.6µl Deltamethrin (5mM) Vortex

	Solution Conc^{n}:	Final Assay Conc^{n}
Oxonol (5mM)	30µM	10µM
Deltamethrin (5mM)	1µM	330nM
Tartrazine (200mM)	3mM	1.0mM

TTX-S Assay

The TTX-S assay is performed in the SHSY-5Y cell line which constitutively express a number of tetrodotoxin-sensitive voltage-gated sodium channels including $Na_{V1.2}$, $Na_{V1.3}$ and $Na_{V1.7}$. The procedure detailed above for the $Na_{V1.8}$ assay was followed with the exception that veratridine was substituted for deltamethrin in the assay as an opener of the sodium channels, at a final assay concentration of 50µM.

$Nav_{1.5}$ Assay

The $Nav_{1.5}$ assay is performed in HEK293 cells expressing Human $Nav_{1.5}$ in the same way as the $Nav_{1.8}$ assay.

Example No.	$Na_{V1.8}$ IC50 (μM)	$Na_{V1.5}$ IC50 (μM)	TTX-S IC50 (μM)	Example No.	$Na_{V1.8}$ IC50 (μM)	$Na_{V1.5}$ IC50 (μM)	TTX-S IC50 (μM)
1	5.8	24	>32	91	2.6	>32	>32
2	1.7	>32	30	92	0.57	19	17
3	0.90	15	11	93	1.5	>32	7.1
4	0.68	-	-	94	>32	31	19
5	0.90	>32	>32	95	>32	>32	29
6	1.1	13	23	96	5.9	7.1	12
7	0.63	6.3	9.2	97	1.9	-	5.4
8	1.6	20	7.6	98	2.0	-	10
9	4.2	27	>32	99	3.2	15	6.6
10	25	>32	>32	100	6.3	-	4.4
11	2.4	18	11	101	3.7	-	6.2
12	3.0	>32	>32	102	2.3	-	5.4
13	8.8	>32	>32	103	4.1	-	8.4
14	8.4	>32	>32	104	3.3	-	8.0

15	10	13	21	**105**	3.5	-	7.7
16	1.9	11	9.6	**106**	5.3	16	8.1
17	3.4	19	7.7	**107**	2.5	2.5	3.1
18	1.6	8.5	1.8	**108**	26	>32	27
19	14	>32	25	**109**	5.7	27	-
20	1.0	17	14	**110**	1.5	2.3	-
21	23		27	**111**	0.51	16	6.1
22	1.0	4.6	-	**112**	0.94	7.7	4.5
23	1.6	17	9.4	**113**	3.8	14	8.7
24	0.44	8.5	11	**114**	0.31	4.1	4.0
25	1.6		10	**115**	0.28	7.9	5.3
26	0.56	11	8.5	**116**	2.3	28	26
27	0.37	10	3.2	**117**	2.3	21	12
28	0.67	9.5	-	**118**	13	16	13
29	0.55	6.4	8.2	**119**	2.0	31	26

30	1.3	16	28	**120**	12	10	5.2
31	3.9	30	20	**121**	10	8.6	3.2
32	0.64	7.8	2.6	**122**	19	14	12
33	6.5	>32	23	**123**	2.4	>32	-
34	3.1	16	19	**124**	11	12	8.6
35	11	>32	>32	**125**	25	>32	-
36	1.3	6.4	2.2	**126**	5.9	>32	-
37	0.44	3.6	1.2	**127**	>32	10	>32
38	2.6	25	26	**128**	15	>32	>32
39	0.93	21	13	**129**	3.5	20	-
40	20	31	30	**130**	2.3	22	-
41	0.25	12	11	**131**	0.64	18	-
42	2.5	>32	22	**132**	1.5	>32	-
43	0.32	12	10	**133**	2.9	>32	-
44	3.2	-	8.1	**134**	0.41	18	-

45	2.6	-	13	**135**	0.28	26	-
46	1.2	-	30	**136**	0.60	27	-
47	1.4	7.4	6.1	**137**	1.2	18	-
48	0.76	22	3.3	**138**	1.0	23	-
49	6.1	-	12	**139**	2.1	7.5	-
50	3.1	19	9.8	**140**	0.43	18	-
51	2.6	-	4.5	**141**	5.4	>32	-
52	0.95	16	6.4	**142**	0.96	17	-
53	2.3	22	15	**143**	0.97	24	-
54	1.2	20	18	**144**	0.53	23	-
55	23	>32	>32	**145**	1.5	28	-
56	2.4	17	8.1	**146**	-	13	-
57	3.7	>32	21	**147**	12	>32	-
58	9.3	31	17	**148**	0.56	10	-
59	3.6	31	17	**149**	4.0	>32	-

60	4.3	20	>32	**150**	2.5	19	=
61	1.3	9.7	9.7	**151**	5.1	>32	=
62	5.1	17	11	**152**	1.9	31	=
63	4.3	16	4.4	**153**	8.8	>32	=
64	5.0	14	3.7	**154**	0.47	10	=
65	5.3	12	3.2	**155**	18	>32	=
66	2.4	=	11	**156**	3.1	31	=
67	5.0	31	22	**157**	9.5	>32	=
68	3.9	17	5.0	**158**	15	>32	=
69	16	16	3.6	**159**	4.7	>32	=
70	11	28	14	**160**	13	>32	=
71	>32	>32	>32	**161**	6.7	>32	=
72	8.6	=	15	**162**	0.09	7.7	=
73	4.7	>32	18	**163**	0.48	9.9	=
74	4.2	=	30	**164**	=	=	=

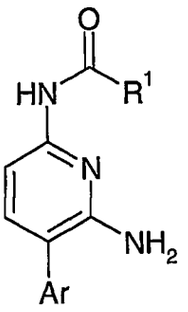
75	1.4	=	24	**165**	=	=	=
76	0.86	=	6.5	**166**	=	=	=
77	5.0	=	>32	**167**	11	>32	=
78	1.4	14	8.3	**168**	=	=	=
79	5.8	=	22	**169**	4.9	>32	=
80	3.4	15	15	**170**	0.90	21	=
81	1.1	2.9	7.5	**171**	=	=	=
82	9.3	>32	>32	**172**	=	=	=
83	3.3	4.1	12	**173**	=	=	=
84	2.4	5.3	6.5	**174**	=	=	=
85	7.0	31	28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

90	0.55	>32	>32				

Where replicate experiments were conducted resulting in multiple sets of data for a test compound, the data presented represent the average value from all replicate experiments.

CLAIMS

1. A compound of the formula (I):



(I)

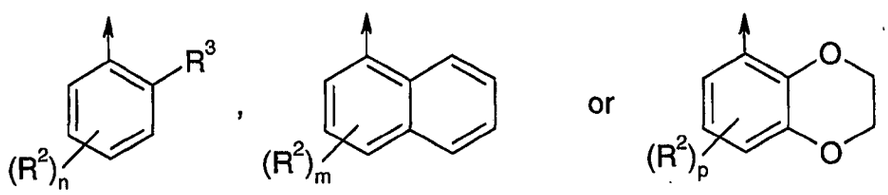
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

R^1 is selected from:

(i) phenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halo, cyano, $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkylamino and di-$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino; and

(ii) a 5- membered heteroaryl group comprising either (a) from 1 to 4 nitrogen atoms or (b) one oxygen or one sulphur atom and 1 or 2 nitrogen atoms, and wherein the heteroaryl group is optionally substituted by one substituent selected from $(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkylamino and di-$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino; with the proviso that R^1 is not imidazolyl, oxazolyl or 1,2,4-triazolyl;

Ar is



wherein → indicates the point of attachment to the pyridine ring;

each R^2 is independently $(C_1$-$C_4)$alkyl, OR^4, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, cyano or halo;

n is 0 to 4;

m is 0 to 7;

p is 0 to 3;

R^3 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, OR^4, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, cyano or halo;

R^4 is hydrogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_6)$cycloalkyl$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, Het^1-, or $Het^1(C_1\text{-}C_4)$alkyl-; and

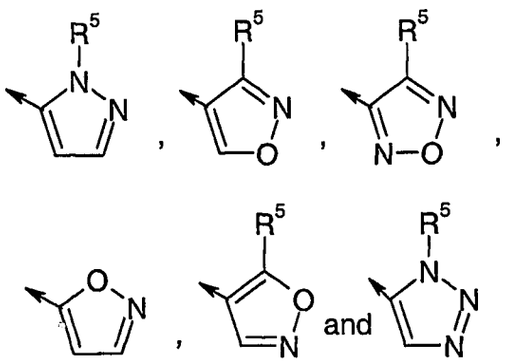
Het^1 is a saturated 5- or 6-membered heterocyclic ring comprising one oxygen atom.

2. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^1 is selected from:

(i) phenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halo, cyano, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl; or

(ii) a 5-membered heteroaryl group selected from pyrazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, and 1,2,3-triazolyl, each being optionally substituted with $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl.

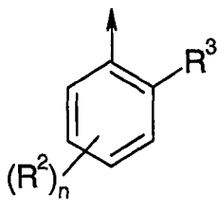
3. A compound according to claim 1 or claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^1 is a 5-membered heteroaryl group selected from



wherein → indicates the point of attachment to the carbonyl moiety and wherein R^5 is $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, or $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl

4. A compound according to claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^5 is methyl, ethyl, isopropyl, methoxymethyl, or trifluoromethyl.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Ar is



6. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein each R^2 is independently selected from (C_1-C_4)alkyl, OR^4, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, and halo; and wherein R^4 is hydrogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)cycloalkyl, or (C_3-C_6)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein each R^2 is independently selected from independently selected from methyl, ethyl, propyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, cyclopropyloxy, methoxymethyl, methoxyethoxy, methoxypropoxy, cyclopropylmethoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chloro and fluoro.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^3 is (C_1-C_4)alkyl, OR^4, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, cyano or halo.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^3 is methyl, ethyl, propyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, cyclopropyloxy, methoxymethyl, methoxyethoxy, methoxypropoxy, cyclopropylmethoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, chloro or fluoro.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9 which is selected from:
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;

N-[6-amino-5-(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(5-fluoro-2-propoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(cyclopropyloxy)-5-fluorophenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;)
N-{6-amino-5-[2-(cyclopropyloxy)-5-fluorophenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,3-dichloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;)
N-[6-amino-5-(2,4-dichlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-5-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-5-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,3,5-trichlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(difluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(difluoromethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2,5-dichloro-3-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-4-methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-chloro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-ethyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;

N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-isopropyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-5-(methoxymethyl)isoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chlorophenyl)pyridin-2-yl]-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-methoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-(trifluoromethyl)isoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-ethoxy-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-methoxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-[6-amino-5-(2-chloro-5-ethoxyphenyl)pyridin-2-yl]-3-methylisoxazole-4-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxamide;
N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide;

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

11. A pharmaceutical composition including a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 10, together with one or more pharmaceutically acceptable excipients.

12. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 10, for use as a medicament.

13. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 10, for the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or condition for which a $Na_{V1.8}$ channel modulator is indicated.

14. Use according to claim 13 wherein the disease or condition is pain.

15. A method of treating a disease or condition for which a $Na_{V1.8}$ channel modulator is indicated in a mammal, including a human, including administering to a mammal requiring such treatment an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, as defined in any one of claims 1 to 10 and 11 respectively.

16. A method according to claim 15 wherein the disease or condition is pain.

17. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 10, for use in the treatment of a disease or condition for which a $Na_{V1.8}$ channel modulator is indicated.

18. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 10, for use in the treatment of pain.

19. A combination of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in any one of claims 1 to 10, and another pharmacologically active agent.

Figure 1 DSC Thermogram for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide

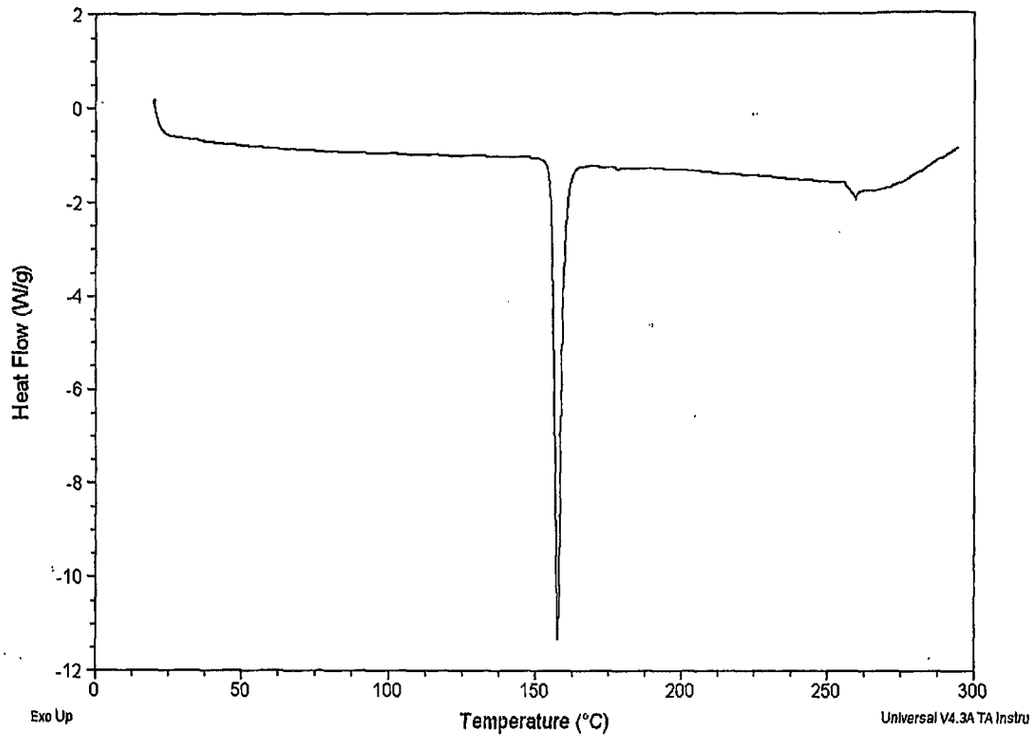


Figure 2 PXRD Pattern for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide

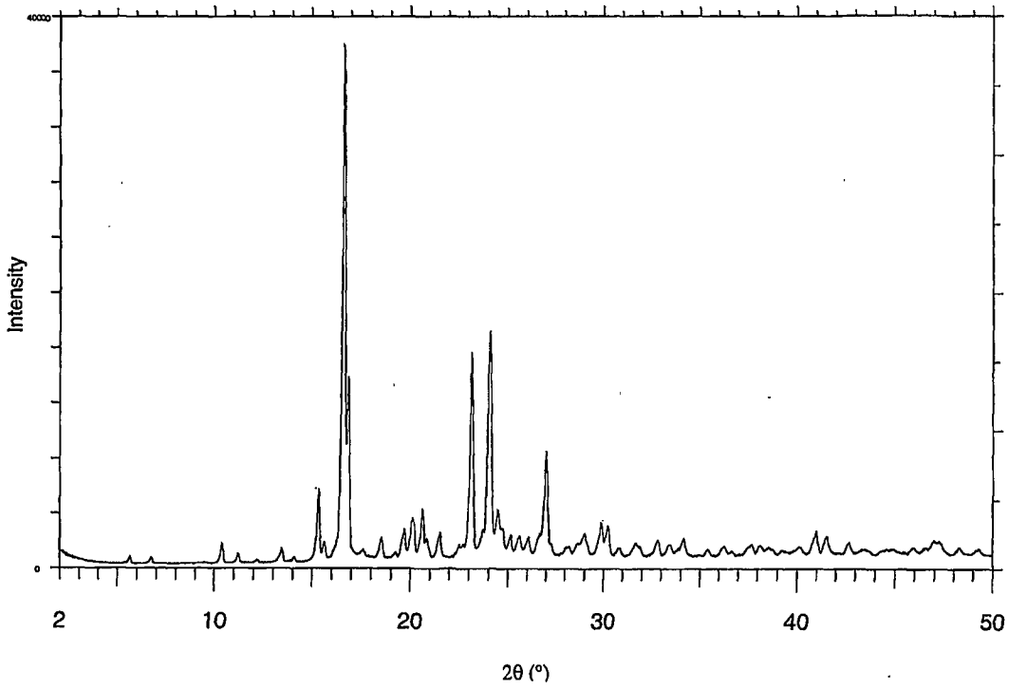
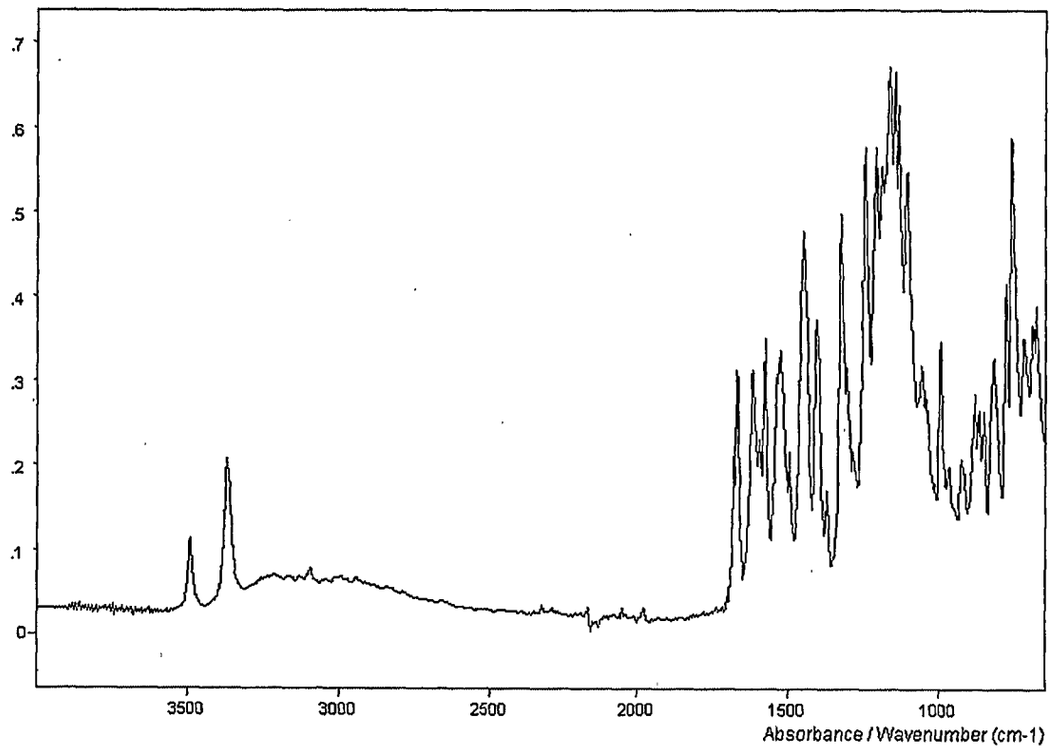


Figure 3 FT-IR Spectrum for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide



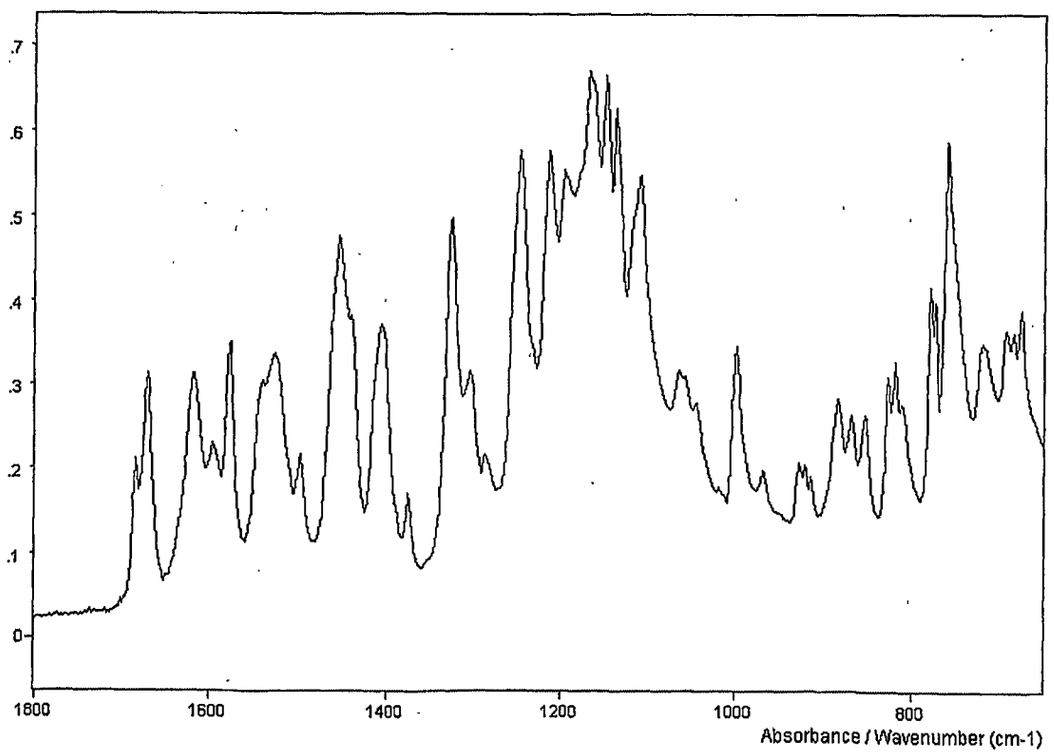
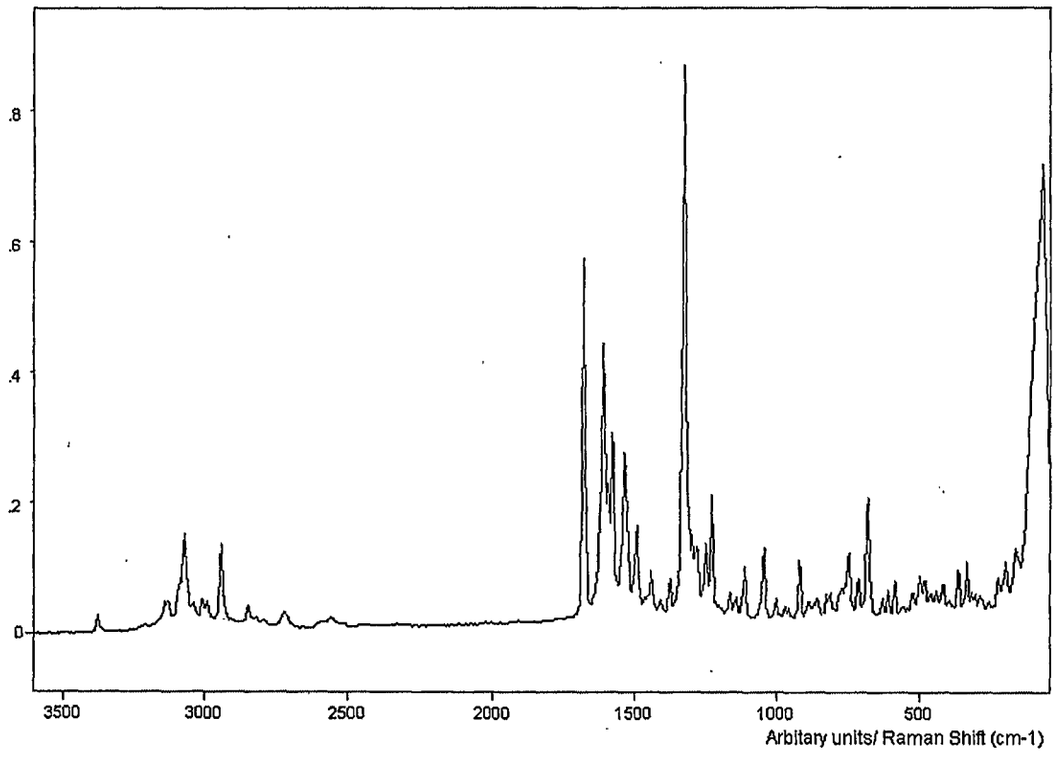
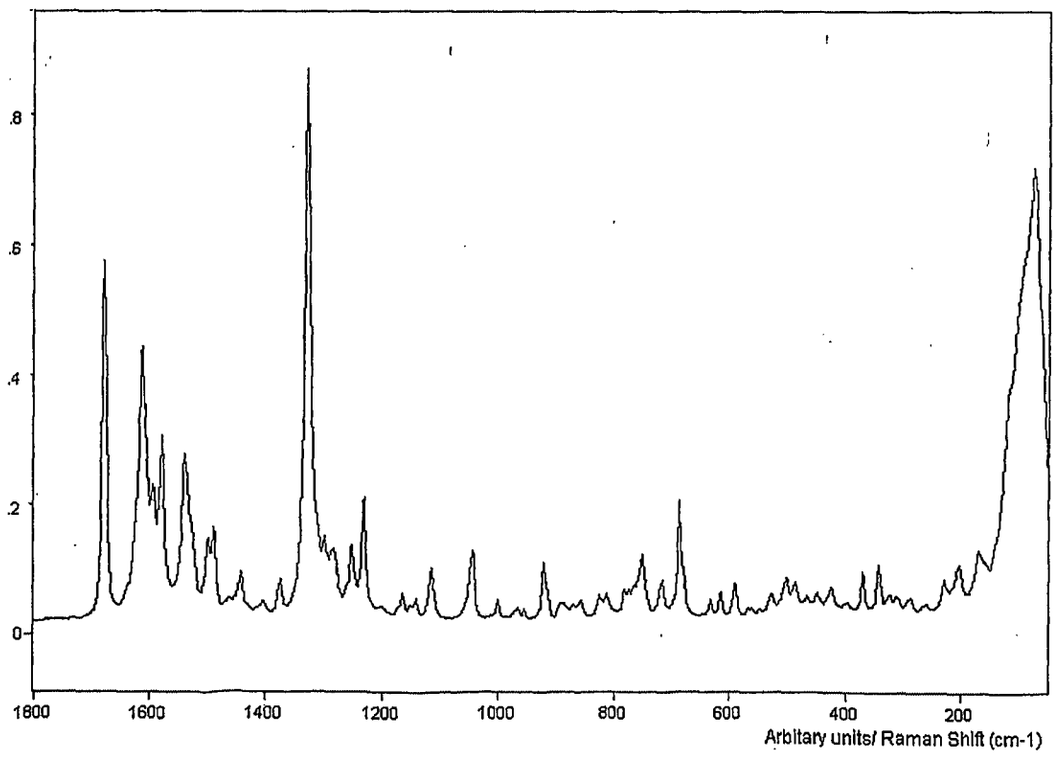


Figure 4 FT-Raman Spectrum for N-{6-amino-5-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-2-yl}-3-methylisoxazole-4-carboxamide





DERIVADOS DE PIRIDINA

Esta invención se refiere a derivados de piridina. Más particularmente, esta invención se refiere a derivados de N-[6-amino-5-aril-piridin-2-il]-carboxamida y a procedimientos para la preparación de, los intermedios usados en la preparación de, composiciones que contienen el uso de, tales derivados.

Los derivados de piridina de la presente invención son moduladores de los canales de sodio y tienen un número de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de dolor. Más particularmente, los derivados de piridina de la invención son moduladores del canal de $Na_{v1,8}$. Los derivados de piridina preferidos de la invención muestran una afinidad para el canal de $Na_{v1,8}$ que es mayor que su afinidad para el canal de $Na_{v1,5}$ y los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina (TTX-S).

El canal de $Na_{v1,8}$ es un canal de sodio activado por la tensión que se expresa en los nociceptores, las neuronas sensoriales responsables de la transducción de los estímulos dolorosos. El canal de rata y el canal humano se ha clonado en 1996 y 1998 respectivamente (Nature 1996, 379: 257 - 262; Pain 1998 (nov); 78 (2): 107 - 114). El canal de $Na_{v1,8}$ se conoce previamente como SNS (específico de neuronas sensoriales) y PN3 (nervio periférico de tipo 3). El canal de $Na_{v1,8}$ es atípico ya que muestra resistencia a los efectos de bloqueo de la toxina del pez globo tetrodotoxina y se cree que es el fundamento de las corrientes de sodio resistentes a tetrodotoxina y activadas por la tensión lenta (TTX-R) registradas a partir de las neuronas del ganglio de raíz dorsal. El canal molecular más cercano con relación a $Na_{v1,8}$ es el canal de

$Na_{v1,5}$ que es el canal de sodio cardíaco, que con el que comparte aproximadamente 60% de homología. El canal de $Na_{v1,8}$ se expresa en la mayor medida en las "células pequeñas" del ganglio de la raíz dorsal (DRG). Éstas se cree que son las células C- y A-delta que son los nociceptores supuestos polimodales, o censores del dolor. En condiciones normales el canal de $Na_{v1,8}$ no se expresa en ningún lugar distinto a las subpoblaciones de neuronas de DRG. Los canales de $Na_{v1,8}$ se cree que contribuyen al procedimiento de la sensibilización de DRG y también a la hiperexcitabilidad causada por la lesión de nervios. La modulación inhibitoris de los canales de $Na_{v1,8}$ se pretende que reduzca la excitabiidad de los nociceptores, previniendo que contribuyan al proceso de excitación .

Los estudios han mostrado que la eliminación de $Na_{v1,8}$ conduce a un fenotipo de dolor directo, principalmente a exposiciones inflamatorias (A.N. Akopian *et et., Nat. Neurosci.1999; 10 541·-548)* y que la destrucción de $Na_{v1,8}$ reduce los comportamientos del dolor, en este caso dolor neuropático (J. Lai *et et., Pain,* 2002 (enero); 95 (1 - 2): 143· - 152). Coward et col. y Yiangou *et al.,* han mostrado que $Na_{v1,8}$ parece que se expresa en condiciones de dolor *(Pain.* 2000 (fmarzo); 85 (1 - 2): 41 - 50 y FEBS Lett. 2000 (Feb 11); 467 (2 - 3): 249 - 252).

El canal de $Na_{v1,8}$ también se ha mostrado que se expresa en las estructuras con relación a la pulpa de los dientes y la espalda y es una evidencia para un papel en causalgia, afecciones inflamatorias del intestino y esclerosis múltiple (Bucknill et al., Spine. 2002 (enero 15), 27 (2): 135 - 140 Shembalker et al., Eur. J. Pain. 2001; 5 (3): 319 - 323; Lamp et al., J. Neurosci.

2002 (oct); 22 (19); 8352 - 8356; Black et al., Neuroreport, 1999 (6 de abril) 10 (5); 913 - 918 y Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000: 97: 11598 - 11602).

Se conocen diversos moduladores de los canales de sodio para uso como anticonvulsivos o antidepresivos tales como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y riluzol, todos dirigen los canales de sodio sensibles a tetradotoxina (TTX-S). Tales agentes de TTX·S sufren efectos secundarios que limitan la dosis incluyendo vértigo, ataxia y somnolencia, principalmente debido a la acción en los canales de TTX-S en el cerebro.

El documento WO-A·2006/011050 describe derivados de 6-amino-2-aminocarbonil-5 fenil-piridina.

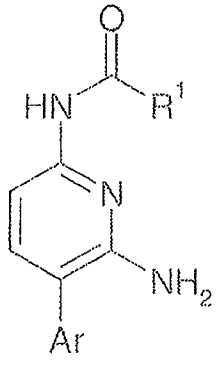
Un objetivo de la invención es proporcionar nuevos moduladores de los canales de $Na_{v1,8}$ que son buenos candidatos de fármacos. Los compuestos preferidos se deben unir potentemente al canal de $Na_{v1,8,}$ mientras muestra poca afinidad para otros canales de sodio particularmente $Na_{v1,5,}$ y los canales de TTX-S, y muestran actividad funcional como moduladores de los canales de $Na_{v1,8.}$ Se deben absorber bien en el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el candidato de fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se pueda formular fácilmente. Los derivados de piridina preferidos de la presente invención son selectivos por el canal de $Na_{v1,8.}$ sobre $Na_{v1,5}$ y los canales de sodio sensibles a tetradotoxina (TTX-S), conduciendo a mejoras en el perfil de los efectos secundarios.

Los derivados de piridina de la presente invención son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de trastornos

particularmente dolor, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor nociceptivo que incluye dolor después de la cirugía, y tipos de dolor mixto, que implican las vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna vertebral, sistema urogenital, sistema cardiovascular y del SNC, incluyendo dolor de cáncer, dolor de espalda y orofacial.

Otras afecciones que se pueden tratar con los derivados de piridina de la presente invención incluyen esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos neuropatológicos, trastornos del intestino funcional, enfermedades inflamatorias del intestino, dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis, pancreatitis, migraña, cefaleas en brotes y de tensión, neuropatía diabética, dolor neuropático periférico, ciática, fibrornialgia, causalgia, y las afecciones de disfunción del tracto urinario inferior.

La invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I):



(I)

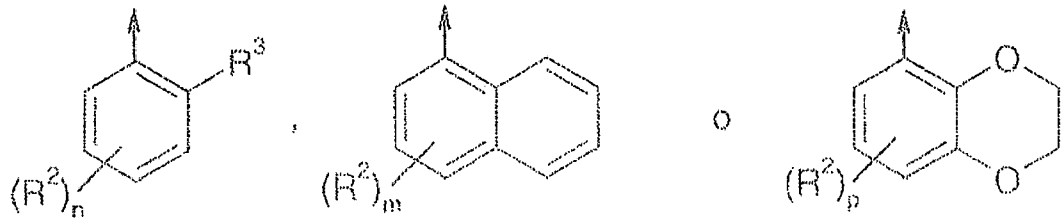
o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que

R^1 se selecciona entre:

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), halo alcoxi (C_{1-4}), alcoxi(C_1-C_4) alquilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 -C_4)amino y di- (alquil (C_1 -C_4)) amino; y

(ii) un grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende o bien (a) entre 1 y 4 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o uno de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, y en la que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), halo alcoxi (C_{1-4}), alcoxi(C_1-C_4) alquilo (C_1 -C_4), alquil (C_1 - C_4)amino y di-(alquil (C_1 -C_4)) amino, con la condición de que R^1 no sea imidazolilo, oxazolilo o 1 ,2,4-triazolilo.

Ar es



en la que → indica el punto de unión al anillo de la piridina;

cada R^2 es independientemente alquilo (C_1-C_4), OR^4, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4); halo alquilo (C_1-C_4) ciano o halo;

n es 0 a 4;

m es 0 a 7;.

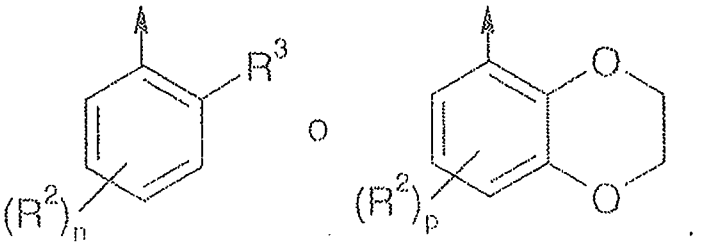
p es 0 a 3;

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), OR^4, alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4); halo alquilo (C_1-C_4), ciano o halo;

R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilo (C_1-C_4), Het^1- o Het^1 alquilo (C_1-C_4)-; y Het^1 es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de oxígeno.

En las anteriores definiciones halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos alquilo, y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, puede estar no ramificado o ramificado. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (n-propilo e i-propilo) y butilo (n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo). Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoi (n-propoxi e i-propoxi) y butoxi (n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi). Haloalquilo y haloalcoxi se refiere a un grupo alquilo o alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, que se sustituye con uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi,

En un aspecto preferido (A), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable en el que Ar es



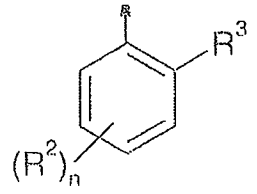
y n, R^1, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. Preferiblemente n es 0, 1 ó 2 y p es 0, 1 ó 2.

En un aspecto preferido (B), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable , en el que Ar, n, m, p, R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, o bien en el aspecto más amplio o en los aspectos preferidos bajo (A); y cada R^2 es independientemente alquilo (C_1-C_4), OR^4, alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), y halo; y en el que R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o cicloalquil (C_3-C_6) alquilo (C_1-C_4); más preferiblemente cada R^2 es independientemente metilo, etilo, propilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro. lo más preferiblemente cada R^2 es independientemente hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo,

difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro.

En un aspecto alternativo preferido (B1), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que Ar, n, m, p, R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A); y cada R^2 es independientemente alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), halo alcoxi (C_1-C_4), ciano o halo; más preferiblemente cara R^2 es independientemente alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), halo alcoxi (C_1-C_4), o halo; más preferiblemente cada R^2 es independientemente metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro.

En un aspecto preferido (C), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que cuando Ar es

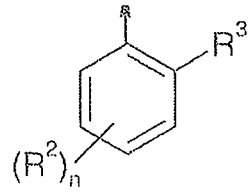


;

n, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R^3 no es hidrógeno; más preferiblemente R^3 es halo, halo alquilo (C_1-C_4), halo alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), hidroxi, alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), cicloalquil

(C_3-C_6) alcoxi (C_1-C_4), cicloalquiloxi (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4); más preferiblemente, R^3 es metilo, etilo, propilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2- trifluoroetoxi, cloro o fluoro; lo más preferiblemente, R^3 es etoxi, propoxi, ciclopropiloxi, metoxietoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro.

En un aspecto preferido alternativo (C1), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que cuando Ar es

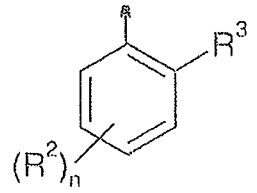


;

n, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R^3 es halo, halo alquilo (C_1-C_4), halo alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4); más preferiblemente, R^3 es cloro, fluoro, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2- trifluoroetoxi; más preferiblemente cloro, fluoro, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi,

o 2,2,2-trifluoroetoxi; lo más preferiblemente cloro, trifluorometilo, o trifluorometoxi.

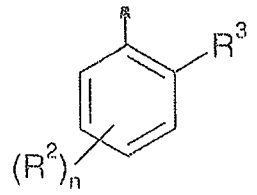
En un aspecto preferido alternativo (C2), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que Ar es



;

n, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R^3 es OR^4 o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), en la que R^4 es hidrógeno, alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilo C Het^1- o Het^1 alquilo (C_1-C_4)-; más preferiblemente R^3 hidroxi, alcoxi (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_6) alcoxi (C_1-C_4), es cicloalquiloxi (C_3-C_6) o alcoxi (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4); más preferiblemente R^3 es cicloalquil (C_3-C_6) alcoxi (C_1-C_4) o cicloalquiloxi (C_3-C_6) [por ejemplo ciclopropiloxi, o ciclopropilmetoxi]; más preferiblemente R3 es cicloalquiloxi (C_3-C_6); incluso más preferiblemente R^3 es ciclopropiloxi.

En un aspecto preferido alternativo (C3), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que Ar es



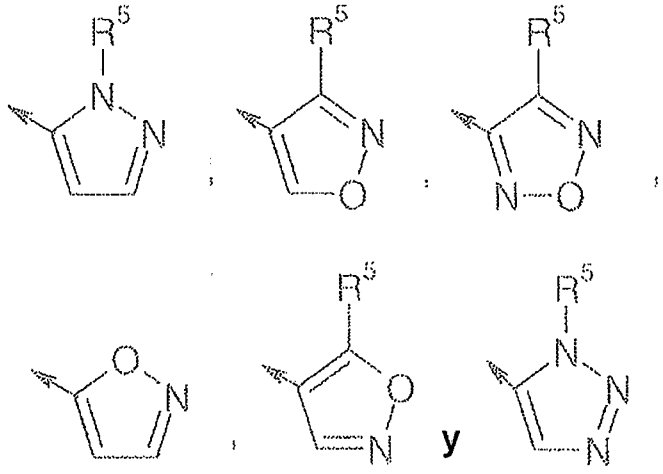
n, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B) o (B1), y R^3 es halo, más preferiblemente cloro.

En un aspecto preferido (D), la invención proporciona un derivado de piridina de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que Ar, n, m, p, R^1, R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente, o bien en su aspecto más amplio o en aspectos preferidos bajo (A), (B), (B1), (C), (C1), (C2) o (C3); y los ejemplos específicos de R^1 incluyen fenilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo (cada uno opcionalmente sustituido como se ha especificado anteriormente):

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4); y

(ii) un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, y 1,2,3-triazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4);

más preferiblemente R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre



en la que → indica el punto de unión al resto carbonilo y en la que cada R^5 es independientemente alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4); más preferiblemente R^5 es preferiblemente metilo, etilo, propilo, trifluorometilo o metoximetilo; lo más preferiblemente R^5 es metilo o etilo.

Los derivados de piridina específicos preferidos de acuerdo con la invención son aquellos enumerados en la sección de Ejemplos más adelante, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I), que son moduladores de los canales $Na_{v1.8}$, son potencialmente útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. El tratamiento de dolor, particularmente dolor crónico, inflamatorio, neuropático, nociceptivo y visceral, es un uso preferido.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante

diseñado para alertar sobre el peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del ambiente externo. El sistema opera a través de un conjunto específico de neuronas sensoras primarias y se activa mediante estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1 - 164 para una revisión). Estas fibras sensoras se conocen como nociceptores y son característicamente axones de diámetro pequeño con velocidades lentas de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de estímulos nocivos y en virtud de su proyección topográficamente organizada a la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas de las que existen dos tipos principales, las fibras A-delta (mielinizadas) y las fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por las entradas de nociceptores se transfiere, después del procesamiento complejo en el asta dorsal, o bien directamente, o mediante núcleos de transmisión del tronco cerebral, al tálamo ventrobasal y después sobre la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

El dolor generalmente se puede clasificar como agudo o crónico. El dolor agudo comienza de repente y es de corta duración (usualmente doce semanas o menos). Está usualmente asociado con una causa específica tal como una lesión específica y es a menudo agudo y grave. Es el tipo de dolor que se puede producir después de lesiones específicas que resultan de cirugía, trabajo dental, torcedura, o esguince. El dolor agudo generalmente no da como resultado ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, típicamente persistente durante más de tres meses y conduciendo a problemas psicológicos y emocionales significativos.

Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome de túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor de cáncer, dolor artrítico y dolor postquirúrgico crónico.

Cuando se produce una lesión sustancial al tejido corporal, mediante enfermedad o trauma, las características de la activación de nociceptores se alteran y existe sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación aumentada de dolor. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles, en la promoción de comportamientos protectores que pueden permitir que los procesos de reparación que tienen lugar. La expectación normal sería que la sensibilidad vuelva al valor normal una vez que la lesión ha sanado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura más que el proceso de curación y a menudo se debe a lesión en el sistema nervioso. Esta lesión a menudo conduce a anormalidades en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con la inadaptación y actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, Science, 288, 1765 - 1768).

El dolor clínico está presente cuando una sensación de malestar y anormal destaca entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Tales síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente, o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer y col., 1994, Texbook of Pain, 13 - 44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas

similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por lo tanto, requerir estrategias de tratamiento diferentes. Por lo tanto, el dolor también se puede dividir en un número de subtipos diferentes de acuerdo a diferente patofisiología, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo está inducido por lesión de tejido o mediante estímulos intensos con el potencial para producir lesión. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de lesión y activan neuronas de la médula espinal al nivel de su terminación. Esto después se transmite por encima del tracto espinal al cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994 Textbook of Pain 13 - 44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras delta A mielinizadas se transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas se transmiten a una velocidad más lenta y conducen el dolor sordo o doloroso. El dolor nociceptivo agudo moderado a grave es una característica prominente de dolor por el trauma del sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor post - operatorio (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda. El dolor de cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia de cáncer (por ejemplo, síndromes después de quimioterapia, síndromes de dolor después de cirugía crónico o síndromes después de radiación). El dolor de cáncer también se puede producir como

respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda se puede deber a discos intervertebrales herniados o quebrados o anormalidades de las articulaciones de facetas lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento posterior longitudinal. El dolor de espalda se puede resolver naturalmente pero en algunos pacientes, en los que dura por encima de 12 semanas, se llega a convertir en afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o provocado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El daño nervioso se puede provocar por trauma y enfermedad y así el término 'dolor neuropático' abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Éstas incluyen pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia post - herpética, neuralgia trigeminal, dolor de espalda, neuropatía de cáncer, neuropatía de VIH, dolor de miembros fantasma, síndrome de túnel carpiano, dolor después de apoplejía central, y dolor asociado a alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. A menudo está presente bastante después de que la causa original se haya disipado, comúnmente durando años, descendiendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959 - 1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd 1999 Pain Supp. 6: S141 - S147; Woolf y Mannion 1999 Lancet 353: 1959 - 1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y

250

paroxísmico o dolor evocado anormal, tal como hiperalgesia (aumento de sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de procesos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesión de tejido o la presencia de sustancias extrañas, que dan como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo 1994: Textbook of Pain 45 - 56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en países desarrollados y artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto los factores genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson 1994 Textbook of Pain 397 - 407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad de articulaciones degenerativas, la mayoría de los cuales tienen por encima de 60 años de edad, y esto se espera que se incremente hasta 40 millones a medida que la edad de la población aumenta, haciendo de esto un problema de salud pública, de enorme magnitud (Houge y Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679 - 686; McCarthy y col., 1994 Textbook of Pain 387 - 395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de incapacidad en la vejez. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que provoca artritis de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas. Varía entre episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la

vida a una enfermedad crónica grave que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es dolor visceral que incluye dolor asociado a enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Dolor visceral es el dolor asociado a las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados que provocan dolor incluyen trastorno del intestino funcional (FBD) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de estados patológicos que son actualmente solamente moderadamente controlados, incluyendo, con respecto a FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y con respecto a IBD, enfermedad de Crohn, ileitis, y colitis ulcerosa, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Se debe observar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de este modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo, dolor de espalda y dolor de cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor producido por trastornos músculo - esqueléticos que incluyen mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero - negativas (no reumatoide), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis,

polimiositis y piomiositis;

- dolor cardiaco y vascular incluyendo dolor provocado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma, e isquemia del músculo esquelético;
- dolor de cabeza tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tipo tensión celalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; y
- dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor de oídos, síndrome de boca ardiente y dolor miofacial temporomandibular.

Los derivados de piridina de fórmula (I) también se espera que sean útiles en el tratamiento de esclerosis múltiple.

La invención también se refiere al uso terapéutico de derivados de piridina de fórmula (I) como agentes para tratar o mitigar los síntomas de trastornos neurodegenerativos. Tales trastornos neurodegenerativos incluyen, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, y esclerosis lateral amiotrófica. La presente invención también cubre el tratamiento de trastornos neurodegenerativos denominados lesión aguda de cerebro. Éstos incluyen pero no se limitan a: apoplejía, trauma craneal, y asfixia. Apoplejía se refiere a una enfermedad cerebrovascular y también se puede referir a un accidente cerebrovascular (CVA) e incluye apoplejía tromboembólica aguda. Apoplejía incluye isquemia tanto focal global. También se incluyen ataques isquémicos cerebrales transitorios y otros problemas vasculares acompañados de isquemia cerebral. Estos trastornos vasculares se pueden producir en un paciente que se someten a endarterectomía de carótida específicamente u otros procedimientos

quirúrgicos cerebrovasculares o v en general, o procedimientos vasculares de diagnóstico que incluye angiogafría cerebral y similares. Otros incidentes son trauma craneal, trauma de la médula espinal o lesión de anoxia general, hipoxia, hipoglucemia, hipotensión así como lesiones similares observadas durante los procedimientos de embolia, hiperfusión, e hipoxia. La presente invención sería útil en una variedad de incidentes, por ejemplo, durante la cirugía de derivación cardiaca, en incidentes de hemorragia intracraneal, en asfixia perinatal, en parada cardiaca y en estado epiléptico.

Los expertos en la técnica serán capaces de determinar la situación apropiada en la que los sujetos son susceptibles de o en riesgo de, por ejemplo, apoplejía así como los que sufren apoplejía para la administración mediante procedimientos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones de la disfunción del tracto urinario inferior que incluye pero no se restringe exclusivamente a la vejiga hiperactiva, aumento de la frecuencia diurna, nocturia, urgencia, incontinencia urinaria (cualquier condición en la que existe una pérdida involuntaria de orina), incluyendo incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria de urgencia e incontinencia urinaria mixta, vejiga hiperactiva con incontinencia urinaria asociada, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria continua, e incontinencia urinaria situacional tal como incontinencia durante en intercurso sexual. La actividad de tales compuestos sobre la función del tracto urinario inferior, y de este modo su utilidad potencial en el tratamiento de afecciones que implican la disfunción del tracto urinario inferior, se pueden investigar y determinar utilizando numerosos modelos convencionales in vivo conocidos por los expertos en la técnica y descritos

frecuentemente en la bibliografía (Morrison et al., Neurophysiology and Neuropharmacology. En: Incontinente, Ed. Abrams, P. Cardozo, C., Khoury, S. y Wein, A. Report of the World Health Organisation Consensus Conferende, Paris, Francia: Health Publications Ltd., 2002: 83 - 163; Brune ME et al., Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonist in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models. J Urol. 2001, 166: 1555 - 9).

La invención también se refiere al uso terapéutico de los derivados de piridina de la fórmula (I) como agentes para tratar artritis reumatoide. La artritis reumatoide (RA) se considera como una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica que produce articulaciones inflamadas, que eventualmente se hinchan, se hacen dolorosas, y experimentan dilatación de cartílago, hueso, y ligamentos de la articulación. Un resultado de la RA es la deformidad, inestabilidad, y entumecimiento de la articulación y cicatrización dentro de la articulación. Las articulaciones se deterioran a una velocidad altamente variable. Muchos factores, incluyendo predisposición genética, pueden influir en el patrón de la enfermedad. Las personas con artritis reumatoide pueden tener un curso suave, destellos ocasionales con largos períodos de remisión sin enfermedad, o una enfermedad firmemente progresiva, que puede ser lenta o rápida. La artritis reumatoide puede comenzar de pronto, inflamándose muchas articulaciones al mismo tiempo. Más a menudo, comienza de manera sutil, que afecta gradualmente a articulaciones diferentes. De manera usual, la inflamación es simétrica, estando afectadas articulaciones sobre ambos lados del cuerpo. De manera típica, las articulaciones pequeñas en los dedos, dedos de los pies, muñecas, codos, y tobillos se llegan a inflamar primero, seguido de

las rodillas y caderas.

Los compuestos de la presente invención serían útiles en el tratamiento de artritis, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reactiva (síndrome de Reiter), artritis infecciosa, artritis psoriática, poliartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide juvenil, artritis reactiva juvenil y dolor de articulaciones de artritis psoriática juvenil, también llamada artalgia, pueden afectar a una o más articulaciones. El dolor de articulaciones se puede provocar por diversos tipos de lesiones o afecciones, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, y bursitis (es decir inflamación de las bolsas).

Otras afecciones que se pueden tratar con los derivados de piridina de la presente invención incluyen espondilitis anquilosante; reumatismo; artritis gonocócica; enfermedad de las células falciformes; infección de articulaciones; enfermedad de Lyme; psoriasis; polimialgia reumática; hemofilia; cáncer; trastornos hormonales; trastorno del sistema nervioso; sífilis; espondiloartropatía no diferenciada (USpA); gota; enfermedad de Crohn; esclerosis múltiple; trastornos neurodegenerativos; síndrome del intestino iiritable; trastornos neuropatológicos; trastornos funcionales del intestino; enfermedad inflamatoria del intestino; dolor asociado a dismenorrea; dolor pélvico; cistitis; pancreatitis; migraña; cefalea en racimos y tensión; neuropatía diabética; neuropatía periférica; ciática; fibromialgia; causalgia; afecciones de la disfunción del tracto urinario inferior; miastenia grave; Guillain - Barre; uveitis autoinmune; anemia hemolítica autoinmune; anemia perniciosa; trombocitopenia autoinmune; arteritis temporal; síndrome antifosfolipídico; vasculitides tales como garnulomatosis de Wegener; enfermedad de Behcet; psoriasis; dermatitis herpetiformis; pénfigo vulqaris: vitiliqo; cirrosis biliar

primaria; hepatitis autoinmune; diabetes mellitus de tipo 1 o mediada immune; rhinitis alérgica; sinusitis; rinosinusitis; otitis media crónica; otitis media recurrente; reacciones de fármaco alérgicas; reacciones por picadura de insectos alérgicas; reacciones de látex alérgicas; conjuntivitis; urticaria; reacciones de anafilaxis; reacciones anafilácticas; dermatitis atópica; asma; alergias de alimentos; enfermedad de Grave; tiroiditis de Hashimoto; ooforitis y orquitis autoinmune; trastorno autoinmune de la glándula adrenal; lupus sistémico eritematoso; escleroderma; polimiositis; dermatomiositis; espondilitis anquilosante; síndrome de Sjogren y colitis ulcerosa.

Los derivados de piridina de la fórmula (I) son también útiles en el tratamiento de:

- asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadero, asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria, o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome del niño jadeante y bronquilitis; y
- enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular una

enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (abreviadamente COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de hiper- reactividad de las vías respiratorias consecuente con otra terapia de fármacos y enfermedad de vías aéreas que se asocia con hipertensión pulmonar,

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y básicas de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio,

meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También se pueden formar hemisales de los ácidos y bases, por ejemplo, las sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley - VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de los tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;

(ii) retirando un grupo protector lábil a ácido- o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I); o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones típicamente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en una serie continua de estados sólidos que varían entre totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo intervalo a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o líquido. Típicamente tales materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X distintos y,

aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distinto con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan suficientemente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente primer orden ('punto de fusión')

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, hidratos canal, o hidratos coordinados a ion metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son unos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas que intervienen. En los hidratos de canales, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulares donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo

tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

También incluidos dentro del alcance de la invención son complejos de múltiples componentes (diferentes de sales y solvatos) en los que al menos otro componente está presente en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos, (complejos de inclusión fármaco - hospedador) y co-cristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen conjuntamente mediante interacciones no covalentes, pero también puede ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales se pueden preparar mediante cristalización por fusión, mediante recristalización en disolventes, o mediante molido físico de los componentes conjuntamente - véase Chem Commun, 17, 1889 - 1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos de componentes múltiples, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269 - 1288 por Haleblian (agosto 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (o bien fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo

componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y constan de moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, o $-SO_3^-Na^+$) o no iónico (tal como $-N^-N^+(CH_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, edición 4ª (Edward Arnold, 1970).

De aquí en adelante todas las referencias a los compuestos de la fórmula (I) incluyen las referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de la fórmula (I) como se ha definido en esta memoria descriptiva anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo los isómeros ópticos, geométricos y tautómeros de los mismos) como se define en esta memoria descriptiva posteriormente y los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I).

Como un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es una forma cristalina esencialmente pura de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

Como un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que es una forma cristalina esencialmente pura de N-{6-amino-5-[2- (trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) obtenido mediante irradiación con radiación Cu Kα (longitud de onda 1,5418

Angstroms) que incluye los máximos principales a 2-Theta ° 16,6, 16,8, 23,1, 24,1 y 27,0 +/- 0,1.

La forma cristalina de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se caracteriza además por calorimetría de barrido diferencial (DSC) en la que se muestra un máximo endotérmico agudo a 158°C ± 2°C.

La forma cristalina de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se caracteriza además por un espectro infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) que incluye las bandas de absorción a 1453, 1167, 998 y 760 (+/- 2) cm^{-1}.

La forma cristalina de N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se caracteriza además por un espectro de Raman por transformada de Fourier (FT) que incluye las bandas de absorción a 1612, 1328, 749 y 686 (+/- 2) cm^{-1}.

La expresión 'esencialmente pura' cuando se usa en el presente documento significa al menos 95% en peso de pureza. Más preferiblemente, 'esencialmente puro' significa al menos 98% en peso de pureza, y lo más preferiblemente al menos 99% en peso de pureza.

Como se ha indicado, los llamados 'fármacos' de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la invención. De este modo ciertos derivados de los compuestos de formula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacéutica ellos mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, se conviertan en los compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Se pueden encontrar en Pro-drugs as

Novel Delivery Systems," vol. 14 de A. C. S. Symposium Series, (T. Higuchi y W. Stella) y Biorreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención se pueden, por ejemplo, producir reemplazando las funcionalidades apropiadas presenten en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen donde el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR donde R ≠ H), una de sus amida, por ejemplo, un compuesto en el que, como pueda ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (I) es 7 son reemplazados por alcanoílo (C_1 - C_{10}).

.Los ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

Además, ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden ellos mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

También incluidos dentro del ámbito de la invención están los metabolitos de los compuestos de fórmula (I), esto es, los compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen:

(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH_3 -> -CH_2OH);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo (-OR -> -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y

Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbonos asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de la denominada tautomería de valencia en los compuestos que contienen un resto aromático. De esto se deduce que un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomería. Incluidos dentro del ámbito de la presente invención están todos los estereoisómeros y formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen las sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula I contenga un resto

ácido o base, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros puede convertirse en el (los) correspondiente (s) enantiómero (s) puros mediante medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, o una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50% en volumen de isopropanol, típicamente entre 2% y 20%, y entre 0 y 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (verdadero racemato) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares cada una comprendiendo un único enantiómero.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula I en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tal como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono - 14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ^{2}H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en los estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustratos.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los

expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, por ejemplo D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden evaluar por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través del pH); y permeabilidad, etc, con el fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y la vía de administración para el tratamiento de la indicación propuesta.

. Los compuestos de la invención propuestos para uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización, o secado por evaporación. Se puede usar secado por microondas o radio frecuencia para este propósito.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto (s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores

tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la distribución de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 19 (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual, o sublingual mediante la que el compuesto entra directamente desde la boca en el torrente sanguíneo.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nano partículas, líquidos, o polvos; pastillas masticables (incluyendo rellenas de líquido), gomas de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales / mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilen glicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las

formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden utilizar en formas de dosificación de disolución rápida, disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinión in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 - 986 de Liang y Chen (2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede estar entre el 1% en peso y el 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente entre el 5% en peso y 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen en general un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá entre 1% en peso y 25% en peso, preferiblemente entre 5% en peso y 20% en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes se usan en general para impartir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre 0,2% en peso y 5% en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender entre 0,2% en peso y 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen en general lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes comprenden generalmente entre 0,25% en peso y 10% en peso, preferiblemente entre 0,5% en peso y 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 10% en peso de disgregante y entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente de granulación húmeda, seca, o por fusión, coaguladas en estado fundido, o extrudidas antes de formación de comprimidos. La formulación puede comprender una o más capas y puede estar revestida o sin revestir; puede incluso estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de películas finas solubles en agua o que se pueden hinchar con agua flexibles que se pueden disolver rápidamente o mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador, o emulsionante, un agente modificador de viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende entre 1% en peso y 80% en peso, más típicamente entre 20% en peso y 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede estar en la forma de perlas multipartículadas.

El polímero formador de película se puede seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo entre 0,01 y 99% en peso, más típicamente en el intervalo entre 30 y 80% en peso.

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores de sabor, conservantes, agentes estimulantes de saliva, agentes de enfriamiento, co - disolventes (incluyendo aceites),

emolientes, agentes de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento de sabor.

Las películas de acuerdo a la invención se preparan típicamente por secado por evaporación de las películas acuosas finas revestidas en un soporte de respaldo desprendible o papel. Esto se puede hacer en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de revestimiento combinado, o mediante secado por congelación o a vacío.

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en Pharmaceutical Technology On - line, 25 (2), 1 - 14, por Verma y col (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, untrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente hasta un pH de entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente en forma de una solución no acuosa estéril o como una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se pueden llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación adecuada, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De este modo los compuestos de la invención se pueden formular como una suspensión o como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen extensores revestidos de fármacos y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli (*dl*-láctico - coglicólico) (PGLA) cargadas con fármaco.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía

tópica, por vía dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos sueltos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase por ejemplo, J.Pharm Sci, 88 (10), 955 - 958, por Finnin y Morgan (octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la distribución mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject ™, Bioject ™, etc).

Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención, también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una mezcla de partículas de componentes, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, tal como una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámicas para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o

1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o en forma de gotas nasales.. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del (de los) compuesto (s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o extender la liberación del compuesto activo, un (os) propelente (s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación de suspensión polvo seco, el producto del fármaco se micronizа hasta un tamaño adecuado para la distribución mediante inhalación (típicamente menor de 5 micras). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento apropiado de fragmentación, tal como molienda de inyección en espiral, molienda de inyección en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), los blíster y los cartuchos para uso en un inhalador o un insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como /-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para uso en atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener entre 1 µg y 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre 1 µl y 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Los agentes aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, se pueden añadir a las formulaciones de la invención destinadas para administración inhalada/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. La liberación modificada incluye liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "puff". La dosis diaria global se puede administrar en una dosis individual o, más usualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, o enema. La manteca de cacao es una base tradicional de supositorio, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se puede administrar directamente al ojo u oído, típicamente en la forma de gotas de una solución o suspensión micronizada en solución salina, estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, poli (alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones se pueden administrar también mediante iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/aural se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida, o programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como una ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento de sabor,

biodisponibilidad y / o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

Los complejos fármaco - ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto los complejos de inclusión como de no - inclusión. Como una alternativa a la formación directa de complejo con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente, o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las solicitudes de patente números WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total del compuesto de la invención típicamente estará en el intervalo entre 0,1 mg y 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado en el presente documento.

Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz fácilmente de determinar las dosis para los sujetos cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Un modulador de los canales de $Na_{v1,8}$ se puede combinar útilmente con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos

distintos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento de dolor. Por ejemplo, un modulador de los canales $Na_{v1,8}$, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se ha definido anteriormente, se puede administrar, de manera simultánea, secuencial o separada en combinación con uno o más agentes seleccionados entre:

- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanil, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indometacina, ketoprofen, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxen, nimesulida, nitroflurbiprofen, olsalazina, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmentina o zomepirac;
- un sedante barbiturato, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina que tiene acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H_1 que tiene una acción sedante, por ejemplo,

difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofen, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfrenadina;
- un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfan), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- un alfa - adrenérgico, por ejemplo, doxazosin, tamsulosin, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiratmato o valproato;
- un antagonista de taquicinina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5-

bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinin, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacin, solifenacin, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion ® o sarizotan;
- un agonista (por ejemplo, resinferatoxin) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) de receptor vainilloide;
- un beta adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un

agonista 5-HT $_{1B/1D}$ tal como eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;

- un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronicline (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2- azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol ®;
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imiadzo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-

metilgabapentina, ácido (1α,3α,5α)(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3*S*,4*S*)-(1- aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3*S*,5*R*)-3- aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5- metilnonanoico, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3*R*,*4R*,5*R*)-3- amino-4,5-dimetiloctanoico);

- un cannabinoide;
- un antagonista del receptor del subtipo 1 metabotrópico de glutamato (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, ciclamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, buproprión, metabolito de buproprión hidroxibuproprión, nomifensina y viloxazina (Vivalan ®),

especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;

- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina - noradrenalina tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran, e imipramina;
- inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo; 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezil;
- un antagonista del subtipo 4 de prostaglandina E_2 (EP4) tal como N-[({2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3- il]carbonil}amino)etil]benzoico;
- un antagonista B4 de leucotrieno; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-

[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]valérico (ONO-4057) o DPC-11870,

- un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueador de los canales de sodio, tal como lidocaína;
- un antagonista 5-HT3, tal como ondansetron;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Tales combinaciones ofrecen ventajas significativas, incluyendo actividad sinérgica, en terapia.

En tanto en cuanto pueda ser deseable administrar una combinación de los compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, se pueda combinar de manera eficaz en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De este modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención y medios para guardar separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o envase de lámina fina dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase blister familiar para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

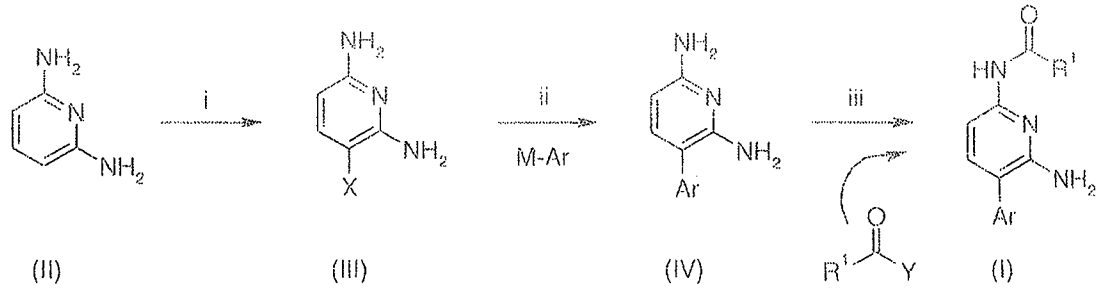
El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar

formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas unas respecto a las otras. Para ayudar en el cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y se puede proporcionar un llamado recordatorio.

Todos los derivados de piridina de la fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados más adelante o mediante sus modificaciones rutinarias. La presente invención también abarca cualquiera de uno más de estos procedimientos para preparar los derivados de piridina de fórmula (I), además de cualesquiera intermedios novedosos usados en el presente documento.

En los siguientes procedimientos generales, Ar y R^1 son como se han descrito previamente para un derivado de piridina de la fórmula (I) salvo que se establezca de otra manera. Cuando se proporcionan las relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen.

De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV), como se ilustra en el esquema 1.



Esquema 1

M es un grupo de metal o boro opcionalmente sustituido/ligado adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado tal como un trialquilestannano, dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc.

X es un grupo adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado, típicamente Br o I

Y es un grupo saliente adecuado, típicamente Cl

El compuesto (II) está comercialmente disponible.

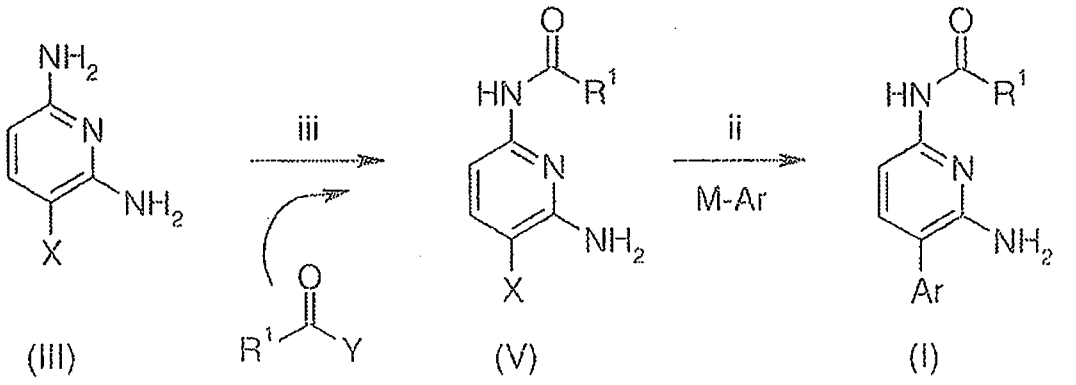
Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar mediante reacción de halogenación electrófila de acuerdo con la etapa de reacción (i). Las condiciones típicas comprenden la reacción de 2,6-diaminopiridina con un halógeno, opcionalmente en la presencia de una base orgánica o inorgánica, o de acuerdo con la bibliografía J. Org. Chem.. 2006, 71, 2922 - 2925 y J. C. S. Chem. Comm 1980, 1139 - 1140. Las condiciones preferidas comprenden yodo y carbonato de potasio en 2-metil-tetrahidrofurano o yodo y trietilamina en etanol / alcohol de quemar metilado industrial (3 - 5% de metanol en etanol).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante la etapa de proceso (ii), una reacción de acoplamiento cruzado, con ArM, en la presencia de un sistema de catalizador adecuado, (por ejemplo, paladio o níquel), y una base. Típicamente se usan condiciones de 'Suzuki', que comprenden 1,2-3 equivalentes de ácido bórico,

base y 0,01 - 0,25 equivalentes de un catalizador de paladio con ligandos basados en fosfina en un disolvente orgánico a una temperatura de entre 50°C y 100°C. Las condiciones preferidas comprenden 2 equivalentes de ácido bórico, 1 equivalente de Cs_2CO_3 y 0,1 equivalentes de $Pd(PPh_3)_4$ en 2:1 de 1,4-dioxano/agua a 80°C o 1,1 equivalentes de ácido bórico, 1 equivalente de carbonato de sodio o potasio, 0,015 equivalentes de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y 0,045 equivalentes de tri-tercbutilfosfina en etanol / agua a 80°C.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa de proceso (iii), un acoplamiento amida que usa un cloruro de ácido o un ácido carboxílico activado mediante un agente adecuado, opcionalmente en la presencia de un catalizador, en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden cloruro de ácido y una amina de fórmula (IV), con un exceso de una base orgánica adecuada, tal como trietilamina, 2,6-lutidina o piridina, en un disolvente adecuado a una temperatura de entre temperatura ambiente y 80°C. Las condiciones preferidas comprenden 1,5 equivalentes de cloruro de ácido en piridina a 60°C, o 1,1 equivalentes de cloruro de ácido y 1,3 eq. de 2,6-lutidina en acetonitrilo a temperatura ambiente.

De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V), como se ilustra por el esquema 2.



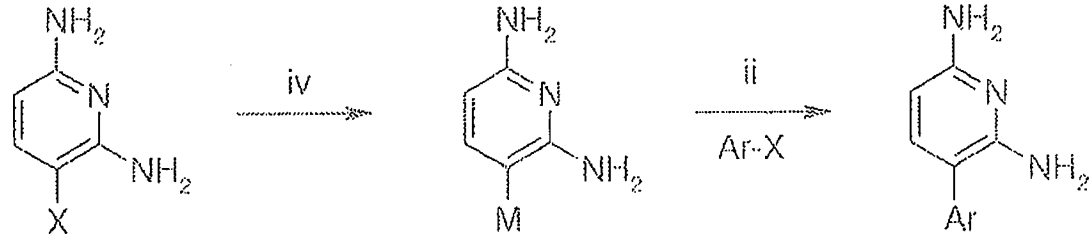
Esquema 2

en el que M, X e Y son como se han definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante una reacción de acoplamiento amida de acuerdo con la etapa de procedimiento (iii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI), como se ilustra mediante el esquema 3.



(III) (VI) (IV)

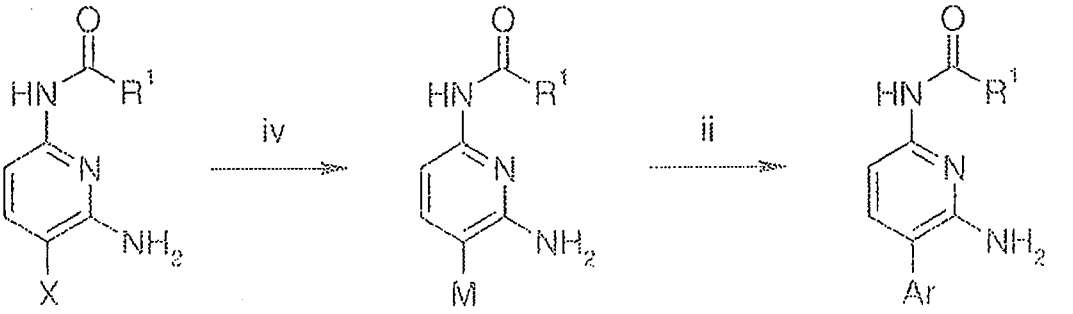
Esquema 3

en el que M y X son como se han definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (III) mediante la etapa de procedimiento (iv), una reacción de metalación o de boración opcionalmente en la presencia de un catalizador en un disolvente adecuado. Las condiciones típicas comprenden bis(pinacolato)diboro en la presencia de acetato de potasio y $Pd(dppf)Cl_2$ en dimetilformamida a 80ºC.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VI) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII), como se ilustra mediante el esquema 4.



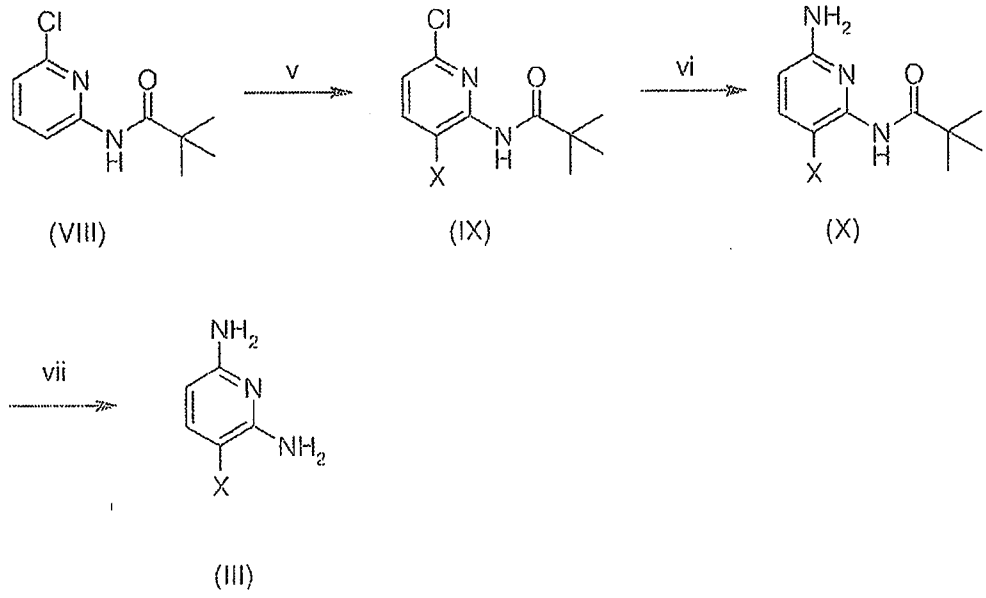
Esquema 4

en el que M y X son como se han definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (V) mediante una reacción de metalación o de boración de acuerdo con la etapa de procedimiento (iv) como se ha descrito anteriormente para el esquema 3.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VII) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) como se ha descrito anteriormente para el esquema 1.

De acuerdo con un quinto procedimiento, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (X), como se ilustra mediante el esquema 5.



Esquema 5

en el que X es como se ha definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (VIII) están o bien disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía (J. Org. Chem. 2005, 70, 1711 - 1779).

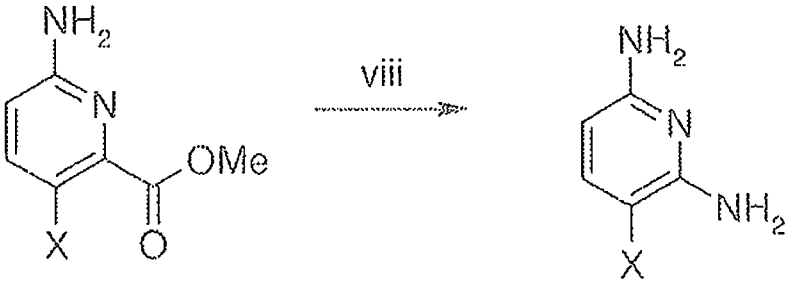
Los compuestos de fórmula (IX) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (VIII) mediante orto-metalación dirigida seguido de halogenación electrófila de acuerdo con la etapa de procedimiento (v). Las condiciones típicas comprenden un exceso de terc-BuLi en THF a -78ºC seguido de la adición de dibromoetano, con calentamiento a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (IX) mediante desplazamiento del halógeno por amoníaco o una forma protegida de manera adecuada de amoníaco de

acuerdo con la etapa de procedimiento (vi). Las condiciones típicas comprenden 4 equivalentes de RNH_2 (R = un grupo protector adecuado), 2 equivalentes de diisopropiletilamina en iso-propanol, se calientan a 160ºC durante 4 horas. Cuando se usa una forma protegida de amoníaco, se requerirá la desprotección adecuada.

El compuesto de fórmula (III) se puede preparar a partir de los compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la etapa de procedimiento (vii), una reacción de desprotección en condiciones ácidas o básicas. Las condiciones típicas están mediadas por base, usando una base de metal alcalino tal como KOH en 1,4-dioxano a 100ºC.

De acuerdo con un sexto procedimiento, los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI), como se ilustra mediante el esquema 6.



(XI) (III)

Esquema 6

en el que X es como se ha definido para el esquema 1.

Los compuestos de fórmula (XI) se conocen en la bibliografía (J. Org. Chem. 1996, 61, 4623 - 4633).

Los compuestos de fórmula (III) pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa de procedimiento (viii), mediante una reacción de hidrólisis en condiciones ácidas o básicas seguido de una transposición de Curtius o mediante desplazamiento del metil éster con amoníaco seguido de una transposición de Hoffman. Las condiciones típicas comprenden $LiOH.H_2O$ en metanol agua a 75°C seguido de la generación de un acil azida usando difenilfosforilazida. Las condiciones preferidas comprenden un 1,1 equivalentes de difenilfosforil azida, 1,1 equivalentes de trietilamina con 1,1 equivalentes de terc-butanol en tolueno a 90°C, seguido de la desprotección en condiciones ácidas usando HCl en 1,4-dioxano.

Con relación a los procedimientos generales anteriores, se entenderá fácilmente por los expertos en la técnica que cuando están presentes los grupos protectores, serán en general intercambiables con otros grupos protectores de una naturaleza similar, por ejemplo, cuando se describe una amina como estando protegida con un grupo terc-butoxicarbonilo, se puede intercambiar fácilmente con un grupo protector de amina adecuado. Los grupos protectores adecuados se describen en 'Protective Groups in Organic Synthesis' por T. Greene y P. Wuts (edición 3ª, 1999, John Wiley and Sons).

La presente invención también se refiere a compuestos intermedios novedosos como se ha definido anteriormente, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos todos los solvatos y complejos de las sales de los mismos como se ha definido en el presente documento anteriormente para los derivados de piridina de fórmula (I). la invención incluye todos los polimorfos de

las especies anteriormente mencionados y sus hábitos cristalinos.

Cuando se preparan los derivados de pìridina de fórmula (I) de acuerdo con la invención, está abierto a los expertos en la técnica seleccionar de manera rutinaria el mejor orden de las etapas con las que sintetizar los intermedios, y elegir la forma de los compuestos intermedios que proporciona la mejor combinación de las características para este propósito. Tales características incluyen punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y con la facilidad resultante de que el producto se puede purificar tras aislamiento. Los expertos en la técnica pueden acometer las etapas sintéticas descritas anteriormente en cualquier orden adecuado con el fin de llegar a los compuestos de fórmula (I).

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos representativos.

Espectros de ^{1}H Resonancia Magnética Nuclear (RMN) serán en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón campo abajo respecto de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los máximos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplote; a, ancho. Los espectros de masa (EM) se registraron o bien ionización por electropulverización (IEP) o ioinización química a persión atmosférica (IQPA). Se han usado las siguientes abreviaturas y fórmulas químicas para los disolventes comunes: $CDCl_3$, deuterocloroformo; D_6-DMSO, deuterodimetilsulfóxido; CD_3OD, deuterometanol; THF, tetrahidrofurano. EMCL indica espectrometría de masas de cromatografía líquida (R_t = tiempo de retención). Cuando se proporcionan relaciones de disolventes, las relaciones están en volumen.

Ciertos compuestos de los ejemplos y preparaciones se purificaron usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución Preparativa Automática (HPLC). Las condiciones de HPLC de fase Inversa eran sobre sistemas FractionLynx. Las muestras se remitieron disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y los resultados de un análisis previo, la purificación se realizó o bien en condiciones ácidas o condiciones básicas a temperatura ambiente. Los ensayos ácidos se llevaron a cabo sobre una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 50 mm, 5 µm), los ensayos básicos se llevaron a cabo sobre una Xterra Prep MS C18 (19 x 50 mm, 5 µm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 18 ml/min con fase móvil A: agua + 0,1% de modificador (v/v) y B: acetonitrilo + 0,1% de modificador (v/v). Para los ensayos ácidos el modificador era ácido fórmico, para el ensayo básico el modificador era dietilamina. Una bomba Waters 2525 binaria LC proporcionó una fase móvil con una composición de 5% de B durante 1 minuto después desvarió desde 5% a 98% de B durante 6 minutos seguido de 2 minutos retención a 98% de B.

La detección se logró usando un detector de absorbancia de longitud de onda dual Waters 2487 fijado a 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masa MUX de 4 vías Waters ZQ 2000 en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30ºC con suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El Waters ZQ MS se sintonizó con los siguientes parámetros:

ES + tensión de cono: 30 v capilar: 3,20 kv

ES - tensión de cono: -30 v capilar: -3,00 kv

Gas de desolvatación: 600 l/hr

Temperatura de la fuente: 120ºC

Intervalo de barrido 150 - 900 Da

La recogida de las fracciones se activó tanto por EM como ELSD.

El análisis de control de calidad se realizó usando un procedimiento de EMCL ortogonal al procedimiento preparativo. Los ensayos ácidos se llevaron a cabo sobre una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), los ensayos básicos se llevaron a cabo sobre una Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 1,5 ml/min con fase móvil A: agua + 0,1% de modificador (v/v) y B: acetonitrilo + 0,1% de modificador (v/v). Para los ensayos ácidos el modificador era ácido fórmico, para el ensayo básico el modificador era dietilamina. Una bomba Waters 1525 binaria LC desarrolló una elución de gradiente de 5% a 95% de B durante 3 minutos seguido de 1 minuto de retención a 95% de B. La detección se logró usando un detector Waters MUX UV 2488 fijado a 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masa MUX de 4 vías Waters ZQ 2000 en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30ºC con suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El Waters ZQ MS se sintonizó con los siguientes parámetros:

ES + tensión de cono: 25 v capilar: 3,30 kv

ES - tensión de cono: -30 v capilar: -2,50 kv

Gas de desolvatación: 800 l/hr

Temperatura de la fuente: 150ºC

Intervalo de barrido 160 - 900 Da

Salvo que se indique de otra manera, las condiciones de EMCL se desarrollaron de acuerdo con el gradiente de EMCL de 6 minutos.

Gradiente de EM-CL de 6 minutos y condiciones de los instrumentos:

Desarrollo ácido:

A: 0,1 % de ácido fórmico en agua.

B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo.

Columna: C18 fase Phenomenex Gemini 50 x 4,6 mm con 5 micrones de tamaño de partícula

Gradiente: 95 - 5% de A durante 3 minutos, retención 1 minuto, 1 ml/min

UV: 210 nm - 450 nm DAD

Temperatura: 50ºC

Gradiente de EM-CL de 2 minutos y condiciones de los instrumentos:

Desarrollo ácido:

A: 0,1 %de ácido fórmico en agua.

B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo.

Columna: C18 fase Fortis Pace 20 x 2,1 mm con 3 micrones de tamaño de partícula

Gradiente: 70 - 2% de A durante 1,8 minutos, retención 0,2 minuto, 1,8 ml/min

UV: 210 nm - 450 nm DAD

Temperatura: 75ºC

Gradiente de EM-CL de procedimiento de 30 minutos C18 y condiciones de los instrumentos:

A: 0,1 % de ácido fórmico en H2O.

B: 0,1 % de ácido fórmico en MeCN.

Columna Phenomenex : C18 fase Gemini 150 x 4,6 mm con 5 micrones de tamaño de partícula

Gradiente: 98 - 2% de A durante 18 minutos, retención 2 minutos, 1

ml/min

UV: 210 nm - 450 nm DAD

Temperatura: 50ºC

Gradiente de EM-CL de procedimiento de 30 minutos Fenil Hexilo y condiciones de los instrumentos:

A: acetato de amonio 10 mM en H2O.

B: acetato de amonio 10 mM en MeOH.

Columna Phenomenex Fenil Hexilo 150 x 4,6 mm con 5 micrones de tamaño de partícula

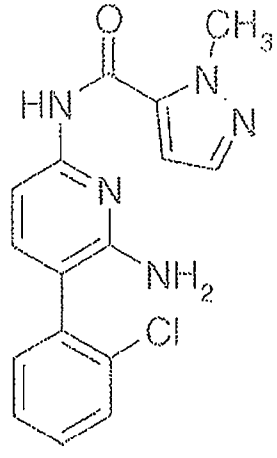
Gradiente: 98 - 2% de A durante 18 minutos, retención 2 minutos, 1 ml/min

UV: 210 nm - 450 nm DAD

Temperatura: 50ºC

Ejemplo 1

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



PROCEDIMIENTO A

Se añadió cloruro de oxalilo (0,453 g, 3,57 mmol) a una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,150 g, 1,19 mmol) en diclorometano (7 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo se disolvió en CH_3CN para conseguir una solución 1 M. Se añadieron 0,260 ml de la solución 1 M de cloruro de ácido (0,260 mmol) en CH_3CN a una solución enfriada de 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (preparación 5, 0,055 g, 0,250 mmol) y lutidina (0,035 ml, 0,300 mmol) en CH_3CN (2 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadieron 0,130 ml del cloruro de ácido en CH_3CN (0,130 mmol) y 0,017 ml de lutidina (0,15 mmol) a la reacción, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales antes de la concentración a vacío. El residuo se recogió en 60 ml de acetato de etilo y se lavó con 20 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ antes de secar sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío produciendo un aceite de color dorado. El residuo se disolvió en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó usando HPLC preparativa.

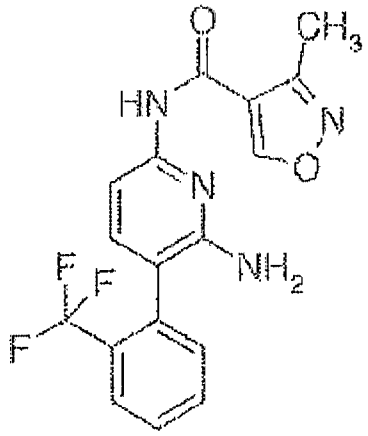
EMCL Rt = 3,03 min

EM m/z 328 $[MH]^+$

^1H RMN (d_6-DMSO): 4,08 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,31 - 7,44 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,54 (m, 1H)

Ejemplo 2

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida



PROCEDIMIENTO B

Se combinó N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15, 0,040 g, 0,12 mmol) con ácido 2-(trifluorometil)fenilbórico (0,044 g, 0,232 mmol) y carbonato de cesio (0,038 g, 0,116 mmol) y se suspendió en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó a 80°C en un vial pequeño, sellado, de reacción (Reacti-vial ™), después se añadió paladio tetraquis(trifenilfosfina) (0,017 g, 0,0087 mmol). La reacción se calentó durante 4 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de Na_2CO_3 antes de filtrar a través de un cartucho de separación de fases y concentración a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa produciendo el compuesto del título.

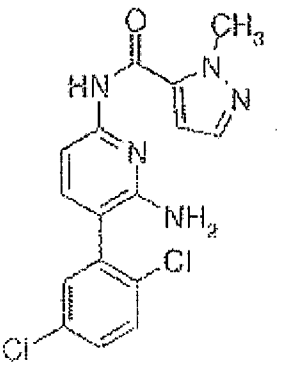
EMCL Rt = 3,54 min

EM m/z 363 $[MH]^+$

302

Ejemplo 3

N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



PROCEDIMIENTO C

Se añadió cloruro de oxalilo (4,53 g, 35,7 mmol) a una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (3,00 g, 23,8 mmol) en diclorometano (150 ml). Se añadieron cinco gotas de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró a vacío hasta la mitad del volumen de diclorometano. Se añadieron 0,825 ml de solución de cloruro de ácido en diclorometano a una solución enfriada de la 3-(2,5-dicloro)-piridina-2,6-diamina (preparación 7, 0,376 g, 1,485 mmol) en piridina anhidra (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a vacío, después se repartió entre $NaHCO_3$ (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se lavó el diclorometano con una solución saturada de salmuera (20 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50:50 de acetato de etilo:heptano produciendo el compuesto del título (0,146 g, 27% de rendimiento).

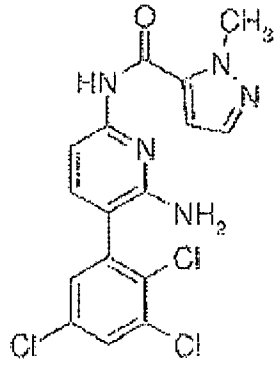
EMCL Rt = 3,37 min

EM m/z 362 $[MH]^+$

^1H RMN ($CDCl_3$): 4,26 (s, 3H), 4,32 (s a, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 5H), 7,72 (d, 1 H), 8,13 (s a, 1H).

Ejemplo 4

N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



PROCEDIMIENTO D

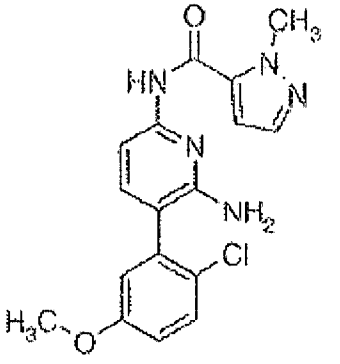
Se añadió cloruro de oxalilo (0,088 g, 0,693 mmol) a una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,066 g, 0,523 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y a esto se añadió diisopropiletilamina (0,0956 g, 0,693 mmol) y 4-pirrolidilpiridina (0,005 g, 0,035 mmol). La solución se enfrió en un baño de

hielo / acetona y se añadió por partes durante 1 minuto 3-(2,3,5-triclorofenil)piridina-2,6-diamina (preparación 6, 0,100 g, 0,347 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La eracción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y después agua (10 ml) antes de secar sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío produciendo una goma de color marrón. El residuo se purificó mediante trituración con pentano produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 4,09 (s, 3H), 5,60 (s a, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,30 (s a, 1H)

Ejemplo 5

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



A una solución de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (5,28 g, 41,9 mmol) en diclorometano (55 ml) se añadió cloruro de oxalilo (9,14 ml, 104,8 mmol) seguido de tres gotas de dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentración a vacío. El

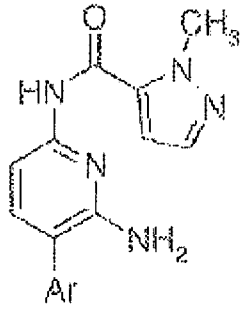
residuo se disolvió en acetonitrilo (42 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada de 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (preparación 1, 9,5 g, 38 mmol) y lutidina (6,6 ml, 57,1 mmol) en acetonitrilo (650 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas en nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (300 ml) y se concentró hasta un volumen menor a vacío. Se lavó el residuo acuoso con diclorometano (2 x 300 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:4 proporcionando un sólido. Esto se volvió a cristalizar en tolueno (100 ml) produciendo 6,7 del compuesto del título.

EMCL Rt = 1,88 min

EM m/z 358 $[MH]^+$

^1H RMN (d_6-DMSO): 3,75 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,3 (s a, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 10,3 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A, B y D, como se ha descrito para los ejemplos 1, 2 y 4 anteriores. Salvo que

se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

5

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
6 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,23 min EM m/z 346 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 3) y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. Se

			agitó durante 18 horas. Además se añadieron 0,24 equivalentes de cloruro de ácido. Se agitó durante 4 horas.
7 N-[6-Amino-5- (2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,3- dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,39 min EM m/z 391 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 3,79 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,47 (s a, 2H), 6,89 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 3H),	Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 8) y 1,6 equivalentes de lutidina y 1,3 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-

		7,38 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).	carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 75:25 de acetato de etilo:heptano. Después el resto se purificó mediante HPLC preparativa.
8 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	^{1}H RMN (d_6-DMSO): 3,91 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,43 (s a, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,25 (s, 3H), 7,28	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 4) y 1,3 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de

		(d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).	cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. Agitado durante 72 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 15:85 a 50:50 de acetato de etilo:heptano.
9 N-[6-Amino-5-(2,3-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,3- diclorofenilo	EM m/z 362 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 4,1 (s, 3H), 5,4 (s a, 2H), 7,2 (d,	Procedimiento D, que usa 3-(2,3-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 14) y Purificado

		1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (d,d, 1H), 10,3 (s a, 1H).	mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 50:50 de acetato de etilo:heptano.
10 N-[6-Amino-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-4-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,13 min EM m/z 346 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-cloro-4-fluorofenil bórico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina).

			Agitado durante 5 horas.
11 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,59 min EM m/z 378 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-(trifluorometoxi) fenil bórico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
12 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-	5-fluoro-2-(trifluorometil) fenilo	EMCL Rt = 3,36 min EM m/z 380 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-

carboxamida			1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil) fenil bórico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
13 N-[6-Amino-5-(2-cloro-3-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-3-fluorofenilo	^{1}H RMN (d_6-DMSO): 4,06 (s, 3H), 5,46 (s a, 2H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,36 -	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-cloro-3-

		7,47 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 10,31 (s a, 1H).	fluorofenil bórico y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas. Purificado mediante trituración con diclorometano
14 N-{6-Amino-5-[2-trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluorometil) fenilo	EMCL Rt = 3,29 min EM m/z 362 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16), ácido 2-trifluorometil) fenil bórico y 0,074 equivalentes de

			paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
15 N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,4-diclorofenilo	^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,26 (s, 3H), 4,6 (s a, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 8,01 (s a, 1H). EMCL Rt = 3,03 min EM m/z 362 $[MH]^+$	Procedimiento, que usa A3-(2,4-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 10), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,3 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de

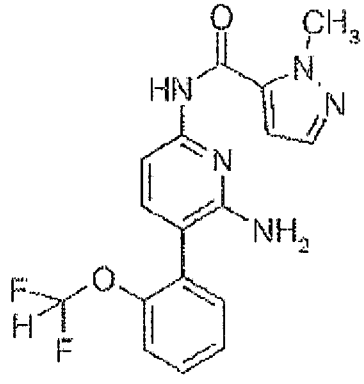
			gel de sílice, eluyendo con 95:5 de diclorometano: metanol. Después el resto se purificó mediante HPLC preparativa
16 N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	5-cloro-2-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,60 min EM m/z 412 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[5-cloro-2-(trifluorometoxi) fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 12), 1,7 equivalentes de lutidina y 1,3 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-

			carboxílico.
17 N-{6-Amino-5-[2-fluoro-5-trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-fluoro-5-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,45 min EM m/z 396 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi) fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 13), 1,8 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.
18 N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,52 min EM m/z 412 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi) fenil] piridina-2,6-diamina

			(Preparación 11), 3,0 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Ejemplo 19

N-{6-Amino-5-[2-(difluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



PROCEDIMIENTO E

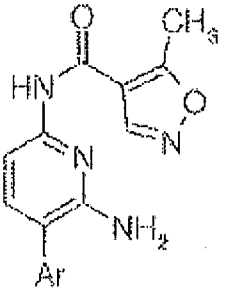
A una suspensión de N-(6-amino-5- yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-

carboxamida (Preparación 16, 0,075 g, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1 ml) se añadió carbonato de cesio (0,071 g, 0,218 mmol), 2-[2-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Preparación 30, 0,117 g, 0,436 mmol) y paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,0252 g, 0,0218 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, después se selló y se calentó en un microondas Biotage durante 5 minutos a 120 °C. Después la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ antes de secar sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa produciendo el compuesto del título.

.EMCL Rt = 2,99 min

EM m/z 360 $[MH]^+$

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A, C y D, como se ha descrito para los ejemplos 1, 3 y 4 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

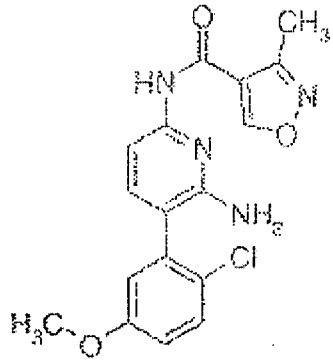
Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
20 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	2- clorofenilo	EMCL Rt = 3,26 min EM m/z 329 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico.
21 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 2,80 min EM m/z 363 $[MH]^+$	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 7) y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5- metilisoxazol-4-carboxílico. La reacción se calentó en un pequeño vial de reacción sellado (Reacti-vial ™) a 60 60ºC. Purificado

			mediante HPLC preparativa.
22 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-5-metilisoxazol-4-carboxamida	2,3,5-triclorofenilo	^{1}H RMN (d_6-DMSO): 2,69 (s, 3H), 5,57 (s a, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 10,31 (s a, 1H).	Procedimiento D, que usa cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico. Purificado mediante cristalización en acetato de etilo.
23 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-5-metilisoxazol- 4-carboxamida	2-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,28 min EM m/z 379 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2) 1,32 equivalentes de lutidina y 1,10 equivalentes de

			cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico.

Ejemplo 24

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida



A una suspensión de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (2,73 g, 21,48 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,62 ml, 30,1 mmol) seguido de 2 gotas de dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentración a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano, se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se añadió gota a gota a una solución enfriada de 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (preparación 1, 5,2 g, 20,82 mmol) y lutidina (3,15 ml, 27,1 mmol) en acetonitrilo (150 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos en

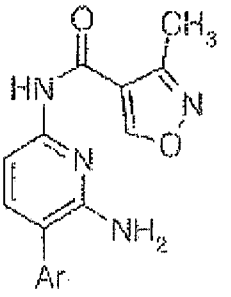
nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), se extrajo en acetato de etilo (200 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano 1:2 proporcionando un sólido de color amarillo pálido. Esto se trituró con t-butilmetiléter, se filtró y se volvió a cristalizar en acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

EMCL Rt = 2,92 min

EM m/z 359 $[MH]^+$

^1H RMN (d_6-DMSO): 2,4 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,3 (s a, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,4 - 7,45 (m, 2H), 9,55 (s, 1H), 10,4 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos de la fórmula general:



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A, B y D, como se ha descrito para los ejemplos 1, 2 y 4 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han

descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
25 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,37 min EM m/z 363 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
26 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 2,59 min EM m/z 329 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,60 (s, 3H), 4,28 (s a, 2H), 7,32 - 7,43 (m,	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5), y cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico. Agitado durante 72 horas. Purificado mediante

		4H), 7,51 (m,1H) 7,67 (d, 1H), 7,84 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H)	cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 70:30 de acetato de etilo:heptano
27 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	EMCL Rt = 2,91 min EM m/z 393 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 2,47 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 9,54 (s, 1H), 10,40 (s,	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 4), 1,3 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico. Agitado durante 72 horas. Residuo purificado por trituración con diclorometano

		1H).	
28 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2,3,5-triclorofenilo	^{1}H RMN (d_6-DMSO): 2,42 (s, 3H), 5,55 (s a, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H).	Procedimiento D, que usa cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico. Purificado mediante HPLC preparativa
29 N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,50 min EM m/z 393 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 8), 1,6 equivalentes de lutidina y 1,5

carboxamida			equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
30 N-[6-Amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo	EMCL Rt = 3,52 min EM m/z 387 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il) bórico (Preparación 29) y 0,074 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina).
31 N-[6-Amino-5-(3,5-diclorofenil)-piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	3,5-diclorofenilo	EM m/z 363 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 2,4 (s, 3H), 5,6 (s a, 2H), 7,4 (m, 4H),	Procedimiento D, que usa 3-(3,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 9) y 2 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir del ácido 3-metilisoxazol-4-

		7,5 (m, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,4 (s a, 1H).	carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 50:50 de acetato de etilo:heptano
32 N-{6-Amino-5-[5-cloro-2(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	5-cloro2-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,70 min EM m/z 413 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[5- cloro-2-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 12) 1,7 equivalentes de lutidina y 1,10 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
33 N-[6-Amino-5-(2-flurofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,09 min EM m/z 313 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 2-fluorofenil bórico y 0,1

			equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 6 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo
34 N-[6-Amino-5-(2,5-diflurofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2,5-difluorofenilo	EMCL Rt = 3,29 min EM m/z 331 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 2,5-difluorofenil bórico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 6 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo
35 N-[6-Amino-5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-	2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo	EMCL Rt = 2,84 min EM m/z 353 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-

il)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida			carboxamida (Preparación 15), ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il bórico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 6 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo
36 N-{6-Amino-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-fluoro-5-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,61 min EM m/z 397 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 13) 1,8 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
37 N-{6-Amino-5-[2-	2-cloro-5-(trifluorometoxi)	EMCL Rt = 3,70 min	Procedimiento A, que usa 3-[2-cloro-5-

cloro-5-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	fenilo	EM m/z 413 $[M]^+$	(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 11) 3,0 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
38 N-{6-Amino-5-[2-(difluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-(difluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,11 min EM m/z 359 $[MH]^-$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), 2-[2-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (Preparación 30) y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 1 hora. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo.

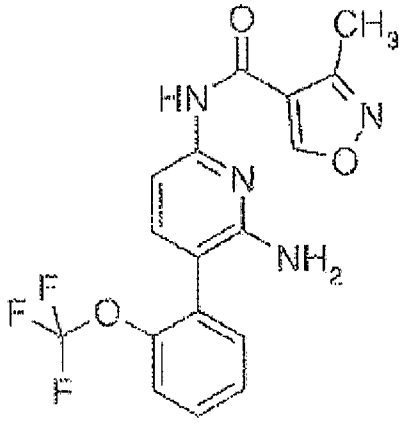
39 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil) fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	5-fluoro-2-(trifluorometil) fenilo	EMCL Rt = 3,54 min EM m/z 381 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil) fenil bórico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 3 horas. Reacción realizada en un matraz de fondo redondo.
40 N-[6-Amino-5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	4-fluorofenilo	EMCL Rt = 2,88 min EM m/z 313 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 4-fluorofenil bórico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a 60ºC durante

			2 horas.
41 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil) piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,30 min EM m/z 347 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), ácido 2-cloro-5-fluorofenil bórico y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a 60ºC durante 2 horas.
42 N-[6-Amino-5-[2-(difluorometil) fenil]piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida	2-(difluorometil) fenilo	EMCL Rt = 2,80 min EM m/z 345 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15), 3 equivalentes de 2-[2-(difluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (Preparación 31) y 0,08 equivalentes de paladio

			tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a 80ºC durante 3 horas. Purificado mediante cromatografía en columna eluyendo con 70:30 de acetato de tilo : heptano.

Ejemplo 43

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida



(a) Se añadió cloruro de oxalilo (1,46 g, 11,5 mmol) a una suspensión de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (0,50 g, 3,93 mmol) en diclorometano (30 ml). Se añadieron 2 gota de dimetilformamida y la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo se disolvió

en CH_3CN para conseguir una solución 1 M. Se añadieron 2,5 ml de la solución 1 M de cloruro de ácido (2,50 mmol) en CH_3CN a una solución enfriada de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-piridina-2,6-diamina (preparación 2, 0,050 g, 1,86 mmol) y lutidina (0,33 ml, 2,97 mmol) en CH_3CN (2 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas antes de concentrar a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ antes de concentrar a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15 : 85 a 50 : 50 de acetato de etilo : heptano produciendo el compuesto del título (0,565 g, 80% de rendimiento).

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 2,42 (s, 3H), 5,34 (s a, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 5H), 9,55 (s, 1H), 10,44 (s a, 1H)

EMCL Rt = 3,10 min

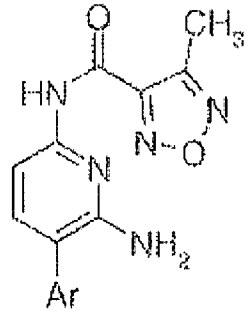
EM m/z 379 $[MH]^+$

b) N-{6-Amino-5-[2-((trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se añadió cloruro de tionilo (2,4 g, 1,47 ml, 20 mmol) a una suspensión de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (2,58 g, 20 mmol) en acetato de isopropilo (26 ml) y la reacción se calentó hasta 70ºC durante 5 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 11/12 de esta solución de3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2, 4,56 g, 16,9 mmol) y 2,6-lutidina (3,98 g, 4,3 ml, 37,2 mmol) en acetato de isopropilo (23 ml). La eracción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos guante el que se formó una suspensión provocada por la cristalización de

clorhidrato de lutidina. Se añadió ácido cítrico al 20% (46 ml), la mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos antes de la separación. La fase orgánica se lavó con con solución saturada de bicarbonato de sodio (46 ml), agua (46 ml) y después se redujo en un volumen de 16 ml. Después se añadió tolueno (2 x 46 ml) y se redujo el volumen otra vez hasta 20 ml. El sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno (10 ml) y se secó produciendo el compuesto del título con un 46% de rendimiento. El sólido de color blanco (2,1 g) se suspendió en tolueno (10 ml, 5 ml/g) y se calentó a reflujo formando una solución. La solución resultante se enfrió hasta 0°C y se granuló durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con tolueno (6 ml, 3 ml/g) y se secó durante toda una noche produciendo 1,8 g de material cristalino.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A o C, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 3 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
44 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,39 min EM m/z 364 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,68 (s, 3H), 4,42 (s a, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 8,96 (s a, 1H).	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cloruro de ácido preparado usando cloruro de tionilo puro a 50ºC durante 16 horas
45 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,52 min EM m/z 360 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro

			de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cloruro de ácido preparado usando cloruro de tionilo puro a 50ºC durante 16 horas
46 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,47 min EM m/z 330 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Además se añadieron 0,4 equivalentes de cloruro de ácido y 0,5 equivalentes de lutidina y se agitaron durante 4 horas. Además se añadieron 0,2 equivalentes de cloruro

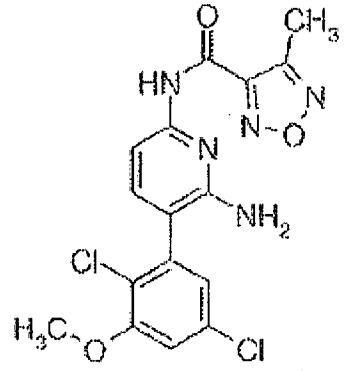
			de ácido y 0,3 equivalentes de lutidina y se agitaron durante 20 horas.
47 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,61 min EM m/z 346 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 3), y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Se añadieron además 0,7 equivalentes de cloruro de ácido y se agitaron durante 4 horas adicionales. Se añadieron además 0,6 equivalentes de lutidina y 0,6 equivalentes de cloruro de ácido y se agitaron durante 18

			horas.
48 N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,23 min EM m/z 394 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 2,51 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 10,83 (s a, 1H)	Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 8), y 1,6 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Cristalizado a partir de diclorometano
49 N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2,4-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,41 min EM m/z 364 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$):	Procedimiento C, que usa 3-(2,4-diclorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 10), y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a

		2,68 (s, 3H), 4,39 (s a, 2H), 7,26 - 7,54 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,95 (s a, 1H)	partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico. Agitado durante 27 horas. Purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa.
50 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,62 min EM m/z 380 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 1,32 equivalentes de lutidina y 1,25 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico.

Ejemplo 51

N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida



Se agitó ácido 4-metil-1,2,5-oaxdiazol-3-carboxílico (0,3 g, 2,34 mmol) en cloruro de tionilo (10 ml) a 50ºC durante 18 horas. Se añadieron además 3 ml de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida y la reacción se agitó durante 1,5 horas a 50ºC. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo (0,134 g, 0,915 mmol) se disolvió en CH_3CN (1,83 ml) y se añadió a una solución de 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 4, 0,200 g, 0,704 mmol) en piridina anhidra (10 ml). La reacción se calentó a 60ºC durante 24 horas. Se añadieron 0,88 equivalentes adicionales de CH_3CN (0,091 g, en 1,2 ml) y la reacción se agitó durante 24 horas adicionales a 60ºC. La reacción se repartió entre diclorometano y solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ antes de secar sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5 : 95 a 30 : 70 de acetato de etilo : heptano produciendo el compuesto del título (0,050 g, 18% de

rendimiento).

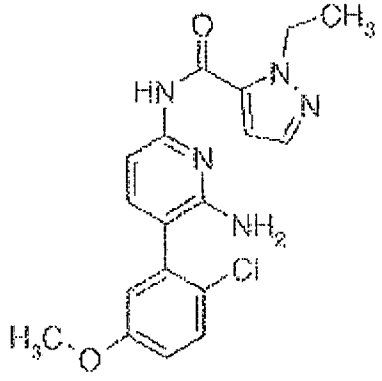
^{1}H RMN (d_6-DMSO): 2,51 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,62 (s a, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 10,65 (s a, 1H)

EMCL Rt = 3,51 min

EM m/z 394 $[MH]^+$

Ejemplo 52

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida



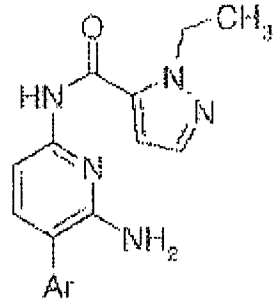
A una solución enfriada por hielo de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,140 g, 1 mmol) en diclorometano (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,262 ml, 3 ml) seguido de 1 gota de dimetilformamida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la concentración a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con diclorometano, se disolvió en acetonitrilo (4 ml) y se añadieron 2 ml gota a gota a una solución enfriada de 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina

(Preparación 1, 0,100 g, 0,4 mmol) y lutidina (0,070 ml, 0,6 mmol) en acetonitrilo (4 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó en nitrógeno durante 72 horas. La reacción se concentró a vacío y se repartió entre diclorometano (10 ml) y agua (10 ml). Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1 : 3 a 3 : 1 de acetato de etilo : heptano produciendo 30 mg de un sólido de color blanco como el compuesto deseado.

EM m/z 372 $[MH]^+$

^1H RMN ($CDCl_3$): 1,48 (t,3H), 3,81 (s, 3H), 4,35 (s a,2H), 4,65 (c, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,41 (m. 2H), 7,52 (s, 1H), 7,70(d, 1H), 8,14 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y B, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 2 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	Ar	Datos	Información de la preparación
53 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,22 min EM m/z 340 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1,05 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
54 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,38 min EM m/z 360 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il)-piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
55 N-[6-Amino-5-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-2-il]-1-	2-cloro-4-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,35 min EM m/z	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-

etil-1H-pirazol-5-carboxamida		360 $[MH]^+$	1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2-cloro-4-fluorofenil bórico y 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
56 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,58 min EM m/z 376 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2,5-diclorofenil bórico, 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.

57 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil] piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	5-fluoro-2-(trifluorometil) fenilo	EMCL Rt = 3,45 min EM m/z 394 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil bórico, 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
58 N-[6-Amino-5-(2- cloro-3-fluorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-3-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,40 min EM m/z 360 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2-fluoro-3-fluorofenil bórico, 1,05 equivalentes de

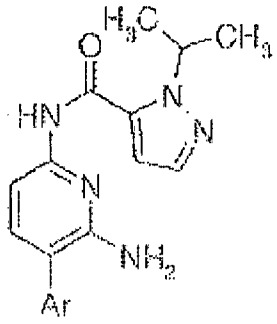
			carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
59 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil] piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluoro metoxi) fenilo	EMCL Rt = 3,44 min EM m/z 392 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 17), ácido 2-(trifluorometoxi)fenil bórico, 1,05 equivalentes de carbonato de cesio y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
60 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometil)fenil] piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluoro metil) fenilo	EMCL Rt = 3,51 min EM m/z 376 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida

			(Preparación 17), ácido 2-(trifluorometil)fenil bórico y 0,077 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 5 horas.
61 N-[6-Amino-5-[2,3-dicloro-5-metoxifenil) piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,58 min EM m/z 406 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 8), 1,6 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico. Cloruro de ácido preparado usando cloruro de tionilo puro a 80°C durante 4 horas.
62 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,50 min EM m/z	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2,6-

piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida		406 [MH] $^+$	diamina (Preparación 4), 1,6 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
63 N-{6-Amino-5-[5- cloro-2-(trifluorometoxi)fenil] piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	5-cloro-2-(trifluoro metoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,83 min EM m/z 426 [MH] $^+$	Procedimiento A, que usa 3-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 12), 1,7 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
64 N-{6-Amino-5-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil] piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-fluoro-5-(trifluoro metoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,59 min EM m/z 410 [MH] $^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 13), 1,8 equivalentes de lutidina

			y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.
65 N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil] piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-(trifluoro metoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,74 min EM m/z 426 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 11), 3,0 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

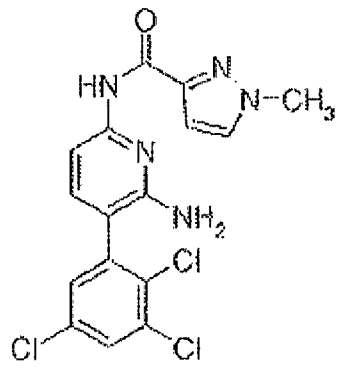
Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
66 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,62 min EM m/z 356 $[MH]^+$	Usando 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1 equivalente de lutidina y 0,6 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico. Agitado durante 18

			horas. Además se añadieron 0,4 equivalentes de cloruro de ácido. Se agitaron durante 18 horas.
67 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,58 min EM m/z 374 $[MH]^+$	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3) y 1,07 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5- carboxílico.
68 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	2-(trifluoro metoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,59 min EM m/z 406 $[MH]^+$	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 1,32 equivalentes de lutidina y 1,10 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico.
69	2-cloro-5-	EMCL Rt =	Usando 3-[2-cloro-5-

N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida	(trifluoro metoxi)fenilo	3,91 min EM m/z 440 $[MH]^+$	(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 11), 3,0 equivalentes de lutidina y 2,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 40:60 de acetato de etilo:heptano, seguido de HPLC preparativa.

Ejemplo 70

N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

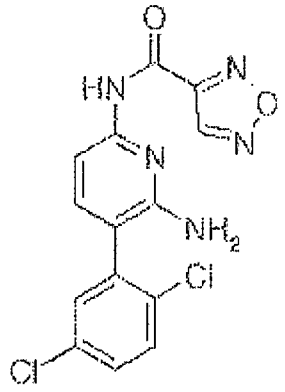


Se preparó N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida mediante un procedimiento análogo al procedimiento D, como se ha descrito para el ejemplo 4 anteriormente, usando cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H- pirazol-3-carboxílico. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 60:40 de acetato de etilo:ciclohexano.

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 3,95 (s, 3H), 5,73 (s, 1H), 5,78 (s a, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 9,02 (s a, 1H)

Ejemplo 71

N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida

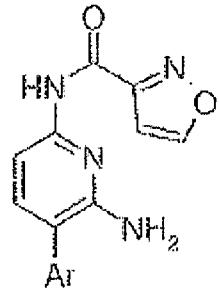


Se preparó N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida mediante un procedimiento análogo al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anteriormente, usando 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 1 equivalente de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir del ácido 1,2,5-oxadiazol-3-carboxílico.

EMCL Rt = 3,24 min

EM m/z 350 $[MH]^+$

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



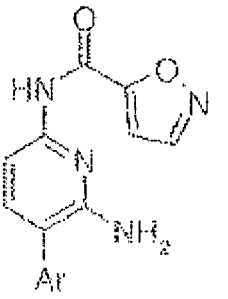
se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

5

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
72 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-isoxazol-3-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,36 min EM m/z 349 $[MH]^+$	Usando 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico.
73 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-3-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 2,69 min EM m/z 345 $[MH]^+$	Usando 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-

			3-carboxílico.
74 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-3-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,41 min EM m/z 315 $[MH]^+$	Usando 3-(2-clorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico. Agitado durante 18 horas. Además se añadieron 0,5 equivalentes de lutidina y 0,4 equivalentes de cloruro de ácido y se agitó durante 4 horas. Además se añadieron 0,34 equivalentes de lutidina y 0,19 equivalentes de cloruro de ácido y se agitó durante 20 horas.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



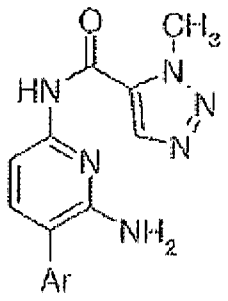
se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y D, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 4 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
75 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,24 min EM m/z 349 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-5-carboxílico.

76 N-[6-Amino-5-(2- cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EM m/z 345 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,74 (s, 3H), 4,33 (s a, 2H), 6,78 - 6,84 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,32 - 7,34 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H)	Procedimiento A, que usa 3-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 2 equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano, seguido de HPLC preparativa.
77 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,08 min EM m/z 315 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), y cloruro de ácido preparado a partir de ácido isoxazol-3-

			carboxílico. Agitado durante 18 horas. Además se añadieron 0,4 equivalentes de lutidina y 0,37 equivalentes de cloruro de ácido y se agitaron durante 18 horas.
78 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-isoxazol-5-carboxamida	2,3,5-triclorofenilo	EM m/z 383 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 5,67 (s a, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 10,66 (s a, 1H)	Procedimiento D, que usa cloruro de ácido y preparado a partir de ácido isoxazol-3-carboxílico. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 20:80 a 60:40 de acetato de etilo:ciclohexano.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y C, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 3 anteriores, usando cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (Preparación 34). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
79 N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,4-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,46 min EM m/z 725 $[M_2H]^+$	Procedimiento A, que usa 3-(2,4-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 10), 2 equivalentes de lutidina y 2 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado, durante 18 horas a 50ºC, después

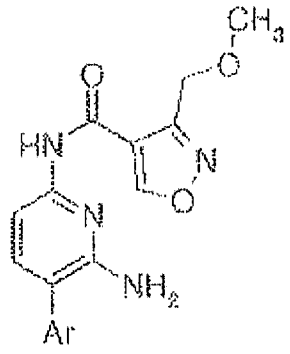
			calentado a reflujo durante 2 horas
80 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5- carboxamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 3,27 min EM m/z 363 $[MH]^+$	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado, a 60ºC durante 1 hora. Purificado por HPLC preparativa
81 N-[6-Amino-5-(2,3 – dicloro.-5-metoxifenil) priridin-2-il]-1metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,46 min EM m/z 785 $[M_2H]^+$	Procedimiento C, que usa 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 8), y 2 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado a 60ºC durante 1,5 horas. Purificado mediante HPLC preparativa.
82 N-[6-Amino-5-(2-	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,02 min	Procedimiento C, que usa 3-(2-

clorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida		EM m/z 329 $[MH]^+$	clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60ºC durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.
83 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,15 min EM m/z 359 $[MH]^+$	Procedimiento C, que usa 3-(2-cloro-5-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 1) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60ºC durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.
84 N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,3,5-triclorofenilo	EMCL Rt = 3,62 min EM m/z 397 $[MH]^+$	Procedimiento C, que usa 3-(2,3,5-triclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 6) y 1 equivalente de cloruro de ácido.

			Agitado a 60ºC durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.
85 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,44 min EM m/z 379 $[MH]^+$	Procedimiento C, que usa 3-[2-(trifluorometoxi)fenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 2) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60ºC durante 1 hora. Purificado mediante HPLC preparativa.
86 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,17 min EM m/z 345 $[MH]^+$	Procedimiento C, que usa 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60ºC durante 1 hora. Además 1 equivalente de cloruro de ácido y agitado a

			60ºC durante 1 hora adicional. Purificado mediante HPLC preparativa.
87 N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxamida	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	EMCL Rt = 2,02 min EM m/z 393 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,73 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 6,04 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,53 (s a, 3H)	Procedimiento C, que usa 3-(2,5-dicloro- 3-metoxifenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 4) y 1 equivalente de cloruro de ácido. Agitado a 60ºC durante 1 hora. Además 1 equivalente de cloruro de ácido y agitado a 60ºC durante 1 hora adicional. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 100:0 a 0:100 de pentano:acetato de etilo.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior, usando cloruro de ácido preparado a partir de una mezcla del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico (Preparación 37). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

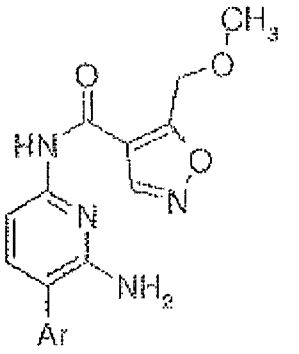
Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
88 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,17 min EM m/z 409 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,66 (s,	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 3,3 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido.

		3H), 4,30 (s a, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,75 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,18 (s a, 1H)	Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 70:30 a 50:50 de heptano:acetato de etilo.
89 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,03 min EM m/z 359 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,66 (s, 3H), 4,29 (s a, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,52 (m,	Usando 3-(2-clorofenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 3,4 equivalentes de lutidina y 1,12 equivalentes de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.

		1H), 7,75 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,17 (s a, 1H)	
90 N-[6-Amino-5-(2- cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,18 min EM m/z 377 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,66 (s, 3H), 4,31 (s a, 2H), 4,83 (s, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 9,07 (s, 1H),	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 3,1 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.

		10,20 (s a, 1H)	

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



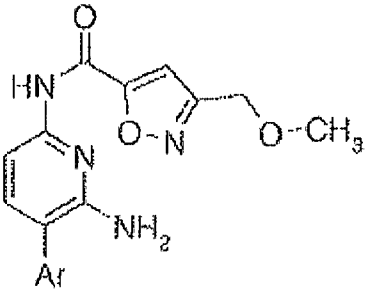
se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior, usando cloruro de ácido preparado a partir del ácido 5-(metoximetil)isoxazol-4- carboxílico (Preparación 41). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
91 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-5-	2-clorofenilo	EMCL Rt = 3,10 min EM m/z	Usando 3-(2-clorofenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1,2

(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida		359 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,67 (s, 3H), 4,29 (s a, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 9,91 (s a, 1H)	equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado durante 18 horas. Además 0,2 equivalentes de cloruro de ácido y se agitó durante 2 horas. Purificado mediante trituración con acetato de etilo.
92 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,53 min EM m/z 377 $[MH]^+$	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 1,2 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado durante 18 horas.

			Además 0,151 equivalentes de cloruro de ácido y agitado durante 18 horas adicionales.
93 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,61 min EM m/z 409 $[MH]^+$	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 1,2 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Agitado durante 18 horas. Además 0,175 equivalentes de cloruro de ácido y agitado durante 18 horas adicionales.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



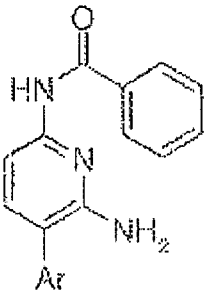
se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito para el ejemplo 1 anterior, usando cloruro de ácido preparado a partir de una mezcla del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico (Preparación 37). Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
94 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,12 min EM m/z 409 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,44 (s, 3H), 4,37 (s a, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,73	Usando 3-[2-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 3,3 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 70:30 a 50:50 de heptano:acetato de etilo.

		(d, 1H), 8,61 (s a, 1H)	
95 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 2,97 min EM m/z 359 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,44 (s, 3H), 4,36 (s a, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,62 (s a, 1H)	Usando 3-(2-clorofenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 3,4 equivalentes de lutidina y 1,12 equivalentes de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.

96 N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxamida	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,05 min EM m/z 377 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,44 (s, 3H), 4,37 (s a, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,63 (s a, 1H)	Usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 3,1 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 65:35 a 55:45 de heptano:acetato de etilo.

Los siguientes ejemplos de la fórmula general

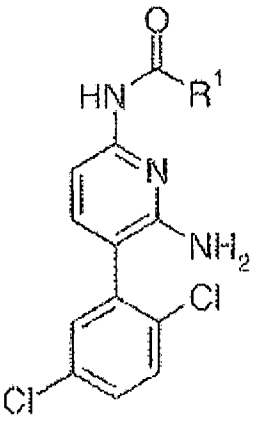


se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimientos A y C, como se ha descrito para los ejemplos 1 y 3 anteriores. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
97 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]benzamida	2,5-diclorofenilo	EMCL Rt = 2,84 min EM m/z 359 $[MH]^+$	Procedimiento A, usando 3-(2,5-diclorofenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 7), 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de benzoílo. Agitado durante 72 horas.

98 N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]benzamida	2- clorofenilo	EMCL Rt = 3,43 min EM m/z 324 $[MH]^+$	Procedimiento C, usando 3-(2-clorofenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 1,2 equivalentes de cloruro de benzoílo. Agitado durante 18 horas. Además 0,3 equivalentes de cloruro de benzoílo se añadieron y se agitaron durante 72 horas adicionales.
99 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}benzamida	2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,35 min EM m/z 374 $[MH]^+$	Procedimiento C, usando 3-[2-(trifluorometoxi) fenil] piridina-2,6-diamina (Preparación 2) y 1,2 equivalentes de cloruro de benzoílo. Agitado durante 18 horas. Purificado mediante HPLC preparativa

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



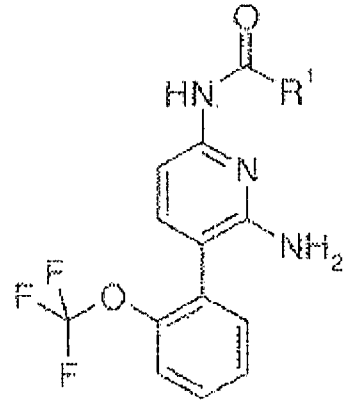
se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 1, usando 3-(2-5-diclorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 7 y el cloruro de ácido apropiado. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
100 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-4-clorobenzamida	4-clorofenilo	EMCL Rt = 3,02 min EM m/z 392 $[MH]^+$	Usando 1 equivalente de cloruro de 4-benzoílo

101 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-2-clorobenzamida	2-clorofenilo	EMCL Rt = 2,78 min EM m/z 392 $[MH]^+$	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de 2-benzoílo. Agitado durante 72 horas
102 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-3-metoxibenzamida	3-metoxifenilo	EMCL Rt = 2,88 min EM m/z 389 $[MH]^+$	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de 3-metoxibenzoílo. Agitado durante 72 horas
103 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida	3,4-dimetoxi fenilo	EMCL Rt = 3,33 min EM m/z 418 $[MH]^+$	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3,4-dimetoxibenzoico. Agitado durante 72 horas
104 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-	3,5 dimetoxi fenilo	EMCL Rt = 3,48 min EM m/z	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de

3,5-dimetoxibenzamida		416 $[MH]^+$	cloruro de 3,5-dimetoxibenzoílo. Agitado durante 72 horas
105 N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-2,4- dimetoxibenzamida	2,4- dimetoxi fenilo	EMCL Rt = 6,34 min EM m/z 418 $[MH]^+$	Usando 1,1 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 2,4-dimetoxibenzoico. Agitado durante 72 horas Purificado mediante HPLC preparativa

Los siguientes ejemplos de la fórmula general

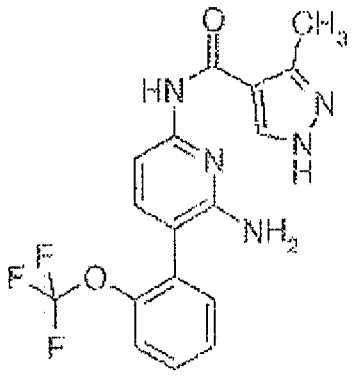


se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento A, como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 1, usando 3- [2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2) y el cloruro de ácido apropiado. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo. Nombre	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
106 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-3-cianobenzamida	3-cianofenilo	EMCL Rt = 3,50 min EM m/z 399 $[MH]^+$	Usando cloruro de 3-cianobenzoílo
107 N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-2-cianobenzamida	2-cianofenilo	EMCL Rt = 3,82 min EM m/z 399 $[MH]^+$	Usando cloruro de 2-cianobenzoílo y agitado durante 72 horas.

Ejemplo 108

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida



Una mezcla de N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metil-1- {[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxamida y N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metil-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4- carboxamida (Preparación 18 como una mezcla de regioisómeros, 0,050 g, 0,1 mmol) se agitó en metanol (1 ml) y agua (0,5 ml). A esto se añadió HCl en 1,4- dioxano (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió 1 ml adicional de HCl en 1,4-dioxano y la reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente antes de concentrar a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío produciendo una goma. La goma se purificó mediante trituración con dietil éter produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,012 g, 32% de rendimiento).

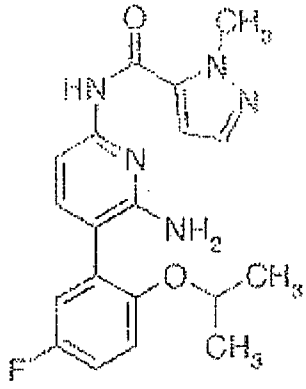
^{1}H RMN (d_4-CD_3OD): 2,6 (s, 3H), 6,7 (d, 1H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 7,8 (d, 2H), 8,3 (s a, 1H)

EMCL Rt = 2,46 min

EM m/z 378 [MH] $^+$

Ejemplo 109

N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



PROCEDIMIENTO F

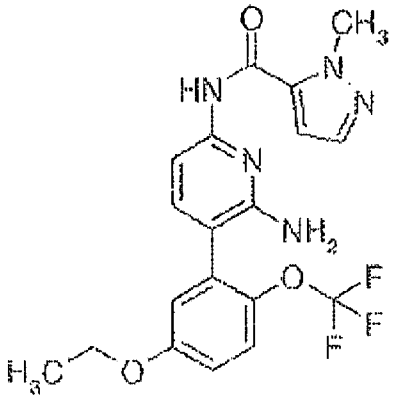
N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16, 0,050 g, 0,15 mmol) se combinó con carbonato de potasio (0,060 g, 0,44 mmol), bromuro de terc-butilamonio (0,047 g, 0,15 mmol) y ácido 5-fluoro-2-isopropoxifenilbórico (0,038 g, 0,19 mmol) en agua (1 ml) y metanol (1 ml). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno antes de la adición de acetato de paladio (0,0007 g, 0,003 mmol). La reacción se selló y se calentó en un microondas Biotage durante 10 minutos a 130ºC. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml), se filtró a través de un cartucho de separación de fase y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa produciendo el compuesto del título

EM m/z 370 [MH] $^+$

^{1}H RMN (d_4-MeOD): 1,18 (d, 6H), 4,17 (s, 3H), 4,41 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,50 - 7,52 (m, 2H).

Ejemplo 110

N-{6-Amino-5-[5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida



PROCEDIMIENTO G

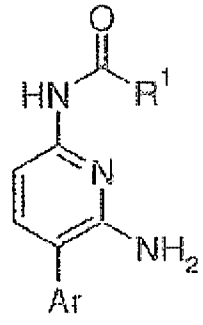
A una suspensión de N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16, 0,050 g, 0,15 mmol) en isopropanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió ácido 5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenilbórico (preparación 86, 0,073 g, 0,292 mmol, carbonato de potasio (0,072 g, 0,526 mmol) y paladio dibencilidenacetona (0,0035 g, 0,006 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos en nitrógeno antes de la adición de tri-terc-butilfosfina (solución 1 M en tolueno, 0,073 ml, 0,73 mmol). La reacción se calentó en un vial de reacción

pequeño, sellado (Reacti-vial ™), a 80ºC durante 4 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), se filtró a través de un cartucho de separación de fase y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa produciendo el compuesto del título

EMCL Rt = 3,44 min

EM m/z 422 $[MH]^+$

Los siguientes ejemplos de la fórmula general



se prepararon mediante procedimientos análogos a los procedimiento A, B, E, F y G como se ha descrito anteriormente para los ejemplos 1, 2, 19, 109 y 110 usando el el ácido bórico o éster apropiado y el cloruro de ácido apropiado. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de ejemplo.	Nombre R^1 Ar	Datos	Información de la preparación
111	N-[6-Amino-5-(2-clorofenil) piridin-2-il]-3-(trifluorometil) isoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-(trifluorometil) isoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-clorofenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,61 min EM m/z 383/385 $[MH]^+$	Procedimiento A usando 3-(2-clorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 5), 3 equivalentes de lutidina y 0,9 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48). Sin purificación, suficientemente transparente en bruto
112	N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-(trifluorometil) isoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-(trifluorometil) isoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-trifluorometoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,66 min EM m/z 431 $[MH]^+$	Procedimiento A usando 3-(2-trifluorometoxifenil) piridina-2,6-diamina (Preparación 2), 3,6 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido

			(solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48).
113	N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-(trifluorometil) isoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,63 min EM m/z 413 $[MH]^+$	Procedimiento A usando 3-(2-cloro-5-metoxifenil))piridina-2,6-diamina (Preparación 1), 3,6 equivalentes de lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48).
114	N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-(trifluorometil)	EMCL (2 min) Rt = 1,64 min EM m/z	Procedimiento A usando 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina (Preparación 3), 3,7 equivalentes de

	isoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-fluorofenilo	401/403 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 4,37 (s a, 2H), 7,03 - 7,09 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 - 7,49 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,47 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H)	lutidina y 1,1 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir de ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 48). Purificado mediante fractionlynx (TM) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,7 mg, 4%).
115	N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida $\mathbf{R^1}$ = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-trifluorometoxi-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,29 min EM m/z 397 $[MH]^+$	Procedimiento B usando ácido [2-(trifluorometoxi)-5-fluorofenil]bórico (Preparación 50), 1 equivalente de carbonato de cesio, 0,1 equivalente de paladio tetraquis (trifenilfosfina).

			y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
116	N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-trifluorometoxi-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,35 min EM m/z 395 $[MH]^+$	Procedimiento B usando ácido [2-(trifluorometoxi)-5-fluorofenil]bórico (Preparación 50), 1 equivalente de carbonato de cesio, 0,1 equivalente de paladio tetraquis (trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
117	N-{6-Amino-5-[2-etilfenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5- carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EMCL (2 min) Rt = 1,33 min EM m/z 323 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,43 equivalentes de ácido 2-etilfenilbórico, 1,31 equivalentes de

	Ar = 2-etilfenilo		carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
118	N-{6-Amino-5-[4-etilfenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5- carboxamida $\mathbf{R^1}$ = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 4-etilfenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,38 min EM m/z 323 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,43 equivalentes de ácido 4-etilfenilbórico, 1,31 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
119	N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-	EMCL (2 min) Rt = 1,31 min	Procedimiento B usando 1,4 equivalentes de ácido

	carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	EM m/z 392 $[MH]^+$	2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil bórico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Purificado mediante HPLC
120	N-{6-Amino-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 4-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,47 min EM m/z 378 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 4-(trifluoroetoxi)fenil bórico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis

			(trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Purificado mediante HPLC
121	N-{6-Amino-5-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,53 min EM m/z 395 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 3-fluoro-4-(trifluoroetoxi)fenil bórico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).

342

122	N-{6-Amino-5-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,39 min EM m/z 392 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil bórico, 1,3 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
123	N-{6-Amino-5-(5-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-metoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,30 min EM m/z 343 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 5-fluoro-2-metoxifenil bórico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-

			il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron hasta 80ºC, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir los 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 13 horas antes de tratamiento
124	N-{6-Amino-5-[2-cloro-3-trifluorometi)fenil]piridin-2-il}-3- metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-cloro-3-(trifluorometil)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,53 min EM m/z 398 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,3 equivalentes de ácido 2-cloro-3-(trifluorometil)fenil bórico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida

			(Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron hasta 80ºC, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir los 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 13 horas antes de tratamiento
125	N-{6-Amino-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2,3-dimetoxifenilo	EMCL Rt = 2,52 min EM m/z 354 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2,3-dimetoxifenil bórico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

345

			(Preparación 16). Calentado hasta 75ºC.
126	N-{6-Amino-5-[2-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-(metoximetil)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,19 min EM m/z 339 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,55 equivalentes de ácido 2-(metoximetil)fenil bórico, 1,31 equivalentes de carbonato de cesio, 0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
127	N-{6-Amino-5-[4-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 4-(metoximetil)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,21 min EM m/z 339 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,55 equivalentes de ácido 4-(metoximetil)fenil bórico, 1,31 equivalentes de carbonato de cesio,

			0,09 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
128	N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-hidroxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,15 min EM m/z 329 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,3 equivalentes de ácido 5-fluoro-2-hidroxifenil bórico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron hasta 80ºC, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir los 0,08 equivalentes de paladio

			tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 13 horas antes de tratamiento
129	N-{6-Amino-5-[2-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-(metoximetil)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,22 min EM m/z 339 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 2-(metoximetil)fenil bórico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo 1:1

130	N-[6-Amino-5-(2-etoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-etoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,28 min EM m/z 338 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-etoxifenil bórico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75ºC
131	N-[6-Amino-5-(2-isobutoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-isobutoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,41 min EM m/z 366 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-isobutoxifenil bórico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1

			equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75ºC
132	N-[6-Amino-5-(2-etoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-etoxi-5-fluorofenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,80 min EM m/z 356 $[MH]^+$ 1HRMN (d4-(D3oD): 1,24 (t, 3H), 4,03 (c, 2H), 4,17 (d, 3H), 6,97 – 7,00 (M, 2h), 7,06 – 7,08 (m, 2H), 7,39 (d, 1H),	Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-isobutoxifenil bórico, 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75ºC. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con

		7,51 (d,1H), 7,52 – 7,53 (m, 1H).	heptano:acetato de etilo 7:3
133	N-[6-Amino-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2,3-dimetoxifenilo	EMCL Rt = 3,00 min EM m/z 355 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 2,3-dimetoxi bórico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
134	N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-	EMCL (2 min) Rt = 2,82 min EM m/z 393 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,5 equivalentes de ácido 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil bórico

	carboxamida **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo	^{1}H RMN (d_6-DMSO): 2,40 (s, 3H), 4,70 (c, 2H), 7,10 - 7,50 (m, 6H), 9,60 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H).	y 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano:acetato de etilo 1:1
135	N-[6-Amino-5-(2-etoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-etoxi-5-fluorofenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,86 min EM m/z 357 $[MH]^+$ ^{1}H RMN (d_6-DMSO):	Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 2-etoxi-5-fluorofenil bórico, 1,2 equivalentes de carbonato de cesio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-

		1,21 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,01 (c, 2H), 6,96 - 6,99 (m, 1H), 7,05 - 7,07 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 9,19 (s, 1H).	carboxamida. Preparación 15). Todos los reactivos se calentaron rápidamente hasta 75ºC, en un matraz de fondo redondo, con agitación, antes de añadir 0,083 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado a esta temperatura durante 6 horas antes de tratamiento. Purificado mediante cromatografía en columna, eluyendo con heptano:acetato de etilo 9:1
136	N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EMCL (2 min) Rt = 1,54 min EM m/z 370 $[MH]^+$	Procedimiento A, usando 3-(2-propoxi-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina, (Preparación 51), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,15 equivalentes de cloruro

	Ar = 5-fluoro-2-propoxifenilo		de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.
137	N-{6-Amino-5-[5-metil-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R^1 = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 5-metil-2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,03 min EM m/z 392 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,13 (s a, 1H), 2,37 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 4,36 (s a, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,68	Procedimiento B usando 2 equivalentes de ácido 5-metil-2-(trifluorometoxi)fenil bórico, 1,2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,083 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 75ºC durante 6 horas antes de tratamiento. Purificado mediante cromatografía en

		(d, 1H), 8,23 (s, 1H).	columna, eluyendo con heptano:acetato de etilo 85:15 a 0:100.
138	N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-(metoximetil)fenilo	EMCL Rt = 3,02 - 3,07 min EM m/z 373 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 4 equivalentes de 2-cloro-5-(metoximetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 54), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,083 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Agitado a esta temperatura durante 6 horas antes de

			tratamiento.
139	N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo	^{1}H RMN (d_4-CD_3OD): 3,50 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 4H).	Procedimiento F usando 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 58) y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16).
140	N-{6-Amino-5-[5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 5-metoxi-2-	EMCL Rt = 3,94 min EM m/z 408 $[MH]^+$	Procedimiento E usando 1,5 equivalentes de ácido 5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenil bórico (Preparación 60) y N-(6-amino-5-

	(trifluorometoxi)fenilo		yodopiridin-2- il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado hasta 100ºC durante 10 minutos.
141	N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(metoximetil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-(metoximetil)fenilo	EMCL Rt = 2,83 min EM m/z 372 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 3,41 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,29 - 7,32 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,46 - 7,50	Procedimiento E usando 3,4 equivalentes de 2-(2-cloro-5-metoximetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil]-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 54) y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100ºC durante 10 minutos. Purificado mediante cromatografía en columna, sistema ISCO ™ (4 g, cartucho de sílice) eluyendo con

		(m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).	heptano acetato de etilo 5:1 a 1:1.
142	N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 3,24 min EM m/z 386 $[MH]^+$	Procedimiento E usando 1 equivalente de ácido 2-cloro-5-metoxifenil bórico y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 61). Calentado a 100ºC durante 10 minutos.
143	N-{6-Amino-5-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil] piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-(ciclopropilmetoxi)fenilo	EMCL Rt = 2,84 min EM m/z 364 $[MH]^+$	Procedimiento E usando 2 equivalentes de ácido 2-(ciclopropilmetoxi)fenil bórico y N-(6-amino-5-yodopiridin-2- il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

			(Preparación 16). Calentado a 100ºC durante 10 minutos.
144	N-[6-Amino-5-(2-butoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol- 5-carboxamida **Ar** = 2-butoxi-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 3,14 min EM m/z 384 $[MH]^+$	Procedimiento E usando 2 equivalentes de ácido 2-butoxi-5-fluorofenil bórico y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H- pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100ºC durante 10 minutos.
145	N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-isopropoxifenilo	EMCL Rt = 2,99 min EM m/z 371 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_4-CD_3OD): 1,19 (dd, 6H), 3,51 (s, 3H),	Procedimiento F usando 1,5 equivalentes de ácido 5-fluoro-2-isopropoxifenil bórico, 1,2 equivalentes de bromuro de terc-butil amonio, 0,05 equivalentes de acetato de paladio y 1 equivalente de N-(6-

		4,37 - 4,43 (m, 1H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 2H), 7,38 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H).	amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Calentado durante 10 minutos a 80ºC. Purificado mediante HPLC fractionlynx ™
146	N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil] piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo	EMCL Rt = 2,96 min EM m/z 377 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_4-CD_3OD): 2,50 (s, 3H), 3,33 - 3,50 (m, 2H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H),	Procedimiento F usando 1,4 equivalentes de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 58), 1,1 equivalentes de bromuro terc-butil amonio, 0,02 equivalentes de acetato de paladio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metil-isoxazol-4-carboxamida

		7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,50 - 7,52 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).	(Preparación 15). Calentado durante 240 minutos a 120ºC. Purificado mediante HPLC fractionlynx ™
147	N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-(2-metoxietoxi))fenilo	EMCL Rt = 1,24 min EM m/z 386 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_4-CD_3OD): 3,24 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,84 - 6,89 (m, 2H), 7,04 - 7,07	Procedimiento F usando 1,3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi))fenil]-4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 63), y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado durante 10 minutos a 130ºC.

		(m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 2H).	
148	N-{6-Amino-5-[5-metoxi-2-(trifluorometoxi))fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 5-metoxi-2-(trifluorometoxi))fenilo	EMCL Rt = 2,45 min EM m/z 409 $[MH]^+$	Procedimiento E usando 1,5 equivalentes de 5-metoxi-2-(trifluorometoxi))fenil bórico (Preparación 60), 0,01 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Calentado a 100ºC durante 10 minutos.
149	N-{6-Amino-5-[2-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida	EMCL Rt = 3,12 min EM m/z 369/370	Procedimiento G usando 2,1 equivalentes de 2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-

	R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-(2-metoxietoxi)fenilo	$[MH]^+$	4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 65), 0,5 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
150	N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-etoxifenilo	EMCL Rt = 3,06 min EM m/z 372 $[MH]^+$	Procedimiento E usando 1,2 equivalentes de 2-cloro-5-etoxifenil bórico y 1 equivalente de y N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100ºC durante 20 minutos.
151	N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-	EMCL Rt = 2,83 min EM m/z	Procedimiento E usando 2-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-

	carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenilo	402 $[MH]^+$	4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 67) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Calentado a 100ºC durante 20 minutos.
152	N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi) fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi) fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,38 min EM m/z 401 $[MH]^+$	Procedimiento A usando 3-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-piridin-2,6-diamina (Preparación 70), 1,5 equivalentes de y 1,2 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico
153	N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-	EMCL (2	Procedimiento A

	(3-metoxipropoxi) fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi) fenilo	min) Rt = 1,35 min EM m/z 400 $[MH]^+$	usando 3-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-piridin-2,6-diamina (Preparación 70), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,15 equivalentes de cloruro de ácido (solución 1 M en acetonitrilo) preparado a partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
154	N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-cloro-5-etoxifenilo	EMCL Rt = 3,13 min EM m/z 373 $[MH]^+$	Procedimiento B usando 1,1 equivalentes de ácido 2-cloro-5- etoxifenil) bórico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-

			il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
155	N-{6-amino-5-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,42 min EM m/z 368 $[MH]^+$	Procedimiento B, que usa 1,1 equivalentes de 2-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 65), 3,0 equivalentes de carbonato de potasio, 0,05 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16). Los reactivos se calentaron hasta 80ºC en un matraz de fondo redondo durante 4

			horas.
156	N-{6-amino-5-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,28 min EM m/z 383 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2,6-diamina (Preparación 73), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,2 equivalentes de cloruro de ácido (solución 0,5 M en acetonitrilo) preparado a partir del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico
157	N-{6-amino-5-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R^1 = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-(3-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,26 min EM m/z 382 $[MH]^+$	Procedimiento A, que usa 3-[2-(3-metoxipropoxi)fenil] piridin-2,6-diamina (Preparación 73), 1,5 equivalentes de lutidina y 1,2 equivalentes de cloruro de ácido (solución 0,5 M en acetonitrilo) preparado

			a partir del ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico
158	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,74 min EM m/z 400 $[MH]^+$	Procedimiento B que usa 3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil] 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 76), 1,2 equivalentes de carbonato de potasio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida. (Preparación 16). Los reactivos se calentaron hasta 80ºC en un matraz de fondo redondo durante 4 horas.

159	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,85 min EM m/z 401 $[MH]^+$	Procedimiento G usando 3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil] 4,4,5,5-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 76), 0,2 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
160	N-{6-amino-5-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,25 min EM m/z 382 $[MH]^+$	Procedimiento B que usa 3 equivalentes de 2-[2-(2-metoxipropoxi) fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 78), 1,2 equivalentes de carbonato de potasio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis

			(trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida. (Preparación 16).
161	N-{6-amino-5-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 2-(2-metoxipropoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 2,65 min EM m/z 383 $[MH]^+$	Procedimiento G que usa 3 equivalentes de 2-[2-(2-metoxipropoxi) fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 78), 0,2 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15).
162	N-[6-Amino-5-(5-fluoro-5- 2-propoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-	EMCL Rt = 1,49 min EM m/z 371 $[MH]^+$	Procedimiento A usando 3-(2-propoxi-5-fluorofenil)-piridina-2,6-diamina (Preparación 51), 1,5 equivalentes

	carboxamida **Ar** = 5-fluoro-5-2-propoxifenilo		de lutidina y 1,15 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico.
163	N-{6-amino-5-[5-cloro-2-(2,2-2-trifluoroetoxifenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida **R^1** = 3-metilisoxazol-4-carboxamida **Ar** = 5-cloro-2-(2,2-2-trifluoroetoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 3,27 min EM m/z 427 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,57 (s, 3H), 4,24 (c, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,40	Procedimiento B que usa 1,5 equivalentes de 2-[5-cloro-2-(2,2-2-trifluoroetoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 80), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,10 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) Calentado hasta 80ºC

		(d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).	durante 1,25 horas en un matraz de fondo redondo. Purificado mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 98:2.
164	N-{6-amino-5-[5-cloro-2-(2,2-2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 5-cloro-2-(2,2-2-trifluoroetoxifenilo	EMCL (2 min) Rt = 3,18 min EM m/z 426 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 4,24 (c, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,30 - 7,34 (m, 2H),	Procedimiento B que usa 2,5 equivalentes de 2-[5-cloro-2-(2,2-2-trifluoroetoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 80), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

		7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,05 (s, 1H).	(Preparación 16) Los reactivos se calentaron hasta 80ºC durante 2 horas en un matraz de fondo redondo. Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 99:1.
165	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2,2-2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **R^1** = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **Ar** = 5-fluoro-2-(2,2-2-trifluoroetoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,44 min EM m/z 410 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 4,21 (c, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,69	Procedimiento B que usa 2,5 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2,2-2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 82), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-

		(d, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,07 (s, 1H).	amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16) Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 99:1.
166	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2,2-2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 5-fluoro-2-(2,2-2-trifluoroetoxi)fenilo	EMCL (2 min) Rt = 1,47 min EM m/z 411 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,59 (s, 3H), 4,21 (c, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,69 - 7,10 (m,	Procedimiento B que usa 2,5 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2,2-2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 82), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-

		3H), 7,42 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).	il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 98:2.
167	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenilo	EMCL (6 min) Rt = 2,60 min EM m/z 399 $[MH]^+$	Procedimiento B que usa 3 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 84), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-

			il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15)
168	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R^1 = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenilo	EMCL Rt = 2,59 min EM m/z 398 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 2,00 - 2,07 (m, 2H), 3,76 - 3,81 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,95 (s a, 2H), 4,76 - 4,80 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,84	Procedimiento G que usa 2,2 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(tetrahidrofuran)-3-iloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 84), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio, 0,03 equivalentes de paladio dibenilideno-acetona, 0,2 equivalentes de tri-terc-butilfosfina y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16)

		- 6,87 (m, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,08 (s a, 1H).	
169	N-{6-amino-5-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenilo	EMCL Rt = 2,71 min EM m/z 387 $[MH]^+$	Procedimiento B que usa 1,33 equivalentes de 2-[5-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 63) en dioxano con 0,02 equivalentes de dicloruro de [1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-

			2-iliden](3-cloropiridil)-paladio (II), 2,24 equivalentes de carbonato de potasio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15). Calentado hasta 80ºC en un matraz de fondo redondo durante 1 hora.
170	N-{6-amino-5-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenilo	EMCL Rt = 2,71 min EM m/z 404 $[MH]^+$	Procedimiento B que usa 1,9 equivalentes de 2-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 67), 1,5 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-

			il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) Calentado hasta 50ºC durante 4 horas.
171	N-{6-amino-5-[5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenilo	EMCL Rt = 3,18 min EM m/z 423 $[MH]^+$	Procedimiento B que usa 2 equivalentes del ácido 5-etoxi-2-trifluorometoxifenil bórico (Preparación 86) 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) Calentado hasta 50ºC durante 2 horas.
172	N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-1-	^1H RMN ($CDCl_3$): 0,69 - 0,75	Procedimiento B que usa 1,3 equivalentes de 2-(2-ciclopropoxi-5-

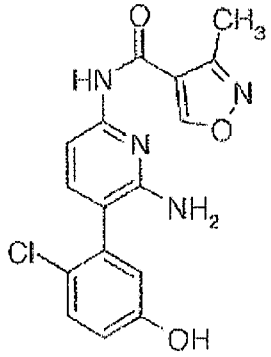
	metil-1H-pirazol-5-carboxamida R^1 = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenilo	(m, 4H), 3,69 - 3,74 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,39 (s a, 2H), 4,76 - 4,80 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,05 (dt, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,09 (s a, 1H).	fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 90), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,05 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (Preparación 16) Purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 100:0 a 99:1.
173	N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-	EMCL Rt = 3,08 min EM m/z	Procedimiento B que usa 1,3 equivalentes de 2-(2-ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4,4,5,5-

	carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida Ar = 2- (ciclopropiloxi)-5-fluorofenilo	369 [MH]+	tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 90), 2 equivalentes de carbonato de cesio, 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina) y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15)
174	N-[6-amino-5-(2-cloro-5-hidroxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R^1 = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida Ar = 2-cloro-5-hidroxifenilo	EMCL Rt = 2,39 min EM m/z 344 [MH]+ ^{1}H RMN (d_6-DMSO): 3,31 (s, 3H), 5,29 (s, 1H),	Procedimiento G que usa 2 equivalentes de ácido 2-cloro-5-hidroxifenil bórico, 4 equivalentes de carbonato de sodio y 1 equivalente de N-(6-amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Preparación 15) en atanol . agua 1 ml : 1 ml. Se recogió el

		6,72 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,77 (s, 1H), 10,28 (s, 1H).	residuo sólido mediante filtración.

Ejemplo 175

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-hidroxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida



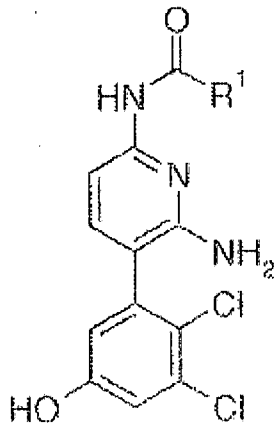
PROCEDIMIENTO H

A una solución enfriada de N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (Ejemplo 24, 0,087 g, 0,24 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro (0,25 ml, 0,25 mmol) en diclorometano. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron además 0,2 ml de tribromuro de boro (0,2 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente antes de concentrar a vacío y se inactivó con metanol 85 ml). Después la reacción se concentró a vacío antes de repartir entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 50 : 50 de acetato de etilo : heptano produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,036 g, 42% de rendimiento).

EM m/z 345 $[MH]^+$

^1H RMN (d_6-DMSO): 2,43 (s, 3H), 5,23 (s a, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos de la fórmula general:



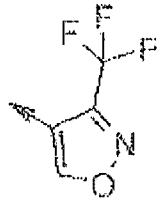
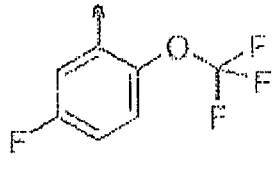
se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento H como se ha descrito anteriormente para el ejemplo 175. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

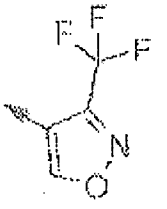
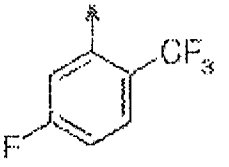
Nº de ejemplo.	**Nombre** **R^1**	**Datos**	**Información de la preparación**
176	N-[6-Amino-5-[2,3- dicloro-5- hidroxifenil) piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida	EMCL (2 min) Rt = 1,39 min EM m/z 379/381 $[MH]^+$	Usando N-[6-Amino-5-[2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida (ejemplo 29), 2 equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 24 horas seguido de una adición adicional de 2

			equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 24 horas. Se purificó usando cromatografía en columna (diclorometano : metanol 95 : 5).
177	N-[6-Amino-5-[2,3-dicloro-5-hidroxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida R^1 = 1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	EMCL Rt = 3,05 min EM m/z 378/380 $[MH]^+$	Usando N-[6-Amino-5-[2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (ejemplo 7), 3 equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 3,5 horas seguido de una adición adicional de 3 equivalentes de tribromuro de boro y agitación durante 3 horas. Se repartió la

			reacción entre diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y se separó usando un cartucho de separación de fase. Se recogió algo de precipitado sólido y se purificó usando HPLC preparativa.

Los siguientes ejemplos se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente

Nº de ejemplo. **Nombre**	**R^1**	**Ar**
178 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi) fenil]piridin-2-il}-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida		

R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida		
179 N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil) fenil]piridin-2-il}-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida R^1 = 3-metilisoxazol-4-carboxamida		

Ejemplo 180

Forma cristalina de N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida, preparada mediante el procedimeinto descrito en el ejemplo 43 b), se obtuvo en forma cristalina y se caracterizó mediante las siguientes técnicas:

1. Calorimetría de barrido diferencial (DSC)
2. Difracción de rayos X en polvo (PXRD)
3. FT-IR

4. FT-Raman

Las condiciones experimentales usadas se describen a continuación en el presente documento.

DSC

Una muestra de N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida se calentó entre 20 y 300°C a 20°C por minuto usando un TA Instruments Q1000 DSC en bandejas de aluminio con tapas, con purga de gas nitrógeno.

PXRD

El patrón de difracción de rayos X en polvo se determinó usando un difractómetro de rayos X en pobló Broker-AXL Ltd. D4 equipado con un cargador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, rendija de divergencia de rayo automática, y un detector PSD Vanetc-1. La muestra se preparó para análisis montando sobre una base de muestra de galleta de silicio de trasfondo bajo. Se hizo girar la muestra mientras se irradiaba con cobre K-alfa$_1$, ratos X (longitud de onda = 1,5418 Ångstroms) actuando el tubo de rayos X a 40 kV/40 mA. Se realizaron los análisis funcionando el goniómetro de manera continua establecida durante 0,2 cuentas por segundo por 0,018° de incremento en un intervalo de dos theta de 2° a 50°. Los máximos obtenidos se alinearon contra un patrón de referencia de silicio. Se seleccionaron los máximos usando un software Bruker-AXS Ltd. Evaluation con un umbral de 1 y una anchura de máximo de 0,3° dos theta. Los datos se recogieron a 21°C.

Como apreciarán los expertos en la técnica, las intensidades relativas de los diversos máximos dentro de la Tabla 1 proporciona a a continuación puede

variar debido a un número de factores por ejemplo efectos de orientación de cristales en el haz de ratos X o la pureza del material que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones máximas también se pueden desplazar por variaciones en la altura de la muestra pero las posiciones máximas permanecerán sustancialmente como se ha definido en la Tabla proporcionada. Los expertos en la técnica también apreciarán que las emdiciones que usan una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes desplazamientos de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

Tales patrones de PXRD adicionales generadas por el uso de longitudes de onda alternativas se consideran que son representaciones alternativas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y como tal están dentro del alcance de la presente invención.

FT-IR

El espectro de IR se adquirió usando un espectrómetro ThermoNicolet Avatar 360 FTIR equipado con un accesorio ATR de reflexión individual Smart Golden Gate ™ (cristal ATR de diamante con óptica de selenuro de cinc) y detector de d-TGS KBr. El espectro se recogió a resolución de 2 cm^{-1} y la adición conjunta de 128 barridos. Se usó la apodización de Happ-Genzel. Debido a que el espectro de FT-Ir se registró usando ATR de reflexión individual, no se requirió preparación de la muestra. El uso de ATR FT-IR provocará que las intensidades relativas de bandas infrarrojas diferirán de las observadas en el espectro FT-IR de absorbancia que usa preparaciones de muestra de disco KBr o de reflexión Pujol. Debido a la naturaleza de ATR FT-IR, las bandas a una menor longitud de onda son más intensas que aquellas a

mayor número de longitud de onda. El error experimental, salvo que se indique de otra manera, era ± 2 cm^{-1}. Los máximos se recogieron usando el software ThermoNicolet Omnic 6,1a. Las asignaciones de intensidad son relativas a la banda principal en el espectro de manera que no se basan en los valores absolutos medidos a partir de la condición inicial. Cuando se asignan los máximos de rendija, el valor de intensidad se tomó a partir de la condición inicial pero igualmente la intensidad s asignó con relación a la banda más fuerte en el espectro.

FT-Raman

El espectro Raman se recogió usando un espectrómetro Broker Verte3x 70 FT-IR con un módulo Ram II FT-Raman equipado con un láser de 1064nm NdYAG y un detector LN-Germanium. Todos los espectros se registraron usando resolución de 2 cm^{-1} y apodización de 4-términos de Blackman-Harris, potencia de 350 mW láser y 2048 barridos. La muestra se midió directamente a partir de su vial de vidrio y se expuso a la radiación láser. Los datos se presentan como intensidad como una función de del desplazamiento de Raman y se corrige para la respuesta del instrumento y frecuencia que depende de la dispersión usando un espectro de luz blanca de una lámpara de referencia que usa la función de corrección Bruker Raman (software Bruker - OPUS 6,0). El error experimental, salvo que se indique de otra manera, era ± 2 cm^{-1}. Los máximos se recogieron usando el software ThermoNicolet Omnic 6,1a. Las asignaciones de intensidad son relativas a la banda principal en el espectro de manera que no se basan en los valores absolutos medidos a partir de la condición inicial. Cuando se asignan los máximos de rendija, el valor de

intensidad se tomó a partir de la condición inicial pero igualmente la intensidad s asignó con relación a la banda más fuerte en el espectro.

Datos de caracterización

Una muestra de 2,189 mg se analizó mediante DSC como se ha descrito anteriormente. El termograma de DSC se muestra en la Figura 1. El material muestra un máximo endotérmico brusco a 150°C ± 2°C. El máximo a 158°C ± 2°C se debe a la fusión de N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

El patrón de PXRD para N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida sed muestra en la figura 2. Los principales máximos característicos, con una intensidad relativa mayor que 4%, se proporcionan en la Tabla 1. El único 5, la mayoría de los máximos para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il}-3- metilisoxazol-4-carboxamida son Ángulo 2-Theta (grados): 16,6, 16,8, 23,1, 24,1 y 27,0. El error asociado a estos máximos es ± 0,1 grados dos theta.

Los máximos de FT-IR se muestran en la tabla 2. El espectro FT-IR se muestra en la Figura 3. Los máximos de FT-Raman se muestran en la Tabla 3. °C. El espectro de FT-Raman se muestra en la Figura 4.

Tabla 1 Máximos característicos de PXRD para N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

Ángulo 2-Theta	Intensidad relativa	Ángulo 2-Theta	Intensidad relativa	Ángulo 2-Theta	Intensidad relativa

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

Tabla 2 Tabla de los máximos de FT IR para N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

Frecuencias de banda de absorción FT IR (cm^{-1}) (w: débil, m: media, s: fuerte)					
3489 w	1577 s	1287 m	1064 m	868 m	720 s

3365 m	1526 m	1246 s	1045 m	853 m	692 s
3092 w	1497 m	1214 s	998 s	827 m	683 s
2991 w	1453 s	1196 s	969 m	819 m	675 s
1684 m	1406 s	1167 s	928 m	811 m	
1671 m	1374 w	1148 s	921 m	779 s	
1618 m	1326 s	1136 s	914 m	773 s	
1595 m	1305 m	1109 s	884 m	760 s	

El error experimental es ± 2 cm^{-1}

Tabla 3 Tabla de los máximos de Raman FT para N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

Bandas de absorción de Raman FT (cm^{-1}) (w. débil, m: medio, s: fuerte, vs: muy fuerte					
3373 w	1612 vs	1297 m	921 m	633 w	370 w
3126 w	1606 s	1282 m	915 w	615 w	342 m
3084 w	1593 s	1251 m	885 w	590 m	324 w
3069 m	1578 s	1231 m	857 w	560 w	310 w
3007 w	1537 s	1165 w	826 w	527 w	288 w
2990 w	1497 m	1141 w	812 w	501 w	261 w
2941 m	1488 m	1116 w	780 w	486 w	230 w

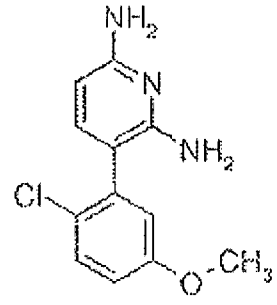
2847 w	1442 w	1044 m	774 w	465 w	205 m
2717 w	1402 w	1000 w	749 w	447 w	170 w
2558 m	1375 w	967 w	717 w	423 w	75 vs
1679 vs	1328 vs	956 w	686 m	397 w	

El error experimental es ± 2 cm^{-1}

Las siguientes preparaciones ilustran la preparación de ciertos intermedios usados para preparar los ejemplos anteriores.

Preparación 1

3-(2-Cloro-5-metoxifenilpiridina-2,6-diamina



1a) PROCEDIMIENTO I

A una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina (Preparación 44, 2 g, 8,51

mmol) en 1,4 dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se añadió ácido 2-cloro-5-metoxifenil bórico (0,793 g, 4,25 mmol), carbonato de cesio (2,77 g, 8,51 mmol) y paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,123 g, 0,0125 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 810°C durante 20 minutos. Se añadieron tres porciones adicionales de paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,123 g, 0,0125 mmol) y ácido 2-cloro-5-metoxifenil bórico (0,793 g, 4,25 mmol) a intervalos de 20 minutos. La reacción se calentó a 80°C durante 18 horas antes de concentrar a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de salmuera (20 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice , eluyendo con 50:50 a 100:0 de acetato de etilo:pentano produciendo el compuesto del título en forma de una espuma de color marrón (1,157 g, 55% de rendimiento).

EM m/z 250 $[MH]^+$

^1H RMN ($CDCl_3$): 3,79 (s, 3H), 4,23 (s a, 2H), 4,32 (s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (d, 1H)

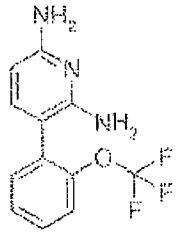
1b) 3-(2-Cloro-5-metoxifenil)piridin-2,6-diamina también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimeinto:

A 3-yodopiridin-2,6-diamina (Preparación 44, 3,0 g, 12,8 mmol), ácido 5-metoxi-2-clorofenilbórico (2,62 g, 14,0 mmol), carbonato de sodio (1,49 g, 14,0 mmol), etanol (15 ml), agua (15 ml) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (175 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno se añadió tri-tercbutilfosfina (1 M en tolueno, 0,574 ml, 0,574 mmol). La mezcla de color marrón se calentó hasta reflujo y se mantuvo hasta la la finalización de la

realización mediante HPLC. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró el etanol mediante destilación a vacío. Después se añadió 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) y la mezcla bifásica se filtró sobre arbocel ™, se extrajo con carbonato ácido de sodio acuoso (20 ml) y se separó. Se extrajo la fase orgánica cinco veces con 10% p/v de ácido cítrico, después se añadió a la fase combinada 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) después hidróxido sódico 5 M hasta que se obtiene un pH > 10. Se separaron las fases y la fase orgánica superior se concentró hasta sequedad a vacío obteniendo el producto en forma de un sólido de color beige 2,90 g (91% de rendimiento).

Preparación 2

3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina



2a) Una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina en 1,4 dioxano (4 ml) y agua (2 ml) se trató como el procedimiento I, preparación 1, en un vial de reacción pequeño, sellado (Reacti-vial ™), usando 1,4 equivalentes de ácido 2-

(trifluorometoxi)fenil bórico, 1 equivalente de carbonato de cesio y 0,07 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). El catalizador se añadió a 75ºC y la reacción se agitó durante 5 horas. Además se añadieron 0,035 equivalentes de catalizador, 0,6 equivalentes de carbonato de cesio y se agitaron durante 1,5 horas.

EMCL Rt = 1,58 min

EM m/z 270 $[MH]^+$

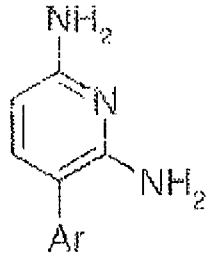
^1H RMN (d_6-DMSO): 4,87 (s a, 2H), 5,55 (s a, 2H), 5,78 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,33 - 7,64 (m, 3H)

2b) 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina también se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina (5 g, 21 mmol), ácido 2-(trifluorometoxi)fenil bórico (4,82 g, 23 mmol) y carbonato de sodio (2,48 g, 23 mmol) en etanol (25 ml) y agua (25 ml) se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,292 g, 0,319 mmol) seguido de tri-terc-butilfosfina (solución 1 M en tolueno, 0,957 ml, 0,957 mmol). La reacción se calentó hasta 78ºC durante 16 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y adición de acetato de isopropilo (50 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de arbocel ™ y la torta del filtro se lavó con acetato de isopropilo (2 x 25 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con solución acuosa semisaturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) y agua (2 x 25 ml) antes de la concentración a vacío. Se añadió tolueno (2 x 25 ml) durante el proceso de concentración y continuó la evaporación hasta sequedad. Se purificó el residuo bruto usando cromatografía el columna de gel de sílice (biotage ™) eluyendo con isopropanol : tolueno 5 : 95 produciendo el

compuesto del título en forma de un sólido, 90%.

Las siguientes preparaciones de la fórmula general:



se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento I, como se ha descrito anteriormente para la preparación 1. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

Nº de preparación. Nombre.	**Ar**	**Datos**	**Información de la preparación**
3 3-(2-cloro-5-fluorofenil)piridina-2,6-diamina	2-cloro-5-fluorofenilo	EMCL Rt = 1,77 min EM m/z 238 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 4,15 (s a, 2H), 4,25	Usando 1,3 equivalentes de ácido 2-cloro-5-fluorofenil borónico y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Se añadió catalizador a

		(s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,98 - 7,20 (m, 3H), 7,45 (m, 1H).	80ºC. Se purificó mediante trituración con dietil éter.
4 3-(2,5-dicloro-3-metoxifenil) piridina-2,6-diamina	2,5-dicloro-3-metoxifenilo	EMCL Rt = 1,94 min EM m/z 284 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 3,88 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,76 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 7,14 (s, 1H).	Realizado en un vial de reacción pequeño, sellado (Reacti-vial ™), usando 2 equivalentes de 2-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolano (Preparación 26) y 0,07 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Purificado mediante trituración en dietil éter : heptano.
5 3-(2-clorofenil) piridina-2,6-	2-clorofenilo	EMCL Rt = 1,68 min EM m/z 220 $[MH]^+$	Usando 1,2 equivalentes de ácido 2-clorofenil bórico y 0,08 equivalentes de

diamina		^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,15 (s a, 2H), 4,25 (s a, 2H), 5,99 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 3H), 7,49 (d, 1H).	paladio tetraquis (trifenilfosfina). Catalizador añadido a 80ºC. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 80 : 20 a 100 : 0 de acetato de etilo : heptano.
6 3-(2,3,5-triclorofenil) piridina-2,6-diamina	2,3,5-triclorofenilo	EM m/z 289 $[MH]^+$ ^{1}H RMN (d_6-DMSO): 5,15 (s a, 2H), 5,61 (s a, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)	Usando ácido 2,3,5-triclorofenil bórico, 1,5 equivalentes de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Catalizador añadido a 75ºC. Reacción agitada durante 22 horas a 75ºC. Además 0,003 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina)

			añadido y agitado a 75ºC durante 18 horas. Purificado mediante recristalización en tolueno.
7 3-(2,5-diclorofenil) piridina-2,6-diamina	2,5-diclorofenilo	EM m/z 254 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 4,23 (s a, 2H), 4,34 (s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,43 (d, 1H).	Usando ácido 2,5-diclorofenil bóricO
8 3-(2,3-dicloro-5-metoxifenil) piridina-2,6-diamina	2,3-dicloro-5-metoxifenilo	EMCL Rt = 0,53 min EM m/z 284 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6 – DMSo): 3,8 (s, 2H), 5,0 (s a, 2H), 5,55 (s a,	Usando 1,35 equivalentes de (2,3-dicloro-5-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (Preparación 24) y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis

		2H), 5,75 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,2 (d, 1H).	(trifenilfosfina) agitado durante 3 horas.
9 3-(3,5-diclorofenil) piridina-2,6-diamina	3,5- diclorofenilo	EM m/z 254 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 5,3 (s a, 2H), 5,65 (s a, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (m, 3H).	Usando ácido 3,5-diclorofenil bórico, 2,3 equivalentes de carbonato de cesio y 0,1 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Reacción agitada a 80ºC durante 2 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 50:50 a 63:35 de acetato de etilo:heptano
10 3-(2,4-diclorofenil)	2,4- diclorofenilo	EMCL Rt = 5,88 min EM m/z 254	Usando 1,5 equivalentes de ácido 2,4-diclorofenil bórico,

piridina-2,6-diamina		$[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 5,00 (s a, 2H), 5,59 (s a, 2H), 5,8 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,64 (d, 1H)	1,2 equivalentes de carbonato de cesio y 0,01 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Reacción agitada a 80ºC durante 16 horas.
11 3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina	2-cloro-5-(trifluorometoxi) fenilo	EMCL Rt = 1,04 min EM m/z 304 $[MH]^+$ ^1H RMN ($CDCl_3$): 4,18 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 6,02 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,52 (d, 1H). La	Usando 1,5 equivalentes de ácido 2-cloro-5-(trifluorometoxi) fenil bórico, 1,08 equivalentes de carbonato de cesio y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Agitado durante 2 horas. Purificado mediante

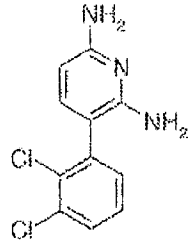
		estructura se confirmó mediante técnicas de RMN de gHSQC (Coherencia Cuántica Individual Homonuclear	cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 60:40 a 20:80 de heptano: acetato de etilo, seguido de trituración con t-butil metil éter
12 3-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina	5-cloro-2-(trifluorometoxi) fenilo	^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,21 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 6,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 2H), 7,41 (s, 1H).	Realizado en un vial de reacción pequeño, sellado (Reacti-vial ™), usando 2,44 equivalentes de una mezcla de ácido 5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil bórico y su regioisómero correspondiente, ácido 2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil

			bórico (preparación 35), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio y 0,08 equivalentes de paladio tetraquis (trifenilfosfina). Catalizador añadido a 75ºC. Agitado durante 4,5 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 70:30 a 40:60 de heptano: acetato de etilo. Regioisómeros separados.
13 3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil] piridina-2,6-diamina	2-fluoro-5-(trifluorometoxi) fenilo	^{1}H RMN (d_6-DMSO: 5,18 (s a, 2H), 5,67 (s a, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 3H). La estructura se confirmó	Usando 2,6 equivalentes de ácido 2-fluoro-5-(trifluorometoxi) fenil bórico (Preparación 36), 1,1 equivalentes de carbonato de cesio y 0,078 equivalentes de paladio tetraquis

		mediante técnicas de RMN de gHSQC (Coherencia Cuántica Individual Homonuclear	(trifenilfosfina). Agitado durante 2 horas. Catalizador añadido a 75ºC. Agitado durante 4 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 65:35 a 25:75 de heptano: acetato de etilo.

Preparación 14

3-(2,3-diclorofenil)piridina-2,6-diamina



A una suspensión de 3-bromopiridina-2,6-diamina (0,376 g, 2,00 mmol) en 1,4 dioxano (12 ml) y agua (6 ml) se añadió ácido 2,3-diclorofenil bórico (0,573 g, 3,00 mmol), carbonato de potasio (0,552 g, 4,00 mmol) y paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,115 g, 0,01 mmol). La reacción se purgó con

nitrógeno y se calentó a 80ºC durante 18 horas. Se añadieron además paladio tetraquis (trifenilfosfina) (0,115 g, 0,01 mmol) y ácido 2,3-diclorofenil bórico (0,573 g, 3,00 mmol) y la reacción se calentó a 80ºC durante 18 horas adicionales antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de K_2CO_3 antes de secar sobre $MgSO_4$ y concentrar a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 99:1 de diclorometano:metanol, después se volvió a cristalizar en tolueno produciendo el compuesto del título (0,180 g, 35% de rendimiento).

P. de F. 170 - 172ºC.

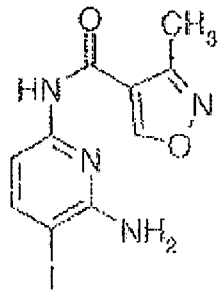
EMCL Rt = 0,97 min

EM m/z 254 $[MH]^+$

^1H RMN (d_6-DMSO): 5,00 (s a, 2H), 5,60 (s a, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H)

Preparación 15

N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-3-metilisoxazol-4-carboxamida



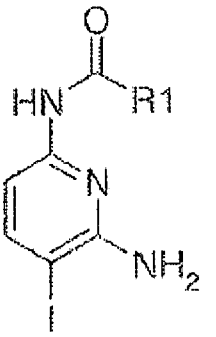
PROCEDIMIENTO J

A una suspensión de ácido3-metilisoxazol-4-carboxílico (0,400 g, 3,15 mmol) en cloruro de tionilo (15 ml, 3,15 mmol) se añadieron dos gotas de dimetilformamida. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. Después la reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano (10 ml). Se disolvió el residuo en CH_3CN para preparar una solución 0,25 M. Se añadieron 7,12 ml de la solución 0,25 M de cloruro de ácido (1,78 mmol) en CH_3CN a una solución enfriada de 3-yodo-piridin-2,6-diamina (Preparación 44, 0,380 g, 1,62 mmol) y lutidina (0,272 ml, 2,43 mmol) en CH_3CN (20 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío. El residuo se trituró con diclorometano produciendo el compuesto del título (0,258 g, 46% de rendimiento).

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 2,39 (s, 3H), 5,83 (s a, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 9,52 (s, 1H), 10,43 (s, 1H)

La estructura se confirmó mediante técnicas de RMN NOESY (Efecto Overhauser Nuclear).

Las siguientes preparaciones de la fórmula general:



se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento J, como se ha descrito anteriormente para la preparación 15. Salvo que se indique de otra manera, los detalles de la preparación son como se han descrito para el procedimiento mencionado.

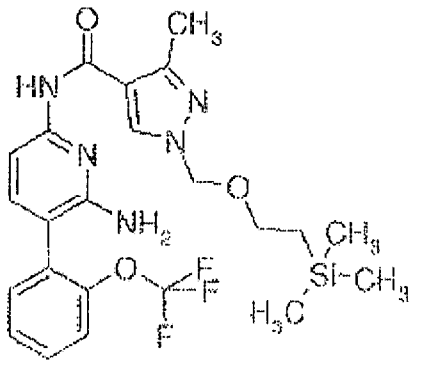
Nº de preparación. Nombre.	**R^1**	**Datos**	**Información de la preparación**
16 N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	1-metil-1H-pirazol-5-ilo	^{1}H RMN (d_6-DMSO): 4,06 (s, 3H), 5,84 (s a, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 10,32	Usando 1,75 equivalentes de lutidina y 1,4 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

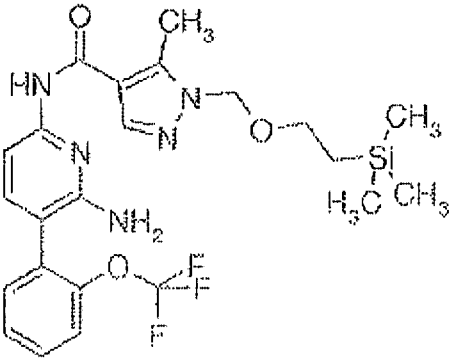
		(s a, 1H).	
17 N-(6-Amino-5-yodopiridin-2-il)-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida	1-etil-1H-pirazol-5-ilo	EMCL Rt = 1,03 min EM m/z 358 $[MH]^+$ ^1H RMN (d_6-DMSO): 1,31 (t, 3H), 4,50 (c, 2H), 5,84 (s a, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 10,31 (s a, 1H).	Procedimiento g que usa 1,75 equivalentes de lutidina y 1 equivalente de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 1-etil-1H-pirazol-5-carboxílico Cloruro de ácido preparado usando cloruro de oxalilo a temperatura ambiente durante 72 horas. Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 65 : 35 a 60 : 30 de heptano:acetato de etilo.

Preparación 18

160

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2-il}-3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol- 4-carboxamida y N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2-il}-3-metil-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxamida





Se añadió cloruro de oxalilo (0,120 g, 1,37 mmol) a una solución de ácido 3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 3-metil-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxílico (Preparación 19 como una mezcla de regioisómeros, 0,320 g, 1,25 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió una gota de dimetilformamida y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró a vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. Se disolvió el residuo en 1,67 ml de CH_3CN para preparar una solución 1 M. Se añadieron 0,1 ml de la solución 1 M de cloruro de ácido (1,1 mmol) a una solución de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridina-2,6-diamina (Preparación 2, 0,2 g, 0,743 mmol) y lutidina (0,133 ml, 1,19 mmol) en CH_3CN (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente y durante 18 horas después se concentró a vacío y se repartió entre diclorometano y agua. Se separaron las fases usando un

cartucho de separación de fases, y la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 66:33 de acetato de etilo:heptano produciendo los compuestos del título en forma de una mezcla de los regioisómeros N1 y N2 (0,1 g, 27% de rendimiento).

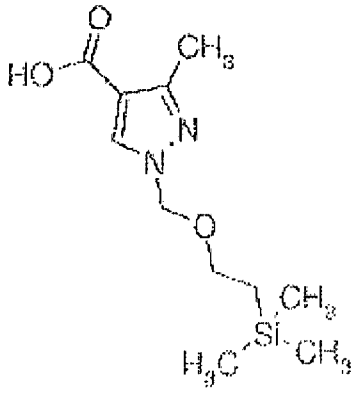
EMCL Rt = 1,71, 1,74 (dos máximos, uno de cada regioisómero)

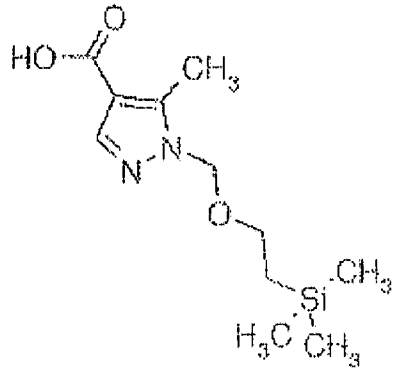
EM m/z 508 $[MH]^+$

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 0,0 (d, 9H), 0,84 (m, 2H), 2,41 (s, 1,6H), 2,60 (s, 1,4H), 3,60 (m, 2H), 5,31 (s a, 2H), 5,37 (s, 1,1H), 5,47 (s, 0,9H), 7,30 (m, 1H), 7,4 - 7,6 (m, 5H), 8,28 (s, 0,4H), 8,70 (s, 0,6H), 9,87 (s, 0,4H 1), 9,92 (s, 06H)

Preparación 19

Ácido 3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 3-metil-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxílico





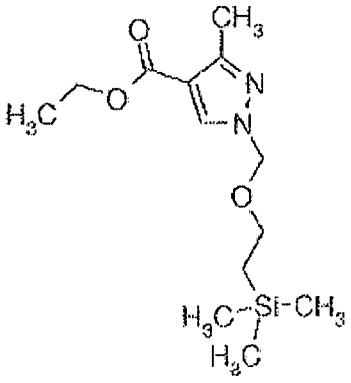
A una solución de 3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-metil-2-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Preparación 20 como una mezcla de regioisómeros, 0,526 g, 1,85 mmol) en metanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (0,233 g, 5,55 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrar a vacío. El residuo oleoso se acidificó con HCl acuoso 2 N e inmediatamente se extrajo en acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título en forma de una mezcla de los regioisómeros N1 y N2 (0,320 g, 68% de rendimiento). Los regioisómeros no se separaron.

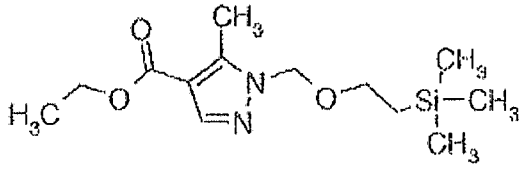
EM m/z 255 $[MH]^+$

^1H RMN (d_6-DMSO): 0,01 (s, 9H), 0,87 (t, 2H), 2,37 (s, 1,5H), 2,55 (s, 1,5H), 3,3 (s a, 1H), 3,57 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 7,80 (s, 0,5H), 8,33 (s, 0,5H)

Preparación 20

3-metil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 3-metil-2- {[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo





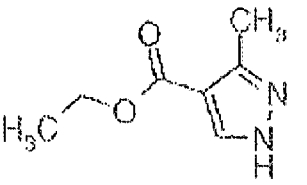
A una solución de 3-metil-1-H-pirazol-4-carboxilato de etilo (Preparación 21, 1 g, 6,48 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,285 g, 7,14 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,190 g, 7,14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La eracción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío en forma de una mezcla de los regioisómeros N1 y N2 (1,57 g, 85% de rendimiento).

Los regioisómeros no se separaron.

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 0,01 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 1,23 (m, 3H), 2,40 (s, 2H), 2,56 (s, 1H), 3,58 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 7,87 (s, 0,5H), 8,43 (s, 0,5H)

Preparación 21

3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



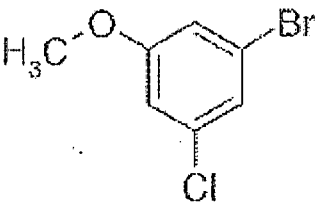
A una solución de ácido 3-metil-1-H-pirazol-4-carboxílico (2,986 g, 23,68 mmol) en etanol (20 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se vertió en una solución acuosa de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) después los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El producto cristalizó tras reposo (2,105 g, 58% de rendimiento).

EM m/z 155 $[MH]^+$

^1H RMN ($CDCl_3$): 1,36 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,32 (c, 2H), 8,00 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H)

Preparación 22

1-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno



A una solución de 1-bromo-3-cloro-5-fluorobenceno (25 g, 120 mmol) en

metanol (800 ml) se añadió metóxido de sodio (64 g, 1180 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 9 días. Después la reacción se concentró a vacío hasta un quinto del volumen (150 ml), se enfrió y se añadió agua (1000 ml). La mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera 82 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron produciendo el compuesto del título (24,6 g).

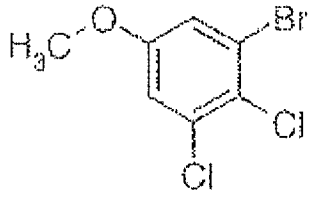
^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,80 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H),

GCMS Rt = 3,86 min

EM m/z 222 $[MH]^+$

Preparación 23

1-Bromo-2,3-dicloro-5-metoxibenceno



Se agitaron 1-bromo-3-cloro-5-metoxibenceno (Preparación 22, 6,0 g, 27 mmol) y ácido triclorisocianúrico (2,3 g, 9,9 mmol) en dimetilformamida (100 ml) a 50ºC durante 3 horas. Se añadió N-heptano y la mezcla se filtró para retirar las impurezas solubles. Después la mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice,

eluyendo con 90:10 de heptano : acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,0 g).

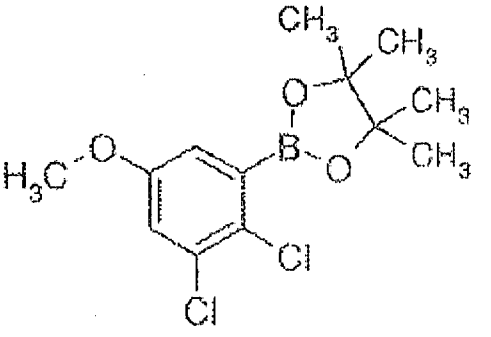
^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,80 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (s, 1H),

GCMS Rt = 4,60 min

EM m/z 256 $[MH]^+$

Preparación 24

2,(2,3-dicloro-5-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolano



Se combinaron 1-bromo-2,3-dicloro-5-metoxibenceno (Preparación 23, 1,3 g, 5,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,4 g, 5,6 mmol), acetato de potasio (1,5 g, 15 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,37 g, 0,51 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (10 ml) durante 5 horas a 83ºC en un recipiente sellado. Después la mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con dietil éter. Se secó el extracto orgánico y se evaporó. El residuo se agitó en n-

heptano, se filtró y se evaporó. Esta reacción ser realizó tres veces y el material bruto se combinó para purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 90:10 de heptano : acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,1 g).

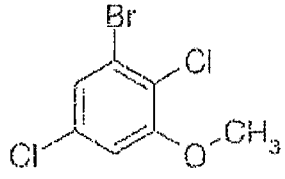
^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,40 (s, 12H), 3,80 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H)

GCMS Rt = 5,78 min

EM m/z 304 $[MH]^+$

Preparación 25

1-Bromo-2,5-dicloro-5-metoxibenceno



Se agitaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-fluorobenceno (40 g, 160 mmol) y metóxido de sodio (44,3 g, 820 mmol) en metanol (500 ml) a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después se inactivó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con dietil éter (3 x 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 g).

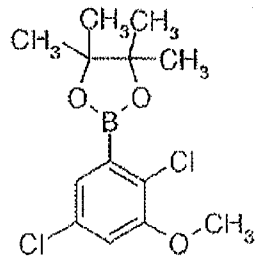
^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,90 (s, 3H), 6,86 (d, 1H), 7,26 (d, 1H).

GCMS Rt = 4,58 min

EM m/z 256 $[MH]^+$

Preparación 26

2-(2,5-dicloro-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolano



Se combinaron 1-bromo-2,5-dicloro-3-metoxibenceno (Preparación 25, 10 g, 39 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,9 g, 43 mmol), acetato de potasio (11,5 g, 117 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (2,8 g, 4,0 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (100 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 80ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre agua (500 ml) y diclorometano (3 x 200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron proporcionando un aceite de color negro. El residuo se disolvió en dietil éter (200 ml) y se filtró sobre un lecho de gel de sílice produciendo un aceite de color verde. Estos se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 88:12 de heptano : dietil éter produciendo el compuesto del

469

título en forma de un sólido de color blanco (5,6 g).

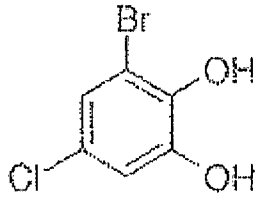
^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,40 (s, 12H), 3,89 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,20 (s, 1H)

GCMS Rt = 5,75 min

EM m/z 304 $[MH]^+$

Preparación 27

3-Bromo-5-clorobenceno-1,2-diol



A una suspensión agitada de 3-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (49,5 g, 0,21 mol) en NaOH acuoso 0,5N (500 ml, 250 mmol) a 40ºC se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (21,4 g de una solución acuosa al 35%, 220 mmol) durante 15 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaOH acuoso (200 ml) y se lavó con dietil éter (3 x 300 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH 2 y se extrajo con dietil éter (3 x 200 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en

forma de un sólido de color rojo/marrón (46,0 g, 99% de rendimiento).

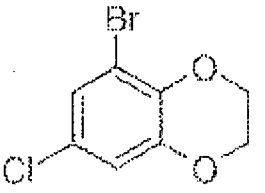
^{1}H RMN ($CDCl_3$): 5,40 (s, 1H), 5,55 (s a, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,05 (s, 1H)

EM m/z 224 $[MH]^+$

P. de F. 71 - 73°C

Preparación 28

5-Bromo-7-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina



A una solución de 1,2-dibromoetano (1,44 ml, 16 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (96 mg, 2,5 mol %) en agua (8 ml) a reflujo en nitrógeno se añadió una mezcla de 3-bromo-5-clorobenceno-1,2-diol (Preparación 27, 2,68 g, 12 mol) y NaOH (1,06 g, 26,2 mmol) en agua (10 ml) durante 4 horas, y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). Se extrajo la mezcla con dietil éter (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con 90:10 de pentano:diclorometano, produjo el compuesto del título

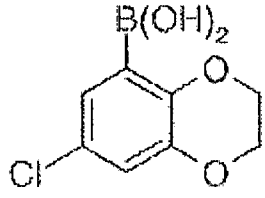
en forma de un aceite de color amarillo que cristalizó tras reposo en un sólido de color amarillo (1,78 g, 60% de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,27 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,10 (d, 1H)

P. de F. 56,5 - 58,0°C

Preparación 29

Ácido (7-Cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)bórico



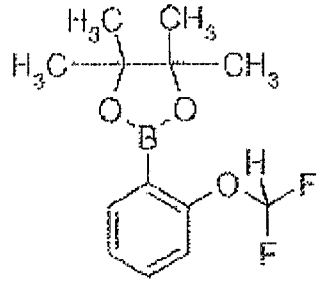
A una solución agitada de 5-bromo-7-cloro-2,3dihidro-benzo[1,4]dioxina (Preparación 28, 1,5 ml, 6 mmol) en Et_2O (45 ml) en nitrógeno a -70°C se añadió n-butil litio (2,63 ml de una solución 2,5 M en hexano, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (60 ml) y la fase acuoso se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos combinados a vacío. El residuo se recogió en naOH acuopso 1 M y se lavó con dietil éter (100 ml). La fase acuosa se acidificó después con HCl acuoso 2 N (pH 2) y se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,12 g, 87% de rendimiento).

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

P. de F. 125 - 127°C

Preparación 30

2-[2-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolano

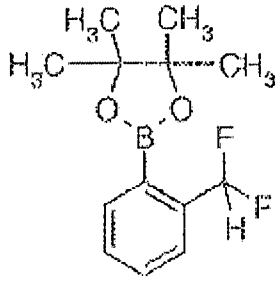


Se combinaron 1-bromo-2-difluorometoxibenceno (0,5 g, 2 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,854 g, 3,36 mmol), acetato de potasio (0,88 g, 8,97 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,0916 g, 0,112 mmol) y se agitaron en dimetilformamida (12 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 70ºC durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío produciendo el compuesto del título bruto (1,15 g).

EM m/z 271 $[MH]^+$

Preparación 31

2-[2-(difluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolano

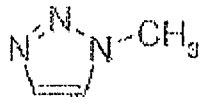


Se combinaron 1-bromo-2-difluorometilbenceno (2,5 g, 12 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,47 g, 13,6 mmol), acetato de potasio (3,56 g, 36,2 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,884 g, 121 mmol) y se agitaron en dimetilsulfóxido (25 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 80°C durante 10 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre dietil éter y agua. Se retiró el material insoluble mediante filtración después el extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título bruto.

La estructura se demostró en la siguiente fase en la síntesis.

Preparación 32

1-Metil-1H-1,2,3-triazol

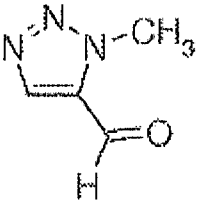


Metóxido de sodio, preparado a partir de sodio (1,8 g, 79,8 mmol) y metanol (30 ml) se añadió a una solución enfriada de 1H-1,2,3-triazol (5 g, 72,5 mmol) y se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Después se añadió gota a gota yodometano (5 ml, 79,8 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y NaOH acuoso 1 M. Se secó el extracto orgánico sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,5 g, 42% de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,11 (s, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H)

Preparación 33

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído



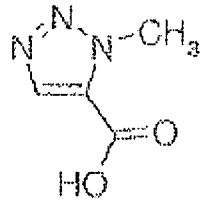
A una solución de 1-metil-1H-1,2,3-triazol (Preparación 32, 0,1 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 10 ml) a -78ºC se añadió gota a gota n-butil litio 1,6 M (0,9 ml, 1,4 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -

60ºC. La reacción se agitó -78ºC durante 30 minutos, después sed añadió dimetilformamida (0,14 ml, 1,8 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 95:5 a 100:0 de diclorometano:metanol, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,04 g, 30% de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,10 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 9,55 (s, 1H)

Preparación 34

Ácido 1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico



A una solución de 1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-carbaldehído (Preparación 33, 5 g, 45 mmol) e hidróxido de sodio (8,59 g, 215 mmol) en agua (120 ml) a 15ºC se añadió gota a gota una solución de permanganato de potasio (5,83 g, 36,9 mmol) en agua (120 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos y después se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La reacción se filtró y el filtrado se acidificó hasta pH 3 con HCl concentrado antes de extraer con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título.

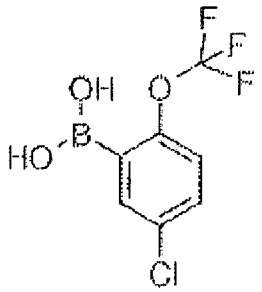
EMCL Rt = 1,72 min

EM m/z 128 $[MH]^+$

^1H RMN (d_4-CD_3OD) : 4,31 (s, 3H), 8,14 (s, 1H)

Preparación 35

Ácido [5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]bórico



Se agitaron eterato trifluoruro de boro (0,415 ml, 3,56 mmol) y borato de trimetilo (0,794 ml, 7,12 mmol) en dietil éter (10 ml) durante 10 minutos

formando dimetoxifluoroborano in situ.

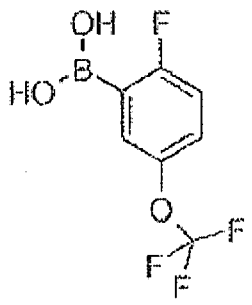
A una solución del 4-cloro(trifluorometoxi)benceno (2,0 g, 10,18 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF, 30 ml) a -78°C, se añadió ácido etilendiaminatetraacético (EDTA, 1,24 g, 10,7 mmol) seguido de una solución 1,3 de sec-butil litio en ciclohexano (7,63 ml, 10,7 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas en nitrógeno. A esta mezcla de reacción a -78°C, se añadió después gota a gota la mezcla de dimetoxifluoroborano formada previamente. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (4 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. Para purificar, el residuo se disolvió en dietil éter (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaOH al 10% (50 ml). La fase acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (3x 40 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío produciendo una mezcla del compuesto del título y su correspondiente regioisómero en forma de un sólido de color blanco (0,862 g).

EMCL Rt = 1,42 min

EM m/z 239 $[MH]^-$

Preparación 36

Ácido [2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]bórico



Se agitaron eterato trifluoruro de boro (0,453 ml, 3,89 mmol) y borato de trimetilo (0,867 ml, 7,77 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 10 ml) durante 10 minutos formando dimetoxifluoroborano in situ.

A una solución del 4-fluoro(trifluorometoxi)benceno (2,0 g, 11,1 mmol) en THF seco (THF, 30 ml) a -78°C, se añadió ácido etilendiaminatetraacético (EDTA, 1,36 g, 11,7 mmol) seguido de una solución 1,4 de sec-butil litio en ciclohexano (8,33 ml, 11,7 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas en nitrógeno. A esta mezcla de reacción a -78°C, se añadió después gota a gota la mezcla de dimetoxifluoroborano formada previamente. La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se inactivó con agua (10 ml). El volumen de la mezcla de reacción se redujo a vacío, después el residuo se disolvió en dietil éter (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaOH al 10% (50 ml). La fase acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (3x 40 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un regioisómero individual

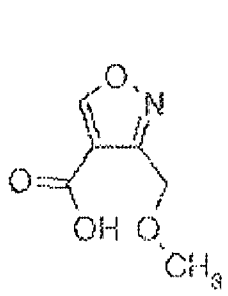
(1,51 g).

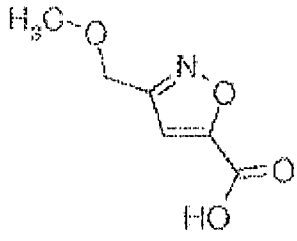
EMCL Rt = 1,38 min

EM m/z 223 [M]$^-$

Preparación 37

Ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico





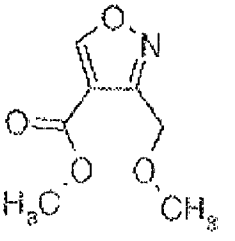
A una solución del éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico preparada como una mezcla de regioisómeros de isoxazol (Preparación 38, 2,0 g, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,5 g, 12,5 mmol en 5 ml de agua) y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre t-butilmetil éter (80 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase acuosa y se acidificó con ácido clorhídrico

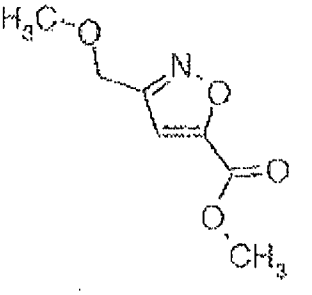
concentrado antes de extraer con t-butilmetil éter. Después se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío produciendo una mezcla 1:5 de regioisómeros. Se disolvió el sólido en t-butilmetil éter (10 ml) y se añadió heptano (10 ml). Los licores de recristalización se concentraron a vacío produciendo una mezcla de regioisómeros de isoxazol, enriquecido el producto deseado proporcionando una relación 1:3 (0,3 g, 16% de rendimiento)

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

Preparación 38

Éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico y Éster metílico del ácido 3-(metoximetil)isoxazol-5-carboxílico





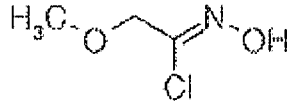
A una solución enfriada de cloruro de N-hidroxi-2-metoxietanimidoílo (Preparación 39, 2,0 g, 16,19 mmol) y propiolato de metilo (0 ml, 33,0 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió gota a gota diisopropiletilamina (3 ml, 17,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron t-butilmetil éter (50 ml) y agua (50 ml) a la mezcla y el pH de la fase acuosa se

ajustó hasta pH 1 - 2 con ácido clorhídrico 2 M. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío produciendo los compuestos del título en forma de una mezcla inseparable de regioisómeros de isoxazol (2,0 g, 72% de rendimiento)

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

Preparación 39

Cloruro de N-hidroxi-2-metoxietanimidoílo



A una solución enfriada de metoxiacetaldehído oxima (Preparación 40, 1,5 g, 16,84 mmol) en tolueno (7 ml) se añadió N-clorosuccinimida (2,3 g, 17,22 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró a vacío y el residuo se repartió entre t-butilmetil éter (100 ml) y agua (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color incoloro (2,0 g, 96% de rendimiento)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,4 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 8,61 (s a, 1H).

Preparación 40

Metoxiacetaldehído oxima

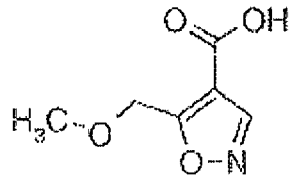


A una solución enfriada de metoxiacetaldehído acetal (5 g, 41,63 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,9 g, 41,73 mmol) en agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después a la reacción se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,67 g, 41,6 mmol en 10 ml de agua) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el metanol a vacío y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 5 - 6, antes de extraer con t-butilmetil éter, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío produciendo el compuesto del título en forma de una mezcla 1,5:1 de isómeros E/Z (2,64 g, 71% de rendimiento)

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,4 (s, 3H), 4,05 (d, 1,2H), 4,3 (d, 0,8H), 6,9 (t, 0,4H), 7,5 (t, 0,6H), 8,55 (s a, 0,6H), 8,85 (s a, 0,4H).

Preparación 41

Ácido 5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxílico



5-(Metoximetil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (Preparación 42 g, 1,8 g, 11 mmol) se agitó en una mezcla 1:1:1 de ácido clorhídrico concentrado (2 ml), ácido acético (2 ml) y agua (2 ml) a reflujo durante 6 horas. Se añadió acetona (6 ml) y se concentró la mezcla a vacío. El residuo sólido se trituró con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,4 g, 85% de rendimiento)

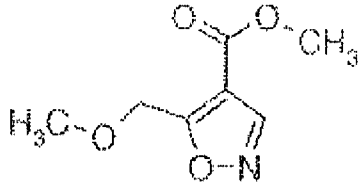
EMCL Rt = 0,86 min

EM m/z 157 $[MH]^+$

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

Preparación 42

5-(Metoximetil)isoxazol-4-carboxilato de metilo



A una solución de 2-[(dimetilamino)metilen]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (Preparación 43, 5,2 g, 1,8 g, 26 mmol) en metanol (55 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,8 g, 25 8 mmol) y la reacción se agitó a reflujo

durante 7 horas. La reacción se concentró a vacío. El residuo sólido se purificó mediante trtituración con acetato de etilo produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (3,6 g, 18% de rendimiento).

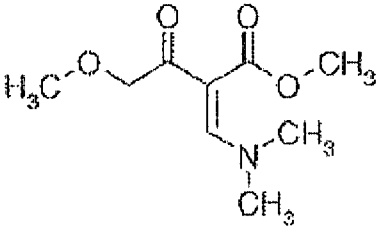
^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,48 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 8,53 (s, 1H).

EMCL Rt = 1,06 min

EM m/z 172 $[MH]^+$

Preparación 43

2-[(dimetilamino)metilen]-4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo



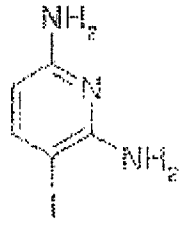
Se añadió 4-metoxisacetoacetato de metilo (9 ml, 70 mmol) a dimetilformamida (18,8 ml, 139 mmol) y la reacción se agitó a 90ºC durante 2 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. La reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 70:30 a 100:0 de acetato de etilo:heptano produciendo el compuesto del título en forma de un aceite (7,68 g, 50% de rendimiento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 2,87 (s a, 3H), 3,25 (s a, 3H), 3,39 (s, 3H), 4,37 (s,

2H), 7,74 (s, 1H).

Preparación 44

3-Yodo-piridina-2,6-diamina



44a) A una solución de 2,6-diaminopiridina (20 g, 0,18 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (400 ml) se añadió carbonato de potasio (25,3 g, 0,18 mol). A esta suspensión se añadió una solución de yodo (46,6 g, 0,18 mol) en 2-metil-tetrahidrofurano (100 ml) gota a gota durante 1 hora. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtró la reacción a través de un lecho de celita, y el filtrado se recogió y se lavó con agua (200 ml) y solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío de manera azeotrópica con diclorometano produciendo un sólido de color marrón claro. El sólido se agitó en metanol (500 ml) durante 15 minutos. La suspensión se filtró y el filtrado se recogió y se concentró a vacío. El residuo se agitó con metanol (50 ml) durante otros 15 minutos. El sólido se recogió mediante filtración y se secó produciendo 14,3 g de de un sólido de color blanquecino. El filtrado se concentró a vacío y se agitó de nuevo con metanol (15 ml). Se filtró el sólido resultante produciendo 12,2 g de sólido. Estos dos lotes se combinaron produciendo 26,5 g del compuesto

del título (62%).

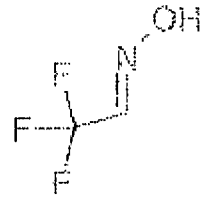
^{1}H RMN (d_6-DMSO): 5,42 (s, 2H), 5,56 (2, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,36 (d, 1H)

44b) 3-yodo-piridin-2,6-diamina también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A una solución de alcohol desnaturalizado metilado (3 - 5% de metanol en etanol, 200 ml) y triteilamina (25,4 ml, 183 mmol) se añadió 2,6-diaminopiridina (20 g, 183 mmol) y el contenido se agitó durante 30 minutos obteniendo una solución. Después se añadió una solución de yodo (46,5 g, 183 mmol) en alcohol desnaturalizado metilado (300 ml) gota a gota durante 2,5 - 3,5 horas, manteniendo la temperatura a 25ºC y la reacción se dejó agitar durante 2 hors adicionales. Se añadió una solución acuosa p/v al 10% de tiosulfato de sodio (20 g en 200 ml de agua) y la reacción se dejó agitar durante 1,5 horas. La suspensión se filtró y los compuestos orgánicos se concentraron a 40ºC a vacío con la adición de agua para mantener un volumen entre 10 ml/g y 25 ml/g hasta que se retiró todo el etanol y se produjo una suspensión de color beige. La suspensión se filtró y se secó produciendo el compuesto del título (55%).

Preparación 45

Trifluoro-acetaldehído oxima

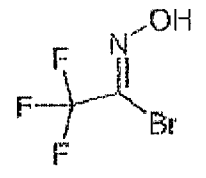


A una solución de trifluoroacetaldehídometil hemiacetal (10 g, 77 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (5,50 g, 79 mmol) en metanol (15 ml y agua (35 ml) a 0ºC se añadió lentamente hidróxido de sodio (solución acuosa al 50%) (18 ml). Después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 16 horas. Se añadió heptano (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se acidificó después mediante la adición de ácido clorhídrico (solución acuosa 6 M) (30 ml) después se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro (s), se filtraron y se evaporaron a presión atmosférica produciendo el compuesto del título en forma de un eterato 1:2, en forma de un aceite incoloro (16,77 g, que contiene 7,5 g de oxima, 86,3% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7,45 - 7,50 (m, 1H), 9,58 (s, 1H).

Preparación 46

Bromuro de (1Z)-2,2,2-trifluoro-N-hidroxietanimidoílo

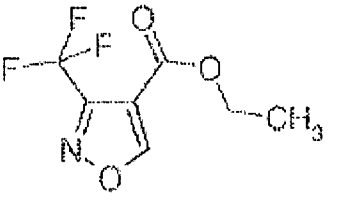


A una solución enfriada con hielo de trifluoroacetaldehído oxima (Preparación 45, 16,77 g de un eterato 2:1 que contiene 7,5 g, 66,3 mmol de la oxima) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió una solución de N-bromosuccinimida (12 g, 67 mmol) en N,N- dimetilformamida anhidra (20 ml), gota a gota durante un período de 45 minutos. Después la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante 4 horas. Se añadieron dietil éter (150 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro (s), se filtró y se evaporó a presión atmosférica produciendo el compuesto del título en forma de un eterato 1:1,5, en forma de un aceite de color amarillo (17,4 g, que contiene 12,0 g de oxima, 94% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8,02 (s, 1H).

Preparación 47

Éster etílico del ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico



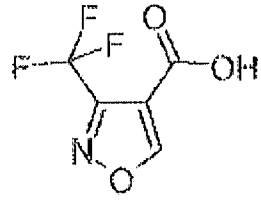
A una solución de acrilato de dimetilamino (5,0 g, 35 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió bromo-oxima (Preparación 46, 6,0 g más éter, 31 mmol), gota a gota, y la solución resultante se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, después se añadieron t-butilmetil éter (60 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (20 ml), después agua (20

ml) y salmuera (10 ml). Después se secó la fracción orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro (s), se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja / marrón (4,65 g, 72% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,35 (t, 3H), 4,36 (c, 2H), 9,03 (s, 1H).

Preparación 48

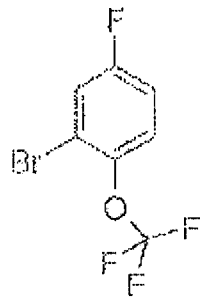
Ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico



Se calentaron conjuntamente el éster etílico del ácido 3-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (Preparación 47, 1,00 g, 4,78 mmol), ácido acético glacial (4 ml), ácido clorhídrico concentrado (2 ml, 20 mmol) y agua (2 ml, 200 mmol) coon agitación a 70ºC durante 2 horas. Se retiraron lso disolventes por evaporación a vacío y el residuo se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (40 ml) y t-butilmetil éter (80 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido (20 ml), después secó sobre Na_2SO_4 anhidro (s), se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título en forma de una goma de color marrón (70 mg, 8% de rendimiento). El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 49

[2-(trifluorometoxi)-5-fluoro-1-bromo]benceno



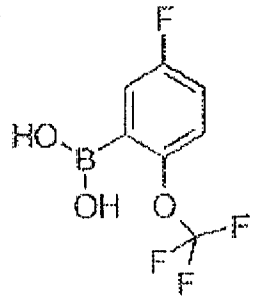
A una solución agitada de 3-bromo-4-trifluorometoxianilina (30,0 g, 0,12 mol) en ácido clorhídrico (solución acuosa 6 N) (300 ml) se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (9,7 g, 0,14 mol) en agua (30 ml) a 0ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 - 5ºC durante 1 hora hasta que el sistema de reacción se volvió transparente. Después se añadió gota a gota ácido trifluorobórico (solución acuosa al 40%) (90 ml) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó de nuevo a 0 - 5ºC durante 1 hora después se filtró. La torta del filtro se lavó con agua fría (100 ml) y dietil éter (100 ml), después se secó a vacío proporcionando la sal tetrafluoroborato de hidrazinio en forma de un sólido de color blanco (35 g, 84%). Este sólido (8,5 g, 0,024 mol) se calentó lentamente hasta 140ºC y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se destiló a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,86 g, 78%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7,02 - 7,09 (m, 1H), 7,26 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H).

EMCL (30 min) Rt = 6,9 min EM m/z 258 [MH^+]

Preparación 50

Ácido [2-(trifluorometoxi)-5-fluorofenil]bórico



Una solución de bromuro de isopropilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano) (83 ml, 0,166 mol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 2-(trifluorometoxi)-fluoro-1-bromobenceno (preparación 49, 27,6 g, 0,107 mol) en tetrahidrofurano anhidro (125 ml) a -10ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió borato de trisopropilo (26,1 g, 0,139 mol) gota a gota a -10ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió gota a gota ácido trifluorobórico (solución acuosa al 1 M) (100 ml) a 0ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y se separaron las fases, la afse acuosa se extrajo además con acetato de etilo (2 x 150 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en hidróxido de potasio (solución acuosa al 10%) (50 ml) y se extrajo con dietil éter (2 x 150 ml). La fase acuosa separada se acidificó hasta pH ~ 4 mediante la adición de ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N) (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron

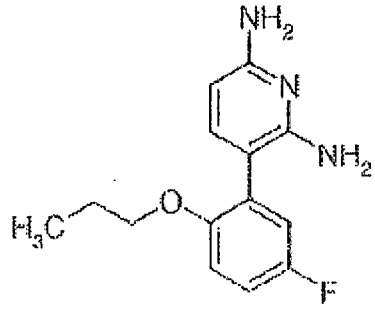
sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando un sólido de color blanquecino (5,82 g, 24%).

^1H RMN (d_6-DMSO): 7,23 - 7,32 (m, 3H), 7,53 - 7,53 (m, 1H), 8,36 (s a, 1H).

EM m/z 223 $[MH]^-$

Preparación 51

3-(5-Fluoro-2-propoxifenil)-piridina-2,6-diamina



A una suspensión de 3-yodopiridina-2,6-diamina (Preparación 44, 1,5 g, 6,38 mmol) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió ácido 5-fluoro-2-propoxifenil bórico (1,6 g, 8,10 mmol) y carbonato de sodio (744 mg, 7,02 mmol), después la suspensión se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente en nitrógeno. Se añadieron paladio (0) bis(dibencilidenacetona) (0,088 g, 0,153 mmol) y tri-terc-butil fosfina (solución 1 M en tolueno, 1,28 ml, 1,28 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 6 horas antes de concentrar a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) después salmuera (50 ml) antes de secar sobre $MgSO_4$

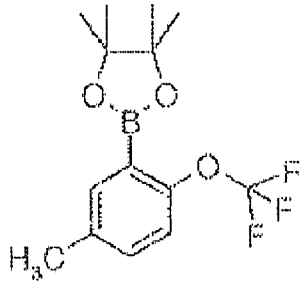
anhidro, filtrando y concentrando a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con 1:9 a 8:2 de acetato de etilo:heptano produciendo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,591 g, 35% de rendimiento).

EMCL (2 min) Rt = 0,98 min, EM m/z 262 $[MH]^+$

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 0,88 (t, 3H), 1,57 - 1,66 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 4,87 (s a, 2H), 5,50 (s a, 2H), 5,77 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 2H).

Preparación 52

2-[5-Metil-2-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolano

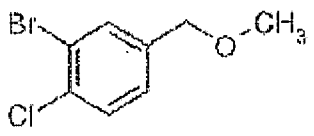


1-Bromo-5-metil-2-trifluorometoxibenceno (1,0 g, 3,92 mmol) bis(pinacolato)diboro (1,49 g, 5,88 mol), acetato de potasio (1,54 g, 15,7 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,287 g, 0,392 mmol) se combinaron y se agitaron en dimetilsulfóxido (25 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 100°C durante 10 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre terc-butilmetil éter (100 ml) y

agua (100 ml). Se retiró el material insoluble mediante filtración después el extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (895 mg, 76%). Se recogió el material sin purificación adicional para la siguiente fase.

Preparación 53

2-Bromo-1-cloro-4-metoximetil-benceno

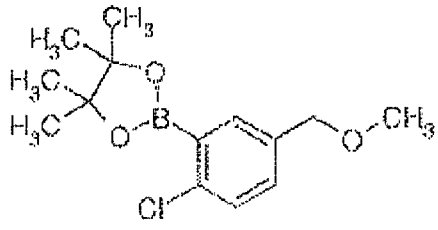


A una solución agitada de 4-cloro-3-bromofenil-metanol (citado en la patente de Amgen WO 030099776) (900 mg, 4,06 mmol) en 2-metil-tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidróxido de potasio (912 mg, 16,3 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió yodometano (1,01 ml, 4,00 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. EMCL indicó que la reacción estaba incompleta. Se añadió hidróxido de potasio (912 mg, 16,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos antes de añadir más yodometano (4,04 ml, 16 mmol) y se continuó la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (60 ml) y solución saturada de salmuera (30 ml) y se separaron las fases. Además se lavó el extracto orgánico con solución saturada de salmuera (2 x 30 ml) después se secó sobre $MgSO_4$ (s), se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (901 mg, 94%).

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 3,40 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 5,50 (s a, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (s, 1H).

Preparación 54

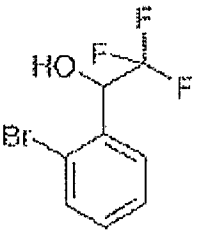
2-(2-cloro-5-metoximetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolano



2-Bromo-1-cloro-4-metoximetilbenceno (Preparación 53, 901 mg, 3,83 mmol) bis(pinacolato)diboro (1,46 g, 5,74 mol), acetato de potasio (1,50 g, 15,3 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,280 g, 0,383 mmol) se combinaron y se agitaron en dimetilsulfóxido (10 ml). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentar hasta 100ºC durante 14 horas. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y solución saturada de salmuera (100 ml). Se retiró el material insoluble mediante filtración después el extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color negro (1,97 g, > 100%). Se recogió el material sin purificación adicional para la siguiente fase.

Preparación 55

1-(2-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

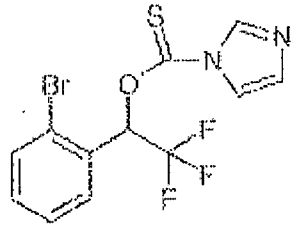


A una solución de 2-bromobenzaldehído (27,0 g, 146,5 mmol) y trimetilsililtrifluorometano (25,0 g, 175,8 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 5 ml, 5 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió además hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (49,0 g, 175,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se lavó con ácido clorhídrico (solución acuosa 2 N) (4x 100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con Na_2CO_3 (solución acuosa a al 10%) (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (45,0 g, ~ 100%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,79 (s a, 1H), 5,58 (c, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).

Preparación 56

O-[1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-éster del ácido imidazol-1-carbotioico

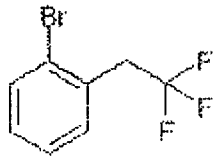


Se añadió por partes tiofosgeno (24,0 g, 210,0 mmol) a una suspensión agitada vigorosamente de imidazol (57,0 g, 840,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 1-(2-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (Preparación 55, 46 g bruto, aproximadamente 140 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se añadió a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre del de sílice eluyendo con éter de petróleo : acetato de etilo (10:1) produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (41,5 g, 81%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7,09 (s, 1H), 7,19 (c, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,39 (s, 1H).

Preparación 57

1-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-benceno

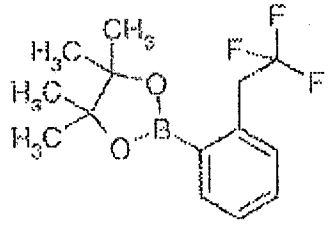


Se calentó a reflujo una solución de O-[1-(2-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil]-éster del ácido imidazol-1-carbotioico (Preparación 56, 27,0 g, 73,8 mmol) en tolueno (400 ml) y se trató con hidruro de tri-n-butilestaño en tres partes: 22 g (75,6 mmol) al principio, 10 g adicionales (34,4 mmol) después 30 min, y finalmente 11 g (37,8 mmol) 30 minutos más tarde. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después el producto se destiló a 25 Pa, 60 - 100ºC produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (17,0 g, 59%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,59 (c, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Preparación 58

4,4,5,5-tetrametil-2-[2-(2,2,2,-trifluoroetil)-fenil]-[1,3,2]dioxaborolano



La mezcla del compuesto 1-bromo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-benceno

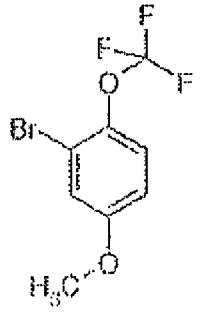
(Preparación 57, 15,0 g, bruto, aproximadamente 27,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,5 g, 41,4 mmol), acetato de potasio (8,1 g, 82,8 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,5 g, 0,68 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se desgasificó durante tres veces y se calentó a 80-90°c durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió después el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con eluyendo con éter de petróleo produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (5,3 g, 67%).

EM m/z 304,1 $[M+NH4]^+$

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,37 (s, 12H), 3,86 (c, 2H), 7,33 - 7,37 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,88 (d, 1H).

Preparación 59

2-Bromo-4-metoxi-1-trifluorometoxi-benceno



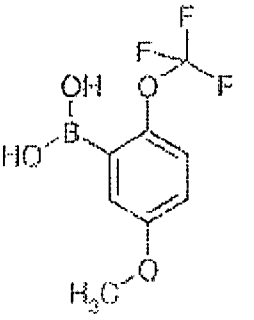
A una suspensión agitada de 3-bromo-4-trifluorometoxi-fenol (20,0 g, 82,6 mol) y carbonato de potasio (46,3 g, 330,4 mmol) en acetona (600 ml) se

añadió gota a gota yodometano (46,9 g, 330,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente después se filtró y el filtrado se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (19,8 g, 93%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,73 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H).

Preparación 60

Ácido 5-metoxi-2-(trifluorometoxi)-fenil bórico



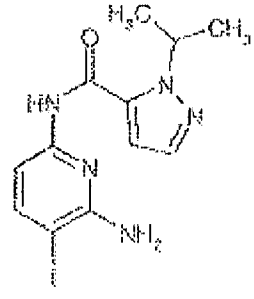
A una solución agitada de 2-bromo-4-trifluorometoxi-benceno (Preparación 59, 19,0 g, 73,9 mol) en tetrahidrofurano anhidro (400 ml) se añadió n-butil litio (solución 2,5 M en hexanos, 44,2 ml, 110,9 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a -70°C durante 1 hora. El borato de tri-isopropilo (20,9 g, 110,9 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml). La mezcla resultante se

acidificó hasta pH ~ 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (solución acuosa 1 N). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml) después se secó sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante recristalización en acetato de etilo : éter de petróleo (2 ml:50 ml) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,5 g, 43%).

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 3,76 (s, 3H), 6,99 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 8,36 (s, 2H).

Preparación 61

N-(6-amino-5-yodopiridina-2-il)-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida



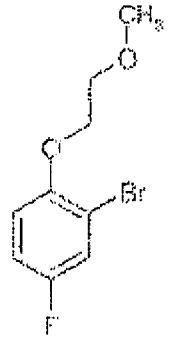
Procedimiento A que usa 3-yodo-piridina-2,6-diamina (Preparación 44), 1,6-equivalentes de lutidina y 1,5 equivalentes de cloruro de ácido preparado a partir de ácido 2-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico. Purificado mediante trituración con metanol:acetato de etilo 1:2 produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (608 mg, 38%).

EMCL Rt = 3,10 min, EM m/z 372 $[MH]^+$

^1H RMN ($CDCl_3$): 1,50 (d, 6H), 4,80 (s a, 2H), 5,45 - 5,52 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 (s a, 2H).

Preparación 62

2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-benceno

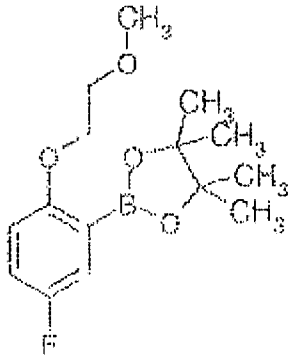


A una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (1,2 g, 6,28 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2,78 g, 20 mmol) y 2-bromoetil metil éter (0,85 ml, 9,5 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se concentró a vacío. Se añadieron terc-butil-dimetil éter (20 ml) e hidróxido de sodio (solución acuosa 1 M) (10 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución saturada de salmuera (10 ml) después se secó sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano : acetato de etilo (9:1) produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,03 g, 66%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,46 (s, 3H), 3,76 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H).

Preparación 63

2-[5-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano



La mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxietoxi)-benceno (Preparación 62, 1,0 g, 4,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,02 mmol), acetato de potasio (1,58 g, 16,1 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,29 g, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se desgasificó tres veces y se calentó a 100ºC durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió después el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se diluyó con terc-butil-dimetil éter (30 ml) y se filtró a través de arbocel ™. El filtrado se lavó con agua (10 ml) después solución saturada de salmuera (10 ml) antes de secar sobre Na_2SO_4 (s) anhidro. La solución se filtró después se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón oscuro. Esto se disolvió en terc-butil-dimetil éter : heptano (10 ml : 10 ml) y se

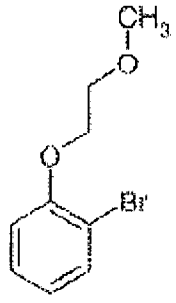
alvó con bicarbonato de sodio (solución acuosa) retirando las pequeñas cantidades de N,N-dimetilformamida. Esto proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (975 mg, 82%). El material se recogió sin purificación adicional.

EM m/z 297 $[MH]^+$

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,31 (s, 12H), 3,44 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 7,28 (dd, 1H).

Preparación 64

2-Bromo-1-(2-metoxietoxi)-benceno

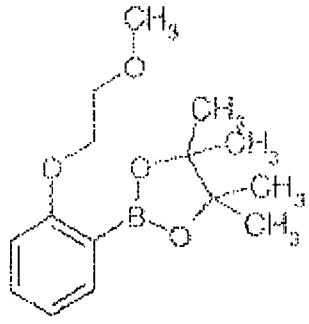


2-bromofenol (4,03 g, 23,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se trató como para la preparación 62 produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (2,8 g, 62%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,47 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,82 (dt, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,51 (dd, 1H).

Preparación 65

2-[2-(2-metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

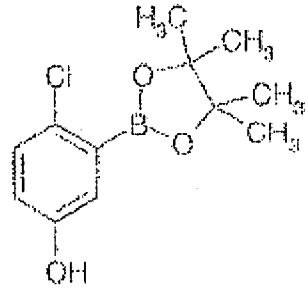


2-bromo-1-(2-metoxietoxi)benceno (Preparación 64, 1,7 g, 7,36 mmol) se trató como para la preparación 63 produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (1,50 g, 73%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,32 (s, 12H), 3,47 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,84 (dd, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,63 (dd, 1H).

Preparación 66

2-[2-cloro-5-hidroxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

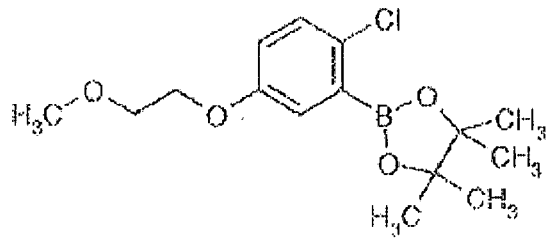


Ácido 2-cloro-5-hidroxifenil bórico (2,00 g, 11,6 mmol) y 2,3-butanodiol, 2,3-dimetil, hexahidrato (165 g, 13,9 mmol) se agitaron conjuntamente en tetrahidrofurano (110 ml) a temperatura ambiente durante horas. Se retiró el disolvente a vacío, y se añadió diclorometano (20 ml). Esta solución se lavó con agua (3 x 20 ml). Se evaporó el extracto orgánico a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite incoloro (2,7 g, 91%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,34 (s, 12H), 4,62 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).

Preparación 67

2-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

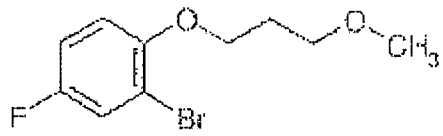


2-Metoxietil éster del ácido metanosulfónico (70,5 mg, 0,50 mmol) y 2-[2-cloro-5-(2-metoxietoxi)-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 66, 100 mg, 0,42 mmol) se agitaron conjuntamente en N,N-dimetilacetamida (4 ml). Se añadió carbonato de potasio (58 mg, 0,42 mmol) y la solución resultante se calentó hasta 100ºC durante 10 horas. La mezcla de

reacción se enfrió después se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto. El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 68

2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno

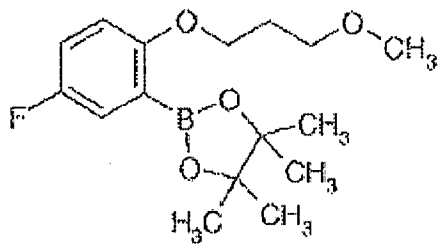


2-bromo-4-fluorofenol (950 mg, 4,97 mmol) y 1-bromo-3- metoxipropano (1000 mg, 6,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató como para la preparación 62 produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (1,16 g, 88%).

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

Preparación 69

2-[4-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

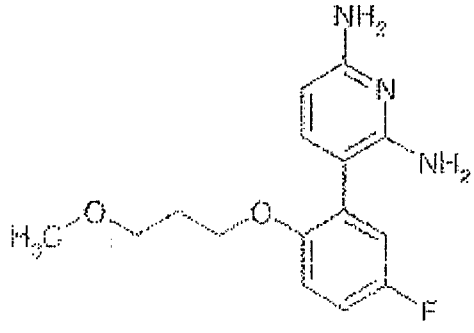


2-bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 68, 1,15 g, 4,37 mmol) se trató como para la preparación 63 produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oscuro (1,55 g, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

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

Preparación 70

3-[5-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-piridina-2,6 diamina



2-[4-fluoro-2-(3-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 69, 581 mg, 1,87 mmol) se trató como para la preparación 51

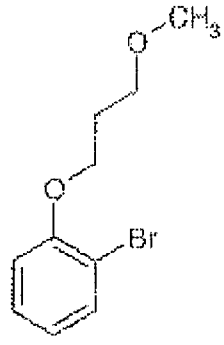
produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón (142 mg, 57%).

EMCL (2 min) Rt = 0,92 min, EM m/z 292 $[MH]^+$

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,85 - 1,95 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,25 (s a, 2H), 5,98 (d, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 3H), 7,16 (d, 1H).

Preparación 71

2-Bromo-1-(2-metoxipropoxi)-benceno



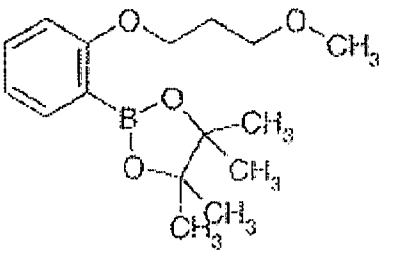
2-bromofenol (861 mg, 4,97 mmol) y 1-bromo-3-metoxipropano (1000 mg, 6,53 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató como para la preparación 62 produciendo el compuesto del título bruto en forma de un líquido incoloro (1,23 g, 101%).

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 1,90 - 1,98 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,86 (dt, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Preparación 72

510

2-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

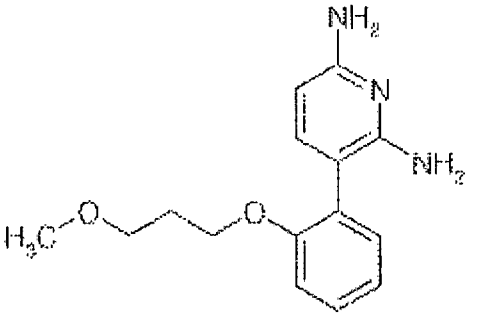


2-bromo-1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 71, 1,11 g, 4,53 mmol) se trató como para la preparación 63 produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oscuro (1,42 g, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

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

Preparación 73

3-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-piridina-2,6 diamina



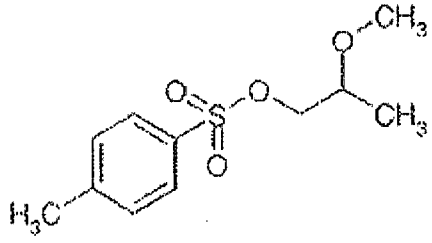
2-[2-(3-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (Preparación 72, 684 mg, 2,34 mmol) se trató como para la preparación 51 produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (217 mg, 75%).

EMCL (2 min) Rt = 0,90 min, EM m/z 274 $[MH]^+$

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

Preparación 74

2-Metoxipropil éter del ácido tolueno-4-sulfónico



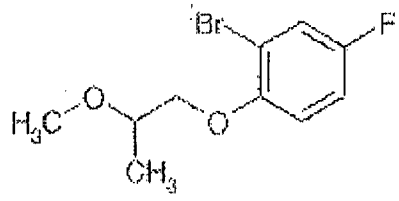
A una solución agitada de 2-metoxi-propan-1-ol (1,70 ml, 18,86 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 2,6-lutidina (4,38 ml, 37,9 mmol) seguido de cloruro de para-toluensulfonilo (4320 mg, 22,6 mmol) por partes. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se evaporaron los disolventes a vacío, después se añadieron acetato de etilo (100 ml) y ácido cítrico saturado (acuoso) (100 ml). Se separaron las fases y el extracto orgánico se lavó con ácido cítrico saturado adicional (acuoso) (2 x 40 ml). El extracto orgánico se lavó después con bicarbonato sódico saturado (solución acuosa) (50 ml) después se secó sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se

evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto (4,51 g, 56%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,08 (d, 3H), 2,42 (d, 3H), 3,26 (3, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Preparación 75

2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno



A una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (790 mg, 4,14 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se añadió carbonato de potasio (1,43 g, 10,3 mmol) y 2-metoxipropil éter del ácido tolueno-4-sulfónico (Preparación 74, 2,32 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (6 ml). La solución resultante se calentó hasta reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se concentró a vacío. Se añadieron terc-butil-dimetil éter (100 ml) y carbonato ácido de sodio saturado (solución acuosa) (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con carbonato ácido de sodio saturado (solución acuosa) (50 ml) después agua (20 ml). Después la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano : tolueno (9 : 1) a tolueno (100%). Las fracciones similares se evaporaron a vacío después se destilaron azeotrópicamente con acetato de etilo produciendo el compuesto del título en

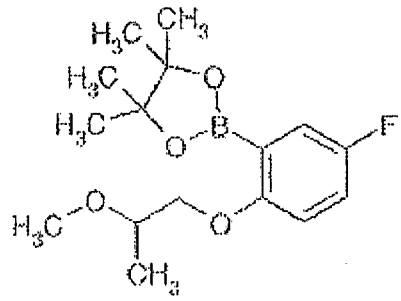
53

forma de un aceite incoloro (475 mg, 31%).

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

Preparación 76

2-[5-Fluoro-2-(2-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

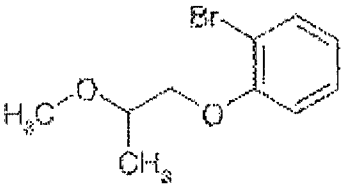


La mezcla de 2-Bromo-4-fluoro-1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 75, 475 mg, 1,30 mmol), bis(pinacolato)diboro (420 mg, 1,66 mmol), acetato de potasio (500 mg, 5,16 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (95 mg, 0,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se desgasificaron tres veces y se calentaron a 100ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió después el disolvente se retiró a vacío. El producto bruto se diluyó con terc-butil-dimetil éter (60 ml) y solución saturada de salmuera (30 ml) después se filtró a través de arbocel ™. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) después solución saturada de salmuera (10 ml) antes de secar sobre $MgSO_4$ (s) anhidro. La solución se filtró después se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón oscuro (577 mg, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 1,20 (d, 3H), 1,30 (s, 12H), 3,30 (s, 3H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H).

Preparación 77

2-Bromo-1-(2-metoxipropoxi)-benceno

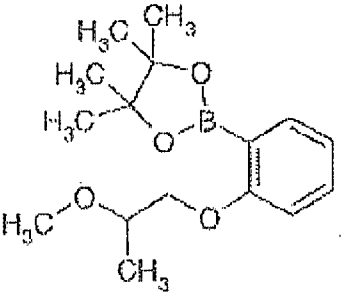


Una solución de 2-bromofenol (790 mg, 4,14 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se trató como para la preparación 75 produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (580 mg, 56%).

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 1,20 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,62 - 3,70 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 6,90 (dt, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,55 (dd, 1H).

Preparación 78

2-[2-(2-metoxipropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil -[1,3,2]-dioxaborolano



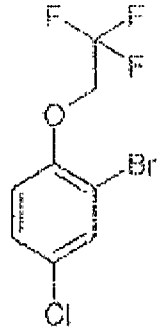
2-Bromo-(1-(2-metoxipropoxi)-benceno (Preparación 77, 580 mg, 2,31

mmol) se trató como para la preparación 76 produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón oscuro (1,02 g, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 1,10 (d, 3H), 1,25 (s, 12H), 3,35 (s, 3H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,80 - 3,95 (m, 2H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,45 (d, 1H).

Preparación 79

2-Bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno



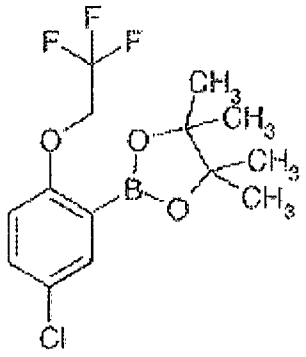
A una solución agitada de 2-bromo-4-clorofenol (3,38 mg, 16,3 mmol) en 1-2-metil-2-pirrolidinona anhidra (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (8,0 g, 24,4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C antes de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de cesio (8,0 g, 24,4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C antes de la adición de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (3,78 g, 16,3 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Para estimular la reacción completa la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente después se añadió agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con heptano (3 x 50 ml). Se combinaron todos los extractos orgánicos después se secaron sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (4,20 g, 89%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,39 (c, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H).

Preparación 80

2-[5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil -[1,3,2]-dioxaborolano

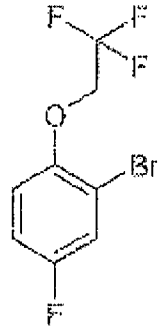


A una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno (Preparación 79, 0,110 g, 0,38 mmol), acetato de potasio (0,336 g, 3,42 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,290 g, 1,14 mmol) en dimetoxietano desgasificado (4,5 ml) se añadió 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,009 g, 0,011 mmol). La mezcla de reacción se selló en un vial de microondas de 5 ml antes de irradiarse en un microondas a 120ºC durante 20 minutos con agitación. El tubo después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente antes de que la mezcla se retirara del recipiente y se filtró a través de

un lecho de arbocel ™. Esto se lavó después con diclorometano (50 ml) antes de que los lavados de disolvente recogidos se concentraran a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (128 mg, 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 81

2-Bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno

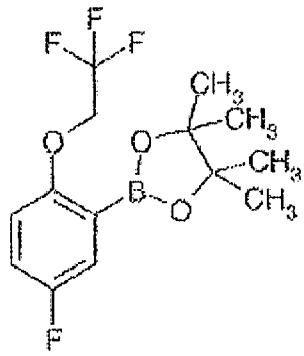


Una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (3,74 g, 19,6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (25 ml) se trató como para la preparación 79 produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (4,60 g, 86%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,38 (c, 2H), 6,85 - 7,05 (m, 2H), 7,37 (d, 1H).

Preparación 82

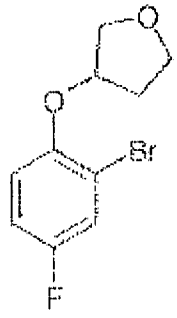
2-[5-Fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil -[1,3,2]-dioxaborolano



Una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benceno (Preparación 81, 0,150 g, 0,52 mmol) se trató como para la preparación 80 produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (145 mg, 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 83

3-(2-Bromo-4-fluorofenoxi)-tetrahidrofurano



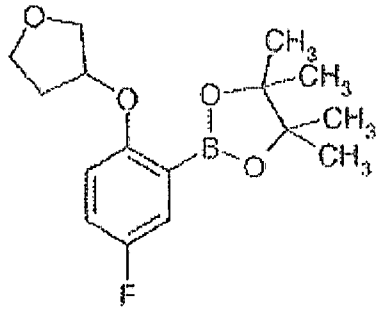
A una solución de 2-bromo-4-fluorofenol (500 mg, 2,62 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (1090 mg, 7,75 mmol) seguido de 3-bromotetrahidrofurano (1000 mg, 6,62 mmol) y la solución resultante se calentó hasta 85ºC en un Reacti-vial ™ durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió después los disolventes se retiraron a vacío, se

añadieron terc-butil-dimetil éter (20 ml) e hidróxido de sodio (solución acuosa al 10%) (10 ml) y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con hidróxido de sodio adicional (solución acuosa al 10%) (10 ml) después solución saturada de salmuera (10 ml). Después la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (983 mg, > 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 1,83 - 2,22 (m, 2H), 3,82 - 3,89 (m, 1H), 7,11 - 7,15 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,53 - 7,55 (dd, 1H).

Preparación 84

2-[5-Fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil -[1,3,2]-dioxaborolano

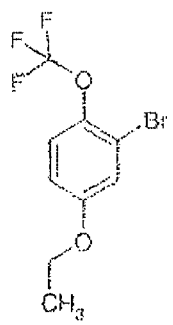


Una solución de 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-tetrahidrofurano (Preparación 83, 0,200 g, 0,77 mmol) se trató como para la preparación 80 produciendo el compuesto del título bruto en forma de una goma de color marrón (191 mg, 81%). El material se recogió sin purificación adicional.

^{1}H RMN (d_6-DMSO): 1,25 (m, 12H), 2,05 - 2,11 (m, 2H), 3,71 - 3,88 (m, 4H), 4,87 - 4,92 (m, 1H), 6,93 - 6,97 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 2H).

Preparación 85

2-Bromo-4-etoxi-1-trifluorometoxi-benceno



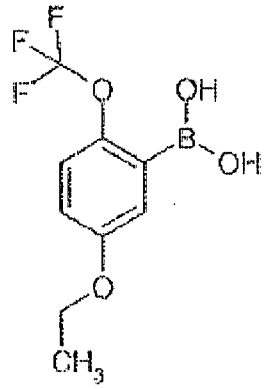
A una solución de 3-bromo-4-trifluorometoxifenol (1,0 g, 2,48 mmol) en acetona (30 ml) se añadió yoduro de etilo (0,795 ml, 9,94 mmol) seguido de carbonato de potasio (1,37 g, 9,94 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió después se filtró y se concentró a vacío. Se añadieron diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y la solución se filtró a través de un cartucho de separación de fase. Se recogió la fase orgánica, y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite incoloro (884 mg, 80%). El material se recogió sin purificación adicional.

EMCL (2 min) Rt = 1,82 min, EM m/z 286 $[MH]^+$

^{1}H RMN (d_6-DMSO) 1H: 1,25 (t, 3H), 4,05 (c, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H).

Preparación 86

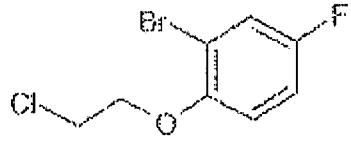
Ácido [5-etoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]bórico



A una solución agitada de 2-bromo-4-etoxi-1-trifluorometoxi-benceno (Preparación 85, 884 mg, 3,10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió n butil litio (solución 2 M en ciclohexanos, 2,33 ml, 4,65 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -70°C en una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a esta temperatura durante 1 hora después se añadió tri-isopropilborato (875 mg, 4,65 mmol), y la reacción se mantuvo a -70°C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó después mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa) (5 ml), seguido de la acidificación con ácido clorhídrico (solución acuosa 2 N) (10 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtraron y se evaporaron a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un sólido de color blanco (552 mg, 71%). El material se recogió sin purificación adicional.

Preparación 87

2-Bromo-1-(2-cloroetoxi)-4-fluorobenceno

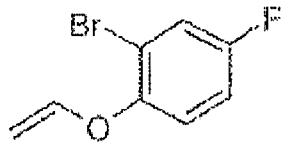


A una solución de 2-cloroetil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (2,80 g, 11,93 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió 2-bromo-4-fluorofenol (2,73 g, 14,30 mmol), y carbonato de potasio (3,30 g, 23,90 mmol). Después la reacción resultante se calentó a 50ºC con agitación durante 6 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, al mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de sodio (solución acuosa 1 M, 30 ml) y se añadió terc-butildimetil éter (50 ml). Se separaron las fases y el extracto orgánico se lavó con solución saturada de salmuera (30 ml), antes de secarse sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo : heptano 1 : 99 a 10 : 90 produjo el compuesto del título bruto en forma de un aceite incoloro (1,50 g, 50%).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,82 - 3,85 (t, 2H), 4,23 - 4,26 (t, 2H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H).

Preparación 88

2-Bromo-4-fluoro-1-viniloxi-benceno



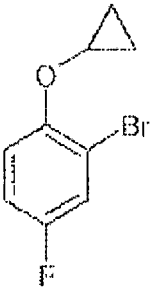
A una solución enfriada en hielo de 2-bromo-1-(2-cloroetoxi)-4-fluorobenceno (Preparación 87, 1,2 g, 4,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) en nitrógeno se añadió terc-butóxido de potasio sólido (1,06 g, 9,47 mmol) por partes durante 5 minutos. La solución resultante se dejó que alcanzara temperatura ambiente después la agitación se continuó durante 72 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío. Se añadieron terc-butildimetil éter (25 ml) y agua (25 ml) y se separaron las fases. El extracto orgánico se lavó con solución saturada de salmuera (20 ml) después se secó sobre $MgSO_4$ (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo (745 mg, 73%). El material se recogió sin purificación adicional.

EM m/z 233 [M + NH_4]

^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,42 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,69 - 7,02 (m, 2H), 7,30 (dd, 1H).

Preparación 89

2-Bromo-1-ciclopropoxi-4-fluoro-benceno

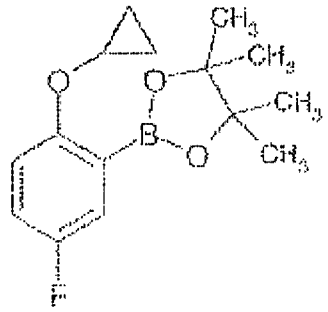


Se añadió dietil cinc (1M en tolueno, 23 ml, 23 mmol) en nitrógeno con agitación a una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-viniloxi-benceno (Preparación 88, 1,0 g, 4,61 mmol) en diclorometano (45 ml) a -10°C (sal de hielo-MeOH), teniendo cuidado de mantener la temperatura por debajo de 0°c. Después se añadió diyodometano (6,17 g, 23 mmol) en diclorometano (10 ml) mediante una jeringa a la mezcla de reacción durante 5 minutos asugurándose que la mezcla de reacción permanecía a una temperatura por debajo de +5°C (temperatura interna). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante veinte minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 72 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (solución acuosa) (5 ml) después se retiró la fase orgánica, mientras la acuosa se extraía con diclorometano adicional (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna eluyendo con terc-butildimetil éter : heptano 1 : 99 a 1 : 19 produjo el compuesto del título casi puro (93 mg, 9%).

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

Preparación 90

2-(2-Ciclopropoxi-5-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]- dioxaborolano



Una solución de 2-bromo-1-ciclopropoxi-4-fluorobenceno (Preparación 89, 0,100 g, 0,43 mmol) se trató como para la preparación 80 produciendo el compuesto del título bruto en forma de un aceite de color marrón (120 mg, 100%). El material se recogió sin purificación adicional.

La capacidad de Iso derivados de piridina de la fórmula (I) para inhibir el canal $Na_{V1.8}$ se puede medir usando el ensayo descrito a continuación.

Ensayo VIPR para los compuestos Nav1.8

Esta criba se usa para determinar los efectos de los compuestos sobre los canales de sodio resistentes a tetrodotoxina (TTX-R) en la línea celular que expresa Human Nav1 .8 (HEK293), utilizando la tecnología de Tensión Fluorescente de aurora / Lector de sonda de ion (VIPR). Este experimento se basa en FRET (Transferencia de energía de resonancia por Fluorescencia) y usos de dos moléculas fluorescentes. La primera molécula, Oxonol ($DiSBAC_2$

(3)), es un ion altamente fluorescente, cargado negativamente, hidrófobo que "detecta " el potencial eléctrico trans-membrana. En respuesta a los cambios en el potencial de membrana, se puede redistribuir rápidamente entre dos sitios de unión sobre lados opuestos de la membrana plasmática. La redistribucón dependiente de la tensión se transduce en una lectura fluorescente ratiométrica mediante una segunda molécula fluorescente (Coumarin (CC2-DMPE)) que se une de manera específica a una cara de la membrana plasmática y funciona como una pareja FRET al ion sensible a la tensión móvil. Para permitir que el ensayo funcione, los canales se tienen que mantener farmacéuticamente en el estado abierto. Esto se logra mediante tratamiento de las células con o bien deltametrina (para $Nav_{1.8}$) o veratridina (para el ensayo SHSY-5Y para los canales TTX- S)

Mantenimiento de células:

Células $Nav_{1.8}$ humanas se desarrollaron en matraces T225, en un incubador humidificado de CO_2 al 5% hasta aproximadamente 70% de confluencia. La composición media consta de DMEM/F-2, FCS al 10% y 300 µg/ml de Geneticina. Se dividen usando fluido de disociación de células 1:5 a 1:20, dependiendo de las neecsidaddes de programación, y se desarrollaron durante 3 - 4 días antes de la siguiente división.

PROTOCOLO

Día Uno:

Se sembraron células HEK-$Nav_{1.8}$ (100 µl por pocillo) en placas revestidas con poli-D-lisina antes de la experimentación como sigue: - 24 horas @ $3,5 \times 10^4$ células / pocillo ($3,5 \times 10^5$ células / ml) o usando la tecnología de selección:

Día dos. Ensayo VIPR

1. Tampones de equilibrio a temperatura ambiente durante 2 horas o a 37°C durante 30 minutos antes de la experimentación.

2. Preparar tinte de Cumarina (véase a continuación) y almacenar en la oscuridad. Cebar el lavador de placas con tampón sin Na^+ y lavar las células dos veces, Nota: Depósitos de lavador de placas ~ 30 µl de tampón residual por pocillo. Añadir 100 µl de solución de Cumarina (CC2-DMPE) (véase a continuación) a las células y se incubaron durante 45 minutos a temperatura ambiente evitando la luz brillante.

3. Preparar tiente de Oxonol ($DISBAC_2(3)$) dye (véase a continuación):

4. Retirar mediante aspiración la solución de Cumarina de las células mediante lavado en tampón sin Na^+.

5. Añadir 30 µl de compuesto después añadir 30 µl de solución de Oxonol a las células e incubar durante 45 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad (volumen de pocillo total ~ 90 µl).

6. Una vez que se ha completado la incubación, las células están listas para ser ensayadas usando VIPR para que el potencial de membrana se recupere de nuevo.

Los datos se analizaron y se reseñaron como relaciones normalizadas de intensidades medidas en los canales de 460 nm y 530 nm. El procedimiento de cálculo de estas relaciones se realizó como sigue. Una placa adicional contenía solución de control con las mismas concentraciones de DisBAC2(3) como se usan en las placas de células, sin embargo no se incluyó ninguna célula en la placa de fondo. Los valores de intensidad en cada longitud de onda

se promediaron para los puntos de muestra 5 - 7 (inicial) y 44 - 49 (final). Estos promedios se sustrajeron de los valores de intensidad durante los mismos períodos de tiempo en todos los pocillos de ensayo. La relación inicial obtenida de las muestras 3 - 8 (Ri) y la relación final obtenida de las muestras 45 - 50 (Rf) se definen como:

Ri = (intensidad 460 nm, muestras 3 - 5 - antecedente 460 nm, muestras 3 - 5) (Intensidad 580 nm, muestras 3 - 5 - antecedente 580 nm, muestras 3 - 5)

Rf = (intensidad 460 nm, muestras 25 - 30 - antecedente 460 nm, muestras 25 - 30) 15 (intensidad 580 nm, muestras 25 - 30 - antecedente 580 nm, muestras 25 - 30)

Los datos finales se normalizan a la relación de partida de cada pocillo y se reseñan como Rf/Ri. Este análisis se realiza usando un programa específico computarizado diseñado para los datos generados de VIPR.

Los valores de relación de Rf/Ri se representan gráficamente usando Excel Labstats (ajuste de curva) o analizados mediante ECADA para determinar un valor de CI_{50} para cada compuesto.

Tampón coadyuvante de Na^+ pH 7,4 (ajustado con NaOH 5 M) — 10 X de solución madre

Componente:	peso molecular/Conc^n:	peso/volumen	10X Conc. (mM)	1X Conc: (mM):
NaCl	58,44	93,59 g	1600	160
KCL	74,.55	3,35 g	45,0	4,5
$CaCl_2$	solución 1 M 20 ml		20,0	2
$MgCl_2$	203,31	2,03 g	10,0	1

Hepes	238,3	23,83 g	100	10
dH_2O	1L			

Tampón sin Na^+ pH 7,4 (ajustado con KOH 5 M) — 10 X de solución madre

Componente:	peso molecular/Conc^n:	peso/volumen	10X Conc. (mM)	1X Conc: (mM):
Cloruro de colina	139,6	223,36g	1600	160
$CaCl_2$	solución 1 M	1 ml	1,0	0,1
$MgCl_2$	203,31	2,03 g	10,0	1,0
Hepes	238,3	23,83 g	100	10
dH_2O	1L			

1 X Tampón sin Na^+: - 400 ml 10 X + 3600 ml de dH2O

2 X Tampón sin Na^+: - 100 ml 10 X + 400 ml de dH2O

1X de Tampón coadyuvante de Na^+: 50 ml 10X de coadyuvante de Na^+ + 450 ml de dH2O

Cumarina (CC2-DMPE): para dos placas:

Primero mezclar 220 µl de Cumarina (1 mM) + 22 µl de Plurónico (20%) en un tubo + 22 ml de 1X de Na^+, agitado en aparato Vórtex suavemente

	Conc de Solución^n	Conc. Final del ensayo^n
Cumarina (1 mM)	10 µM	10 µM

Oxonol ($DISBAC_2(3)$): para 2 placas:-

48 µl de Oxonol (5 mM) + 120 ul de Tartrazina (200 mM) Vortex

8,0 ml de 2X de tampón sin Na^+ Vortex

1,6 µl de Deltametrin (5 mM) Vortex

	Conc de Solución^n	Conc. Final del ensayo^n
Oxonol (5 mM)	30 µM	10 µM
Deltametrina (5 mM)	1 µM	330 nM
Tartrazina (200 mM)	3 mM	1,0 mM

Ensayo TTX-S

El ensayo de TTX-S se realizó en la línea celular SHSY-5Y que expresa de manera constitutiva un número de canales de sodio activados por la tensión sensibles a tetrodotoxina incluyendo $Na_{v1,2}$, $Na_{v1,3}$ y $Na_{v1,7}$. Al procedimiento detallado anteriormente para el ensayo de $Na_{v1,8}$ siguió la excepción de que la vertridina se sustituyó por la deltramidina en el ensayo como un abridor de los canales de calcio, a una concentración de ensayo final de 50 µM.

Ensayo de $Na_{v1,5}$

El ensayo de $Na_{v1,5}$ se realiza en células HEK293 que expresan $Na_{v1,5}$ humano de la misma manera que el ensayo de $Na_{v1,8}$.

Nº de ejemplo	CI50 de $Na_{v1,8}$ (μM)	CI50 $Na_{v1,5}$ (μM)	CI50 TTX-S (μM)	Nº de ejemplo	CI50 de $Na_{v1,8}$ (μM)	CI50 $Na_{v1,5}$ (μM)	CI50 TTX-S (μM)
1	5,8	24	> 32	91	2,6	> 32	> 32
2	1,7	> 32	30	92	0,57	19	17
3	0,90	15	11	93	1,5	> 32	7,1
4	0,68	-	-	94	> 32	31	19
5	0,90	> 32	> 32	95	> 32	> 32	29
6	1,1	13	23	96	5,9	7,1	12
7	0,63	6,3	9,2	97	1,9	-	5,4
8	1,6	20	7,6	98	2,0	-	10
9	4,2	27	> 32	99	3,2	15	6,6
10	25	> 32	> 32	100	6,3	-	4,4
11	2,4	18	11	101	3,7	-	6,2
12	3,0	> 32	> 32	102	2,3	-	5,4
13	8,8	> 32	> 32	103	4,1	-	8,4

532

14	8,4	> 32	> 32	104	3,3	-	8,0
15	10,	13	21	105	3,5	-	7,7
16	1,9	11	9,6	106	5,3	16	8,1
17	3,4	19	7,7	107	2,5	2,5	3,1
18	1,6	8,5	1,8	108	26	> 32	27
19	14	> 32	25	109	5,7	27	-
20	1,0	17	14	110	1,5	2,3	-
21	23		27	111	0,51	16	6,1
22	1,0	4,6	-	112	0,94	7,7	4,5
23	1,6	17	9,4	113	3,8	14	8,7
24	0,44	8,5	11	114	0,31	4,1	4,0
25	1,6		10	115	0,28	7,9	5,3
26	0,56	11	8,5	116	2,3	28	26
27	0,37	10	3,2	117	2,3	21	12
28	0,67	9,5	-	118	13	16	13
29	0,55	6,4	8,2	119	2,0	31	26

30	1,3	16,	28	120	12	10	5,2
31	3,9	30	20	121	10	8,6	3,2
32	0,64	7,8	2,6	122	19	14	12
33	6,5	> 32	23	123	2,4	> 32	-
34	3,1	16	19	124	11	12	8,6
35	11	> 32	> 32	125	25	> 32	-
36	1,3	6,4	2,2	126	5,9	> 32	-
37	0,44	3,6	1,2	127	> 32	10	> 32
38	2,6	25	26	128	15	> 32	> 32
39	0,93	21	13	129	3,5	20	-
40	20	31	30	130	2,3	22	-
41	0,25	12	11	131	0,64	18	-
42	2,5	> 32	22	132	1,5	> 32	-
43	0,32	12	10	133	2,9	> 32	-
44	3,2	-	8,1	134	0,41	18	-
45	2,6	-	13	135	0,28	26	-

46	1,2	-	30	136	0,60	27	-
47	1,4	7,4	6,1	137	1,2	18	-
48	0,76	22	3,3	138	1,0	23	-
49	6,1	-	12	139	2,1	7,5	-
50	3,1	19	9,8	140	0,43	18	-
51	2,6	-	4,5	141	5,4	> 32	-
52	0,95	16	6,4	142	0,96	17	-
53	2,3	22	15	143	0,97	24	-
54	1,2	20	18	144	0,53	23	-
55	23	> 32	> 32	145	1,5	28	-
56	2,4	17	8,1	146	-	13	-
57	3,7	> 32	21	147	12	> 32	-
58	9,3	31	17	148	0,56	10	-
59	3,6	31	17	149	4,0	> 32	-
60	4,3	20	> 32	150	2,5	19	-
61	1,3	9,7	9,7	151	5,1	> 32	-

62	5,1	17	11	152	1,9	31	-
63	4,3	16	4,4	153	8,8	> 32	-
64	5,0	14	3,7	154	0,47	10	-
65	5,3	12	3,2	155	18	> 32	-
66	2,4	-	11	156	3,1	31	-
67	5,0	31	22	157	9,5	> 32	-
68	3,9	17	5,0	158	15	> 32	-
69	16	16	3,6	159	4,7	> 32	-
70	11	28	14	160	13	> 32	-
71	> 32	> 32	> 32	161	6,7	> 32	-
72	8,6	-	15	162	0,09	7,7	-
73	4,7	> 32	18	163	0,48	9,9	-
74	4,2	-	30	164	-	-	-
75	1,4	-	24	165	-	-	-
76	0,86	-	6,5	166	-	-	-
77	5,0	-	> 32	167	11	> 32	-

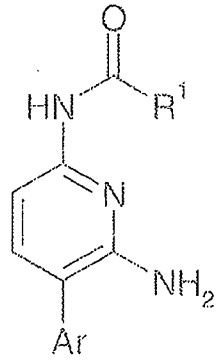
78	1,4	14	8,3	168	-	-	-
79	5,8	-	22	169	4,9	> 32	-
80	3,4	15	15	170	0,90	21	-
81	1,1	2,9	7,5	171	-	-	-
82	9,3	> 32	> 32	172	-	-	-
83	3,3	4,1	12	173	-	-	-
84	2,4	5,3	6,5	174	-	-	-
85	7,0	31	28	175	23	> 32	20
86	5,3	7,5	19	176	1,4	10	-
87	6,1	9,9	15	177	1,3	12	-
88	1,5	9,8	7,3	178	-	-	-
89	4,4	> 32	> 32	179	-	-	-
90	0,55	> 32	> 32				

Cuando se llevaron a cabo experimentos replicados que daban como resultado conjuntos múltiples de datos para un compuesto de ensayo, los datos presentados representan el valor medio de todos los experimentos replicados.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que

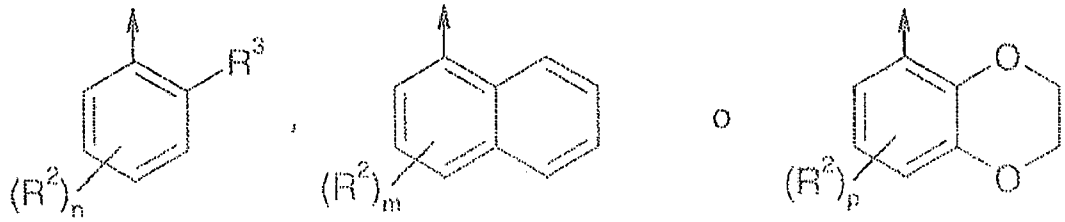
R^1 se selecciona entre:

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno de ellos independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), halo alcoxi (C_{1-4}), alcoxi(C_1-C_4) alquilo (C_1 - C_4), alquil (C_1 -C_4)amino y di- (alquil (C_1 -C_4)) amino; y

(ii) uñ grupo heteroarilo de 5 miembros que comprende o bien (a) entre 1 y 4 átomos de nitrógeno o (b) un átomo de oxígeno o uno de azufre y 1 ó 2 átomos de nitrógeno, y en la que el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), halo alcoxi (C_{1-4}), alcoxi(C_1-C_4) alquilo (C_1 -C_4), alquil (C_1 -

C_4)amino y di-(alquil (C_1 -C_4)) amino, con la condición de que R^1 no sea imidazolilo, oxazolilo o 1,2,4-triazolilo.

Ar es



en la que → indica el punto de unión al anillo de la piridina;

cada R^2 es independientemente alquilo (C_1-C_4), OR^4, alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), ciano o halo;

n es 0 a 4;

m es 0 a 7;

p es 0 a 3;

R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), OR^4, alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), ciano o halo;

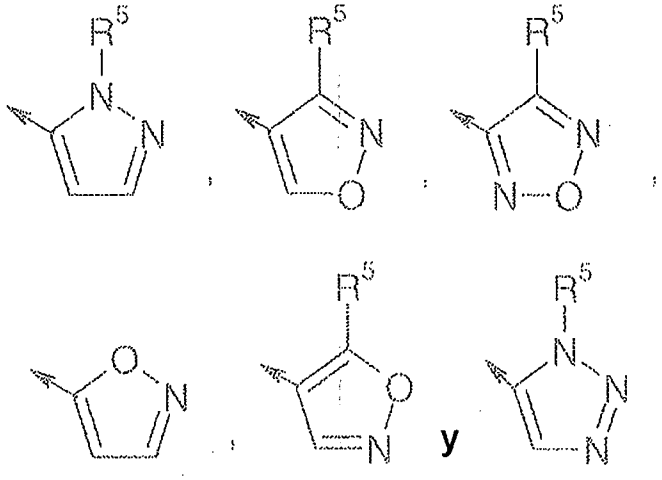
R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6) alquilo (C_1-C_4), Het^1- o Het^1 alquilo (C_1-C_4)-; y Het^1 es un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que comprende un átomo de oxígeno.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 se selecciona entre:

(i) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno de ellos seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4); o

(ii) un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, y 1,2,3-triazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros seleccionado entre

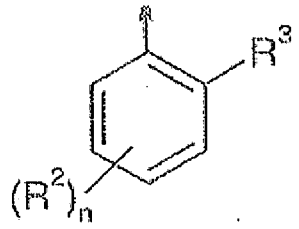


en el que → indica el punto de unión al resto carbonilo y en el que R^5 es alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), o alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que R^5 es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, o trifluorometilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones

1 a 4, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que Ar es



6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que cada R^2 se selecciona independientemente entre alquilo (C_1-C_4), OR^4, alcoxi (C_1- C_4) alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4) y halo; y en el que R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o cicloalquil (C_3-C_6) alquilo (C_1-C_4).

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que cada R^2 se selecciona independientemente entre metilo, etilo, propilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro y fluoro.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es alquilo (C_1-C_4), OR^4, alcoxi (C_1-C_4) alquilo

541

(C_1-C_4), halo alquilo (C_1-C_4), ciano o halo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en el que R^3 es metilo, etilo, propilo, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, metoximetilo, metoxietoxi, metoxipropoxi, ciclopropilmetoxi, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, cloro o fluoro.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que se selecciona entre:

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4- carboxamida;

N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida ;

N-{6-amino-5-[2-(ciclopropiloxi)-5-fluorofenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,5-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,3-dicloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,4-diclorofenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5- carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]- 5-metilisoxazol-4- carboxamida;

N-{6-Amino-5-(2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-5-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-[2-clorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(difluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}-3- metilisoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(difluorometil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-

carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2,5-dicloro-3-metoxifenil)piridin-2-il]-4-metil-1,2,5-oxadiazol- 3-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-etil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-isopropil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il]-5-(metoximetil)isoxazol-4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-clorofenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-(trifluorometil)isoxazol- 4-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-3-(trifluorometil)isoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida,

N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-5-carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-etoxi-5-fluorofenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-metoxi-2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5- carboxamida;

N-{6-Amino-5-[2-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-

546

carboxamida;

N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-etoxifenil)piridin-2-il]-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;

N-{6-Amino-5-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

11. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso como un medicamento.

13. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un modulador de los canales de $Na_{v1.8}$.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la enfermedad o

afección es dolor.

15. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un modulador de los canales de $Na_{v1.8}$ en un mamífero, incluyendo un ser humano, que incluye la administración a un mamífero que requiere tal tratamiento de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 11 respectivamente.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15 en el que la enfermedad o afección es dolor.

17. Un compuesto de la fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la que está indicado un modulador de los canales de $Na_{v1.8}$.

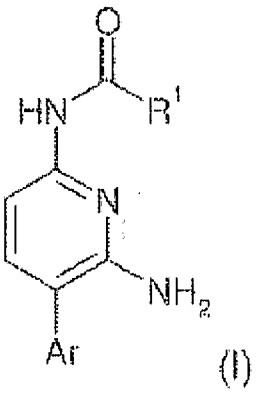
18. Un compuesto de la fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de dolor.

19. Una combinación de un compuesto de la fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y otro agente farmacológicamente activo.

Resumen

Derivados de piridina

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I):



(I)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, a procedimientos para la preparación de, intermedios usados en la preparación de, y composiciones que contienen tales compuestos y los usos de tales compuestos para el tratamiento del dolor.

Figura 1 Termograma DSC para N-{6-amino-5-[2- (trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

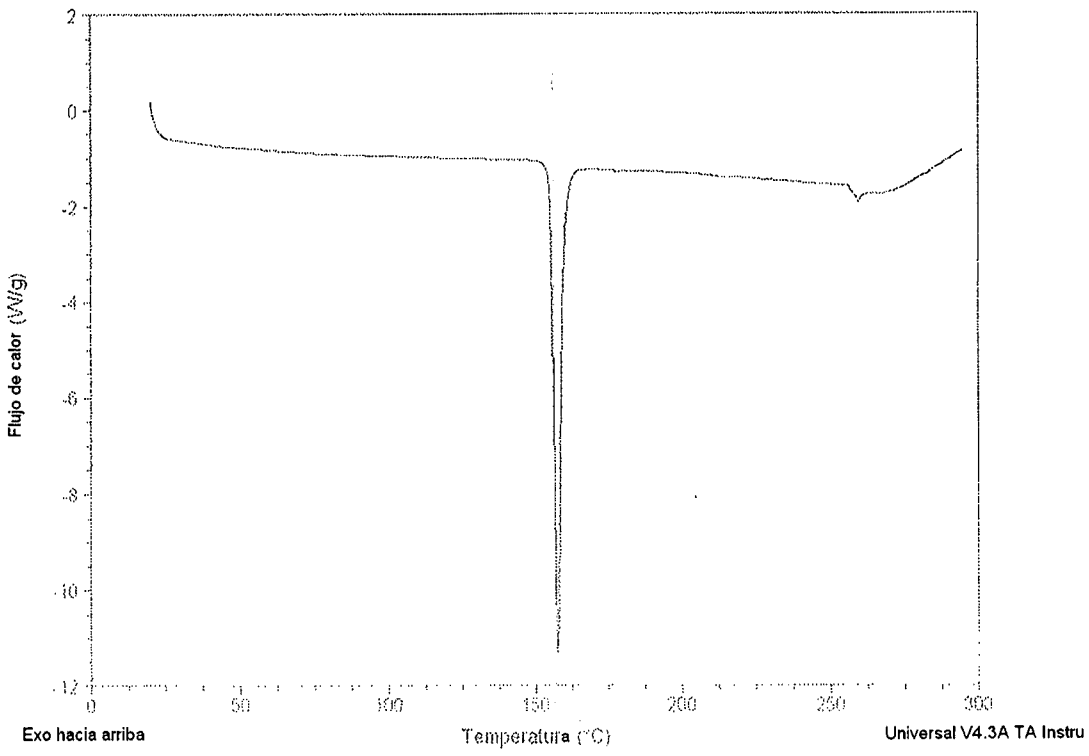


Figura 2 Patrón para PXRD para N-{6-amino-5-[2- (trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida

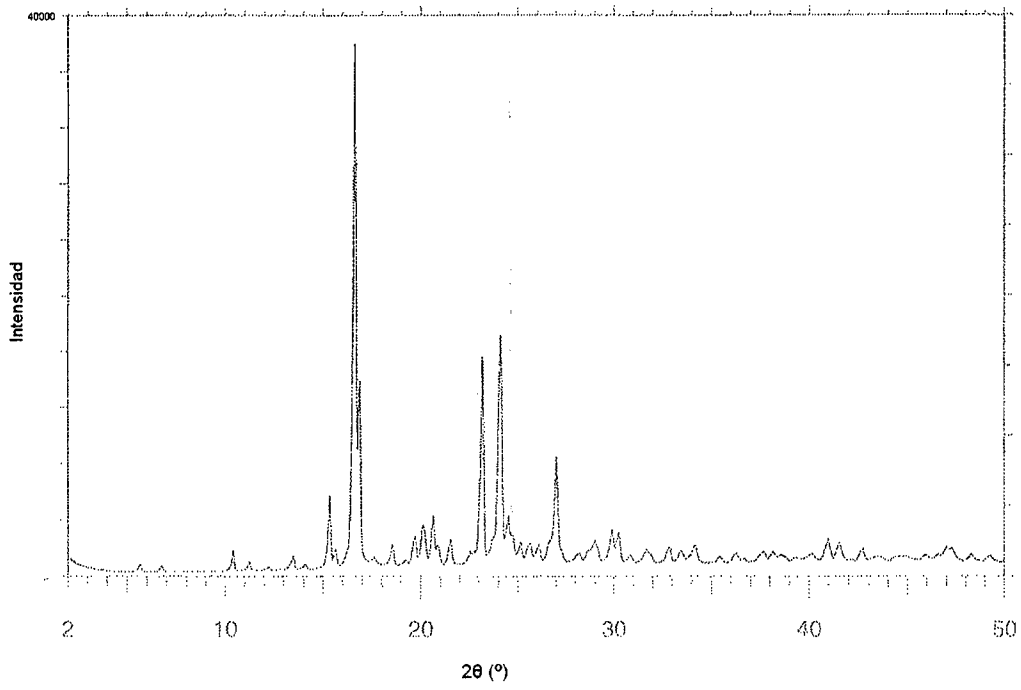
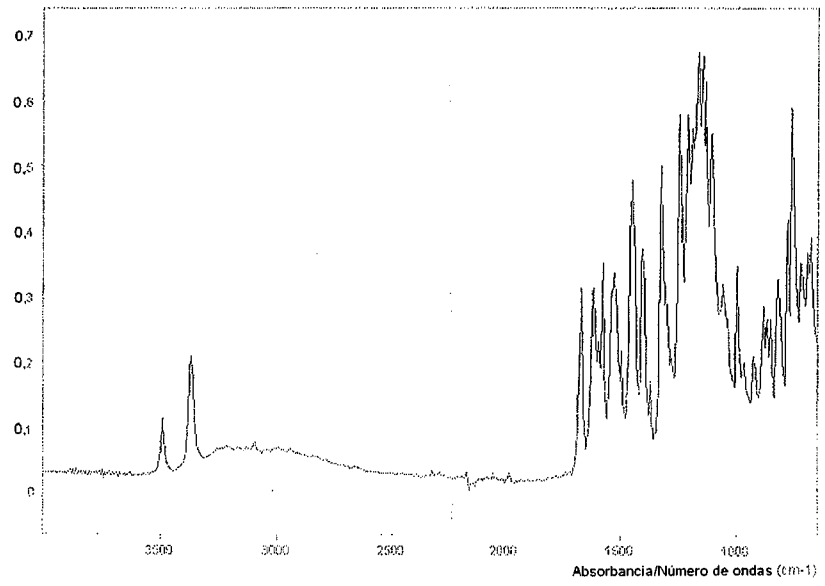


Figura 3 Espectro de FT-IR para N-{6-amino-5-[2- (trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida



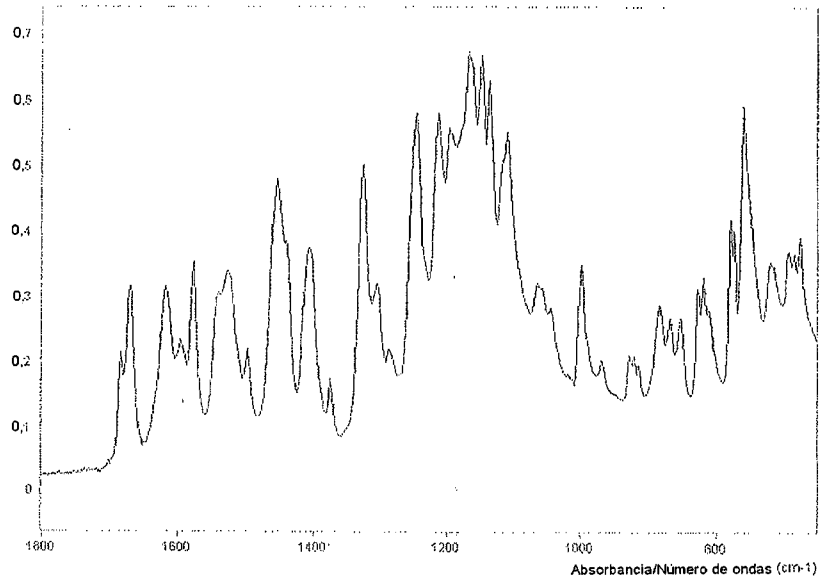
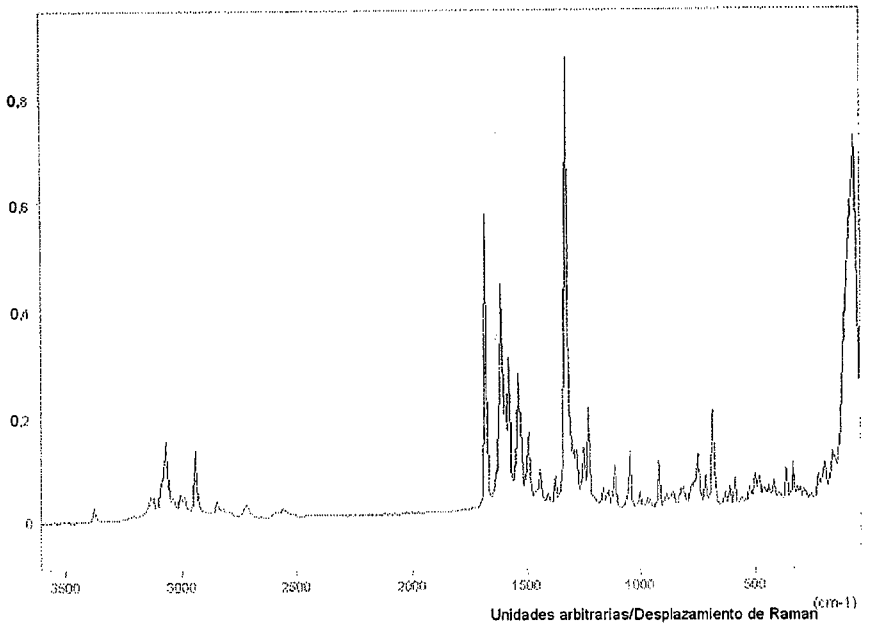
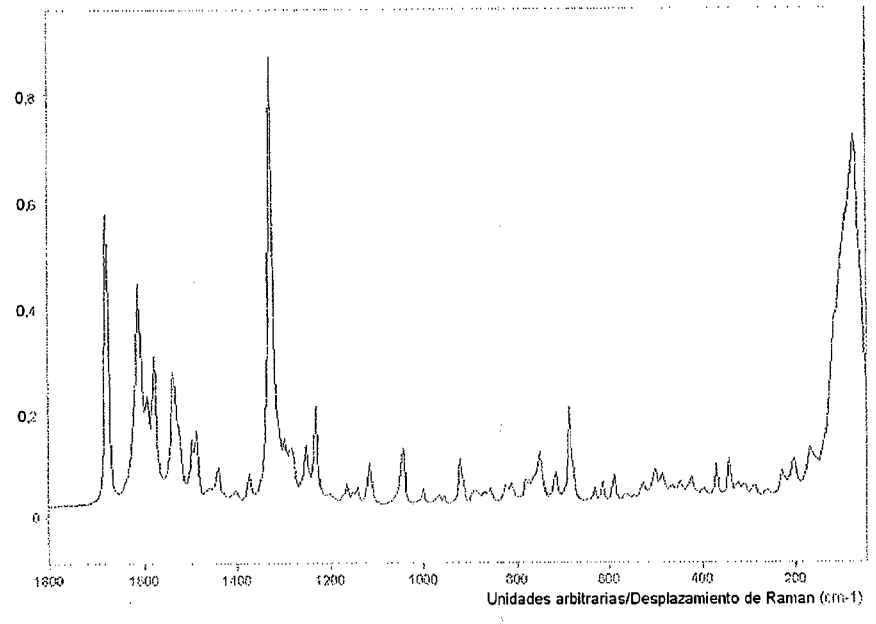


Figura 4 Espectro de FT-Raman para N-{6-amino-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}-3-metilisoxazol-4-carboxamida





PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2008/001050	21.04.2008	03.05.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 C07D213/75 A61K31/4439 A61K31/4427 A61K31/44 A61P29/00 A61P25/28

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Traegler-Goeldel, M Telephone No. +49 89 2399-8278

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2008/001050

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in electronic form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 15,16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15,16 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 15,16

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-19
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-19
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-4,17-19
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

re item III:

Claims 15 and 16 in its present form is directed to methods for the treatment of the human or animal body. Under the terms of Rule 67.1 (iv) and Article 34 (4)a)I) PCT the International Preliminary Examination Authority is not required to carry out an examinations on such claims.

re item V:

1. Prior art

The relevant prior art is to be seen in documents as cited in the International Search Report:

D1: WO 2006/011050 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; LANE CHARLOTTE ALICE LOUISE [GB]; MAW GR) 2 February 2006 (2006-02-02)
D2: WO 01/57024 A (UNIV LONDON [GB]; GARTHWAITE GITTI [GB]; SELWOOD DAVID [GB]; KLING MAR) 9 August 2001 (2001-08-09)
D3: WO 03/037274 A (ICAGEN INC [US]; ATKINSON ROBERT NELSON [US]; GROSS MICHAEL FRANCIS [U) 8 May 2003 (2003-05-08)

2. Novelty

The 6-amino-5-phenyl-pyridine derivatives of the present application differ from those according to D1 by the -NH-CO-R^1 substituent instead of a -CO-NHR^1 in position 2 and by the fact that R^1 is phenyl or a 5-membered heteroaryl residue whereas R^1 according to D1 is an alkyl group optionally substituted by a cycloalkyl or a heteroaryl group. The pyrazole-carboxylic acid (pyridin-2-yl) amide derivatives as disclosed in documents D2 and D3 differ structurally considerably from the claimed ones wherein R^1 is a 5-membered heteroaryl residue, which may be pyrazole: in the stuctural closest examples the 2-pyridinyl group does not have an amino group in position 6 nor a substituted phenyl group in position 5. Thus the subject matter of claims 1 to 19 is considered to fulfil the requirement of Art. 33 (2) PCT with respect to the cited prior art.

3. Inventive step

The present application is concerned with heteroaryl carboxylic acid 6-amino-5-phenyl-pyridin-2-yl-amide derivatives which are sodium chanel modulators as well as the 6-amino-5-phenyl-pyridine-2-carboxylic acid alkyl amides according to D1 and the pyrrazole carboxylic acid pyridinylamide derivatives according to D2 and D3. These compounds are structurally quite different as compared with the claimed ones as set out under item 2, above. Therefore, the closest prior art is to be seen in document D1.

Therefore, the problem underlying the present application is thus to be seen in the provision of further compounds which are sodium chanel modulators. The solution of this problem, i.e. the provision of the compounds according to claim 1 is considered to involve an inventive step for the following reason: from the closest prior art D1 it was clear that the carboxylic acid alkyl (optionally with cycloalkyl or heteroaryl substituted) amide residue -CO-NH-alkyl in position 2 of the 6-amino-5-phenyl-pyridine moiety is an essential feature for the alleged activity. D2 and D3 disclose a lot of 3-furan-2-ylindazoles and some pyrrazole carboxylic acid phenyl or pyridinyl amides for the same purpose; although from D2 and D3 some pyrrazole carboxylic acid pyridinyl amides are known for said purpose, the pyridine residue in these amides is not substituted in position 6 with an amino group nor in position 5 with a substituted phenyl group as in the present heteroaryl or phenyl carboxylic acid pyridinyl amides. Thus, the skilled person would not have been taught by the disclosures of document D1 and/or D2 and/or D3 to replace the carboxylic acid alkyl amide residue in position 2 of the pyridine derivatives of D1 by an aminocarbonyl-phenyl or -heteroaryl group -NH-CO-R^1 as in the present application. Therefore, claims 1 to 19 appear to fulfil the requirement of Art. 33 (3) PCT with respect to the relevant prior art.

4. Industrial applicability

No problem arises with respect to claims 1 to 14 and 17 to 19, since the claimed compounds may be used for the production of pharmaceutical products. Claims 15 and 16 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

(10) International Publication Number
WO 2008/135826 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/001050

(22) International Filing Date: 21 April 2008 (21.04.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/915,745 3 May 2007 (03.05.2007) US
60/957,536 23 August 2007 (23.08.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BAGAL, Sharanjeet, Kaur** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **GIBSON, Karl, Richard** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **KEMP, Mark, Ian** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **POINSARD, Cedric** [FR/FR]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **STAMMEN, Blanda, Luzia** [DE/DE]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **DENTON, Stephen, Martin** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **GLOSSOP, Melanie, Susanne** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agents: **DROUIN, Stéphane** et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

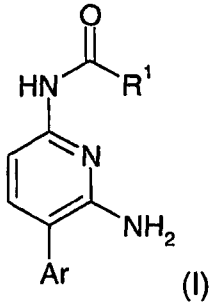
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

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

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
5 February 2009

(54) Title: 2 -PYRIDINE CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS SODIUM CHANNEL MODULATORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula (I): (I) and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, and compositions containing such compounds and the uses of such compounds for the treatment of pain.

WO 2008/135826 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/001050

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D213/75 A61K31/4439 A61K31/4427 A61K31/44
A61P29/00 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/011050 A (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; LANE CHARLOTTE ALICE LOUISE [GB]; MAW GR) 2 February 2006 (2006-02-02) see claim 1, definition of R1 and pharmacological activity	1-19
A	WO 01/57024 A (UNIV LONDON [GB]; GARTHWAITE GITTI [GB]; SELWOOD DAVID [GB]; KLING MAR) 9 August 2001 (2001-08-09) see claim 1, definitions of residues R2, R3 and R4 and pharmacological activity	1-19
A	WO 03/037274 A (ICAGEN INC [US]; ATKINSON ROBERT NELSON [US]; GROSS MICHAEL FRANCIS [U) 8 May 2003 (2003-05-08) see claim 1, definitions of residue Y and pharmacological activity	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 November 2008	04/12/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Traegler-Goeldel, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2008/001050

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 15 and 16 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2008/001050

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006011050 A	02-02-2006	AU 2005266090 A1	02-02-2006
		BR PI0513717 A	13-05-2008
		CA 2574600 A1	02-02-2006
		EP 1802580 A2	04-07-2007
		JP 4056081 B1	05-03-2008
		JP 2008507503 T	13-03-2008
		KR 20070026845 A	08-03-2007
WO 0157024 A	09-08-2001	AU 3200201 A	14-08-2001
		EP 1252156 A1	30-10-2002
		US 2003171403 A1	11-09-2003
		US 2006100248 A1	11-05-2006
WO 03037274 A	08-05-2003	AU 2002363250 A1	12-05-2003
		CA 2465207 A1	08-05-2003
		EP 1451160 A2	01-09-2004
		US 2005049237 A1	03-03-2005
		US 2008064690 A1	13-03-2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-123852- -00000-0000

Fecha: 2009-11-03 16:55:45 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 562

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 03-11-2009

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 123852
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/001050
	Fecha inicio fase nacional	03/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14367

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación No.:9 123852

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 DIC. 2009
adpall

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 123852
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/001050
	Fecha inicio fase nacional	03/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14368

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 DIC. 2009
adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia