

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034429**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.06

(21) Номер заявки
201691196

(22) Дата подачи заявки
2014.12.10

(51) Int. Cl. *C07D 413/14* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07F 9/50 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТРОПОМИОЗИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ (TRK)

(31) 61/914,128; 62/040,750

(32) 2013.12.10; 2014.08.22

(33) US

(43) 2016.10.31

(86) PCT/US2014/069469

(87) WO 2015/089139 2015.06.18

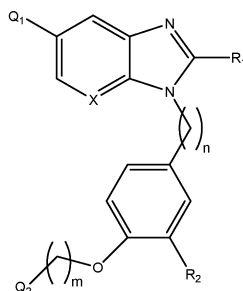
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖЕНЗИМ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**Кейн Джон Л., мл., Мэттьюз Глория,
Метц Маркус, Коте Михаэль, Лю
Цзиньюй, Сколт Эндрю (US)**

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

(56) EP-A2-0186190
EP-A1-0132606
WO-A1-02092575
WO-A1-9901454
CASSIA S. MIZUNO ET AL.: "Design,
Synthesis, and Docking Studies of Novel
Benzimidazoles for the Treatment of Metabolic
Syndrome", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 53, no. 3, 11 February 2010
(2010-02-11), pages 1076-1085, XP055165928, ISSN:
0022-2623, DOI: 10.1021/jm901272d page 1077;
figure 1; compound 3
US-A1-2008242695
US-A1-2012184535

(57) Изобретение относится к соединениям со структурной формулой II (см. ниже) в качестве ингибиторов тропомиозин-зависимых киназ (Trk-ингибиторы), которые являются соединениями - малыми молекулами пригодными в лечении воспалительных заболеваний, аутоиммунного заболевания, нарушений метаболизма в костной ткани и/или рака и особенно пригодны в лечении остеоартрита (ОА), боли и связанной с ОА боли.

**B1****034429****034429****B1**

Предпосылки изобретения

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к ингибиторам тропомиозин-зависимых киназ ("Trk-ингибиторам"). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим Trk-ингибиторы, и к применению Trk-ингибиторов и фармацевтических композиций, содержащих Trk-ингибиторы, для лечения заболевания. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению Trk-ингибиторов для лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунного заболевания, нарушений метаболизма в костной ткани и рака. Trk-ингибиторы по настоящему изобретению можно применять для лечения остеоартрита (ОА), для лечения боли, для лечения послеоперационной боли, для лечения боли, связанной с ОА, и для ингибирования тропомиозин-зависимой киназы А (TrkA), тропомиозин-зависимой киназы В (TrkB) и/или тропомиозин-зависимой киназы С (TrkC), и для ингибирования c-FMS (клеточного рецептора для колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1)).

Определения

Как используется в данном документе термин "амино" означает функциональную группу с атомом азота и 1-2 атомами водорода. "Амино", как правило, может быть использовано в данном документе для описания первичного, вторичного или третичного амина, и специалист в данной области сможет легко идентифицировать их с учетом контекста, в котором данный термин используется в настоящем раскрытии. Термин "амин", или "аминогруппа", или "аммиачная группа" означает функциональную группу, содержащую атом азота, полученный из аммиака (NH_3). Аминогруппы предпочтительно представляют собой первичные амины, что означает, что атом азота связан с двумя атомами водорода и одной замещающей группой, включающей замещенную или незамещенную алкильную или арильную группу или алифатическую или ароматическую группу. Аминогруппы могут представлять собой вторичные амины, что означает, что атом азота связан с одним атомом водорода и двумя замещающими группами, включающими замещенные или незамещенные алкильные или арильные группы или алифатическую или ароматическую группу, которые определены ниже. Аминогруппы могут представлять собой третичные амины, что означает, что атом азота связан с тремя замещающими группами, включающими замещенные или незамещенные алкильные или арильные группы или алифатическую или ароматическую группу. Аминогруппы также могут представлять собой четвертичные аммониевые соединения, что означает, что обозначенная аминогруппа связана с четвертой группой, что приводит в результате к положительно заряженной аммонийной группе.

Понимают, что любой или все из аминов в настоящем изобретении могут быть в форме свободного амина (т. е. в виде $-\text{NH}_2$ для первичного амина) или в протонированной форме с фармацевтически приемлемым анионом (т. е. в виде $-\text{NH}_3^+ \text{Y}^-$ для первичного амина, где Y^- представляет собой фармацевтически приемлемый анион).

Как используется в данном документе термин "амидная группа" означает функциональную группу, содержащую карбонильную группу, связанную с атомом азота. "Карбонильная группа" означает функциональную группу, содержащую атом углерода, соединенный двойной связью с атомом кислорода, представленную в виде ($\text{C}=\text{O}$).

Термин "алкан" означает насыщенный углеводород, соединенный одинарными связями. Алканы могут быть линейными или разветвленными. "Циклоалканы" представляют собой насыщенные углеводородные кольца, соединенные одинарными связями.

Как используется в данном документе термин " $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью или насыщенный циклический углеводород, состоящий, по сути, из 1-10 атомов углерода и соответствующего количества атомов водорода. Как правило, группы с прямой или разветвленной цепью имеют от одного до десяти атомов углерода или, чаще, от одного до пяти атомов углерода. Иллюстративные $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкильные группы включают метил (представленный в виде $-\text{CH}_3$), этил (представленный в виде $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и т. д. Другие $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкильные группы будут весьма очевидны специалисту в данной области с учетом преимущества настоящего раскрытия.

Как используется в данном документе термин " $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероалкил" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью или насыщенный циклический углеводород, состоящий, по сути, из 2-10 атомов, где 2-9 из атомов представляют собой атомы углерода и оставшийся(еся) атом(ы) выбраны из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода. Иллюстративные $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероалкильные группы будут весьма очевидны специалисту в данной области с учетом преимущества настоящего раскрытия.

Как используется в данном документе термин " $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкил" означает неароматическую насыщенную углеводородную группу, образующую по меньшей мере одно кольцо, состоящее, по сути, из 3-10 атомов углерода и соответствующего количества атомов водорода. $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Отдельные кольца полициклических циклоалкильных групп могут иметь разные возможности связывания, например слитые, соединенные мостиковой связью, спиро- и т. д., помимо присоединения при помощи ковалентной связи. Иллюстративные $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборна-

нил, бициклооктанил, октагидропенталенил, спиродеканил, циклопропил, замещенный циклобутилом, циклобутил, замещенный циклопентилом, циклогексил, замещенный циклопропилом, и т. д. Другие (C_3 - C_{10})циклоалкильные группы будут весьма очевидны специалисту в данной области с учетом преимущества настоящего раскрытия.

Как используется в данном документе термин " (C_2-C_9) гетероциклоалкил" означает неароматическую группу с 3-10 атомами, которые образуют по меньшей мере одно кольцо, где 2-9 из атомов кольца представляют собой атомы углерода и оставшийся(еся) атом(ы) кольца выбраны из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода. (C_2-C_9) гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Отдельные кольца таких полициклических гетероциклоалкильных групп могут иметь разные возможности связывания, например слитые, соединенные мостиковой связью, спиро- и т. д., помимо присоединения при помощи ковалентной связи. Иллюстративные (C_2-C_9)гетероциклоалкильные группы включают пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиридилин, азетидинил, оксиранил, метилendioксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперизин-2-онил, пиперизин-3-онил, хроманил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-аза-спиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1Н-индолил и т.п. (C_2-C_9)гетероциклоалкильная группа, как правило, присоединена к основной структуре через атом углерода или атом азота. Другие (C_2-C_9)гетероциклоалкильные группы будут весьма очевидны специалисту в данной области с учетом преимущества настоящего раскрытия.

Термин "алифатическая группа" или "алифатический" означает неароматическую группу, состоящую из атомов углерода и водорода, и необязательно может включать одну или несколько двойных и/или тройных связей. Другими словами алифатическая группа представляет собой любую группу, состоящую из атомов углерода и водорода, которая не содержит ароматическую функциональную группу. Алифатическая группа может быть с прямой цепью, разветвленной цепью или циклической и, как правило, содержит от приблизительно одного до приблизительно 24 атомов углерода.

Термин "арильная группа" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "арил", "арильное кольцо", "ароматический", "ароматическая группа" и "ароматическое кольцо". Арильные группы включают карбоциклические ароматические группы, как правило, с шестью-четырнадцатью атомами углерода в кольце. Арильные группы также включают гетероарильные группы, которые, как правило, имеют от пяти до четырнадцати атомов в кольце с одним или несколькими гетероатомами, выбранными из атомов азота, кислорода и серы.

Как используется в данном документе термин " (C_6-C_{14}) арил" означает ароматическую функциональную группу с 6-14 атомами углерода, которые образуют по меньшей мере одно кольцо.

Как используется в данном документе термин " (C_2-C_9) гетероарил" означает ароматическую функциональную группу с 5-10 атомами, которые образуют по меньшей мере одно кольцо, где 2-9 из атомов кольца представляют собой атомы углерода и оставшийся(еся) атом(ы) кольца выбраны из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода. (C_2-C_9)гетероарильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими. Отдельные кольца таких полициклических гетероарильных групп могут иметь разные возможности связывания, например слитые и т. д., помимо присоединения при помощи ковалентной связи. Иллюстративные (C_2-C_9)гетероарильные группы включают фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло[3,4-б]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5Н-[1]пириндинил, бензо[б]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафтелил, изотианафтелил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил и бензоксазинил и т. п. (C_2-C_9)гетероарильная группа, как правило, присоединена к основной структуре через атом углерода, тем не менее, специалист в данной области поймет, когда другие определенные атомы, например гетероатомы кольца, могут быть присоединены к основной структуре. Другие (C_2-C_9)гетероарильные группы будут весьма очевидны специалисту в данной области с учетом преимущества настоящего раскрытия.

Как используется в данном документе термин "алкиламин" означает (C_1-C_{10}) алкил, содержащий первичную, вторичную или третичную аминогруппу вместо одного атома водорода, представленный как (C_1-C_{10}) алкиламин и $((C_1-C_{10})$ алкил)₂-амин.

Термин "сложный алкиловый эфир" означает (C_1-C_{10}) алкил, содержащий сложноэфирную группу вместо одного атома водорода, представленный как $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ алкил.

Термин "алкиловая кислота" означает (C_1-C_{10}) алкил, содержащий группу карбоновой кислоты вместо одного атома водорода, представленный как (C_1-C_{10}) алкил- $COOH$.

Термин "алифатическая кислота" означает кислоту неароматических углеводородов, представленную как (C_1-C_{10}) алкил- $COOH$ и (C_3-C_{10}) циклоалкил- $COOH$.

Термин "галоген" означает ион фтора (F), хлора (Cl), брома (Br), йода (I) или астата (At).

Термин "метокси" означает (C_1) алкил, содержащий атом кислорода вместо одного атома водорода, представленный как $-(O)CH_3$.

Термин "полиол" означает спирт, содержащий несколько гидроксильных ($-OH$) групп.

"Замещенный" означает замещение атома углерода в алкильных, гетероциклических или арильных группах одним или несколькими отличными от углерода заместителями. Отличные от углерода заместители выбраны из атомов азота, кислорода и серы.

"Незамещенный" означает группу, состоящую только из атомов водорода и углерода.

3-10-членное кольцо означает замкнутое кольцо; 3-10-членное кольцо может быть ациклическим, ароматическим или гетероциклическим.

Термин "фармацевтически приемлемый анион" означает анион, который пригоден для фармацевтического применения. Фармацевтически приемлемые анионы включают без ограничения галогениды, карбонат, бикарбонат, сульфат, бисульфат, гидроксид, нитрат, персульфат, фосфат, сульфит, ацетат, аскорбат, бензоат, цитрат, дигидрогенцитрат, гидрогенцитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, таурохолат, гликохолат и холат.

Термин "дикарбонил" относится к органической молекуле, содержащей две или более смежных карбонильных групп. Карбонильные группы, представленные в виде $C=O$, могут быть, например, альдегидами, кетонами и другими группами с атомом кислорода, соединенным двойной связью с атомом углерода. Примеры включают без ограничения глиоксаль, метилглиоксаль, диметилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон.

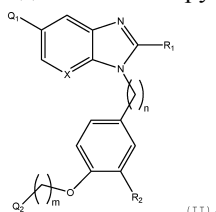
Термин "пациент" означает животное, в том числе человека и других млекопитающих, нуждающееся в лечении.

Известный уровень техники

Не предусмотрено.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению со структурой формулы (II)



где n равняется 1;

m равняется 1;

Q^1 представляет собой (C_2-C_9) гетероарил,

где (C_2-C_9) гетероарил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C_1-C_{10}) алкила, (C_2-C_9) гетероалкила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, (C_2-C_9) гетероциклоалкила, (C_6-C_{14}) арила, (C_2-C_9) гетероарила, (C_1-C_{10}) алкиламина, (C_1-C_{10}) алкил- $C(O)O-$, $COOH(C_1-C_{10})$ алкила, $COOH(C_3-C_{10})$ циклоалкила, (C_1-C_{10}) алкил- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкил $(O)P-$, (C_3-C_{10}) алкил- $S-$, (C_3-C_{10}) циклоалкил- $S-$, (C_6-C_{14}) арил- $S-$, (C_2-C_9) гетероалкил- $S-$, (C_2-C_9) гетероциклоалкил- $S-$, (C_2-C_9) гетероарил- $S-$, (C_3-C_{10}) алкил $(O)S-$, (C_3-C_{10}) циклоалкил $(O)S-$, (C_6-C_{14}) арил $(O)S-$, (C_2-C_9) гетероалкил $(O)S-$, (C_2-C_9) гетероциклоалкил $(O)S-$, (C_2-C_9) гетероарил $(O)S-$, (C_3-C_{10}) алкил O_2S , (C_3-C_{10}) циклоалкил- O_2S , (C_6-C_{14}) арил- O_2S , (C_2-C_9) гетероалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероциклоалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероарил O_2S или $R^7R^8NO_2S-$,

где каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H , (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_9) гетероалкил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_2-C_9) гетероциклоалкил, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил;

Q^2 представляет собой (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или (C_2-C_9) гетероциклоалкил,

где (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или (C_2-C_9) гетероциклоалкил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C_1-C_{10}) алкила, (C_2-C_9) гетероалкила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, (C_2-C_9) гетероциклоалкила, (C_6-C_{14}) арила, (C_2-C_9) гетероарила, (C_1-C_{10}) алкиламина, (C_1-C_{10}) алкил- $C(O)O-$, $COOH(C_1-C_{10})$ алкила, $COOH(C_3-C_{10})$ циклоалкила, (C_1-C_{10}) алкил- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкил $(O)P-$, (C_3-C_{10}) алкил- $S-$, (C_3-C_{10}) циклоалкил- $S-$, (C_6-C_{14}) арил- $S-$, (C_2-C_9) гетероалкил- $S-$, (C_2-C_9) гетероциклоалкил- $S-$, (C_2-C_9) гетероарил- $S-$, (C_3-C_{10}) алкил $(O)S-$, (C_3-C_{10}) циклоалкил $(O)S-$, (C_6-C_{14}) арил $(O)S-$, (C_2-C_9) гетероалкил $(O)S-$, (C_2-C_9) гетероциклоалкил $(O)S-$, (C_2-C_9) гетероарил $(O)S-$, (C_3-C_{10}) алкил- O_2S , (C_3-C_{10}) циклоалкил- O_2S , (C_6-C_{14}) арил- O_2S , (C_2-C_9) гетероалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероциклоалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероарил O_2S или $R^7R^8NO_2S-$,

где каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_9) гетероалкил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_2-C_9) гетероциклоалкил, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил;

X представляет собой N и

R^1 представляет собой H или NH_2 ;

R^2 представляет собой (C_1-C_{10}) алкил-О-,

где (C_2-C_9) гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло[3,4-b]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5Н-[1]пириндинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафенил, изотианафенил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил и бензоксазинил; и

(C_2-C_9) гетероциклоалкильную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиридинил, азетидинил, окспиранил, метилendioксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперизин-2-онил, пиперизин-3-онил, хроманил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1Н-индолил.

Краткое описание некоторых изображений графических материалов

Не предусмотрено.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к ингибиторам тропомиозин-зависимой киназы (Трк-ингибиторам). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим Трк-ингибиторы, и к применению Трк-ингибиторов и фармацевтических композиций, содержащих Трк-ингибиторы, для лечения заболеваний. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению Трк-ингибиторов для лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунного заболевания, нарушений метаболизма в костной ткани и рака. Трк-ингибиторы по настоящему изобретению можно применять для лечения остеоартрита (ОА), для лечения боли, связанной с ОА, и для ингибирования тропомиозин-зависимой киназы А (ТркА), тропомиозин-зависимой киназы В (ТркВ), тропомиозин-зависимой киназы С (ТркС), и для ингибирования с-FMS (клеточного рецептора для колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1)).

Тропомиозин-зависимые киназы (Трк) являются высокоаффинными рецепторами, активированными растворимыми факторами роста, называемыми нейтрофинами (NT). ТркА, также известный как нейротрофная тирозинкиназа, рецептор, тип 1, активируется фактором роста нервов (NGF). ТркВ активируется фактором роста головного мозга и NT-4/5. ТркС активируется при помощи NT3. Активация Трк приводит к активации последующих киназ, которые вовлечены в сигнальную систему клетки, в том числе пролиферацию, выживание, ангиогенез и метастазирование клеток. Трк вовлечен в ряд заболеваний, в том числе ОА.

Настоящее изобретение также относится к ингибиторам с-FMS (клеточного рецептора для колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1)). С-FMS играет роль в регуляции функционирования макрофагов и, как полагают, играет роль в развитии воспалительных заболеваний, аутоиммунного заболевания, нарушений метаболизма в костной ткани и рака (Burns and Wilks, 2011, Informa Healthcare).

ОА является широко распространенным и ослабляющим здоровье заболеванием суставов, характеризующимся хронической болью и разрушением суставного хряща. Недавние клинические испытания подтвердили значение блокирования NGF при боли в колене при ОА, демонстрируя значительное облегчение боли и высокие коэффициенты положительного ответа у пациентов, которых лечили при помощи внутривенной инфузии блокирующих антител к NGF (Lane, 2010, N Engl J Med). Однако такая методика может приводить к повышенной опасности возникновения побочных эффектов вследствие системного ингибирования сигнального пути NGF (FDA Arthritis Advisory Committee Meeting to Discuss Safety Issues Related to the Anti-Nerve Growth Factor Agents; <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm286556.htm>). Соответственно, были приняты новые подходы в отношении целенаправленного воздействия на боль при опосредованном NGF ОА посредством разработки Трк-ингибиторов, а именно ингибиторов ТркА, высокоаффинного рецептора для NGF (Nicol, 2007, Molecular Interv). Трк-ингибиторы по настоящему изобретению доставляют местно и, таким образом, избегают системного распределения, наблюдаемого при внутривенном введении антител к NGF. Такая стратегия лечения предусматривает преимущество повышенных доз, а также большую безопасность за счет возможности сохранения физио-

логически необходимого сигнального пути NGF (т. е. сохранения чувствительных/симпатических нервов, ангиогенеза) в участках, отличных от участков местного применения.

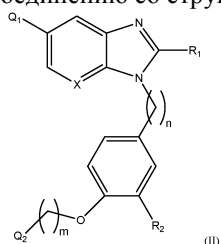
Trk-ингибиторы по настоящему изобретению представляют собой производные бензимидазола. Trk-ингибиторы представляют собой малые молекулы для местного введения.

Фигура 1: бензимидазол.



Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим Trk-ингибиторы. Настоящее изобретение также относится к способам ингибирования Trk при помощи Trk-ингибиторов и способам лечения заболевания при помощи Trk-ингибиторов. Настоящее изобретение также относится к способам лечения ОА, способам лечения боли, и способам лечения послеоперационной боли, и способам лечения боли, связанной с ОА, при помощи Trk-ингибиторов. Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно вводить при помощи нескольких лекарственных форм, в том числе инъекции для местной доставки. Trk-ингибиторы являются активным фармацевтическим ингредиентом в фармацевтических композициях, содержащих Trk-ингибиторы; Trk-ингибиторы также можно совместно вводить и/или совместно составлять с другими активными ингредиентами для лечения заболевания, в том числе ОА и боли, связанной с ОА.

Настоящее изобретение относится к соединению со структурой формулы (II):



где n равняется 1;

m равняется 1;

Q¹ представляет собой (C₂-C₉)гетероарил,

где (C₂-C₉)гетероарил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C₁-C₁₀) алкила, (C₂-C₉)гетероалкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₂-C₉)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₄)арила, (C₂-C₉)гетероарила, (C₁-C₁₀)алкиламина, (C₁-C₁₀)алкил-C(O)O-, HOOC(C₁-C₁₀)алкила, HOOC(C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₁-C₁₀)алкил-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкил(O)P-, (C₃-C₁₀)алкил-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкил-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкил(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкил O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил O₂S- или R⁷R⁸NO₂S-,

Q² представляет собой (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкил или (C₂-C₉)гетероциклоалкил,

где (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкил или (C₂-C₉)гетероциклоалкил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C₁-C₁₀) алкила, (C₂-C₉)гетероалкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₂-C₉)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₄)арила, (C₂-C₉)гетероарила, (C₁-C₁₀)алкиламина, (C₁-C₁₀)алкил-C(O)O-, HOOC (C₁-C₁₀)алкила, HOOC(C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₁-C₁₀)алкил-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкил(O)P-, (C₃-C₁₀)алкил-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкил-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкил(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкил O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил O₂S- или R⁷R⁸NO₂S-,

каждый из R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H, (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₂-C₉)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;

X представляет собой N и

R¹ представляет собой H или NH₂;

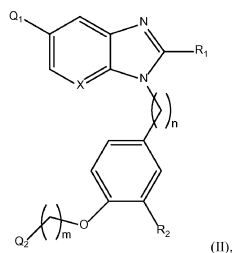
R² представляет собой (C₁-C₁₀)алкил-O-,

где (C₂-C₉)гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиазинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиазоло[3,4-b]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5H-[1]пиридинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафтенил, изотианафтенил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксали-

нил, хиначолин и бензоксазинил; и

(C₂-C₉)гетероциклоалкильную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиридилин, азетидинил, оксиранил, метилendioксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперазин-2-онил, пиперазин-3-онил, хроменил, 2-пирролилин, 3-пирролилин, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1Н-индолил.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению со структурой формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где n равняется 1, и m равняется 1.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II),

где Q¹ представляет собой (C₂-C₉)гетероарил,

где (C₂-C₉)гетероарил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C₁-C₁₀)алкила, (C₂-C₉)гетероалкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₂-C₉)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₄)арила, (C₂-C₉)гетероарила, (C₁-C₁₀)алкиламина, (C₁-C₁₀)алкил-C(O)O-, HOOC(C₁-C₁₀)алкила, HOOC(C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₁-C₁₀)алкил-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкил(O)P-, (C₃-C₁₀)алкил-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкил-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкил(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкил O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил O₂S- или R⁷R⁸NO₂S-,

Q² представляет собой (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкил или (C₂-C₉)гетероциклоалкил,

где (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкил или (C₂-C₉)гетероциклоалкил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C₁-C₁₀)алкила, (C₂-C₉)гетероалкила, (C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₂-C₉)гетероциклоалкила, (C₆-C₁₄)арила, (C₂-C₉)гетероарила, (C₁-C₁₀)алкиламина, (C₁-C₁₀)алкил-C(O)O-, HOOC(C₁-C₁₀)алкила, HOOC(C₃-C₁₀)циклоалкила, (C₁-C₁₀)алкил-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкил(O)P-, (C₃-C₁₀)алкил-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкил-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкил(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкил O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкил-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил O₂S- или R⁷R⁸NO₂S-,

каждый из R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H, (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₉)гетероалкил, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₂-C₉)гетероциклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;

X представляет собой N и

R¹ представляет собой H или NH₂;

R² представляет собой (C₁-C₁₀)алкил-O-,

где (C₂-C₉)гетероариальную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиразоло[3,4-b]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5Н-[1]пиридинил, бензо[b]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидро-хинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафенил, изотианафенил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксали-

нил, хиначолин и бензоксазинил; и

(C₂-C₉)гетероциклоалкильную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиридилин, азетидинил, оксиранил, метилendioксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперазин-2-онил, пиперазин-3-онил, хроманил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1Н-индолил.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где X представляет собой СН или N. В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где X представляет собой СН. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где X представляет собой N.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где R¹ представляет собой H, галоген, NH₂ или (C₁-C₁₀) алкил. В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где R¹ представляет собой H. В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где R¹ представляет собой галоген. В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где R¹ представляет собой NH₂. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где R¹ представляет собой (C₁-C₁₀)алкил.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R² представляет собой H, галоген, (C₁-C₁₀)алкил или (C₁-C₁₀)алкил-О-. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R² представляет собой H. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R² представляет собой галоген. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R² представляет собой (C₁-C₁₀)алкил. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R² представляет собой (C₁-C₁₀)алкил-О-. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (II), где R² представляет собой CH₃-О- или CH₃-CH₂-О-.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к соединению формулы (II), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-аминa,

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-аминa,

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-аминa,

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1*H*-пиразол-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-аминa,

(5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1*H*-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,

1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1*H*-бензо [d] имидазола,

3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-2-аминa,

(5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,

2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-аминa,

4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) морфолина,

6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-дiazаспиро [3.5] nonan-2-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,

(*S*) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновой кислоты,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,

3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,

3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазола,

2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазола,

2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин и

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (I), где соединение выбрано из

- 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,
- 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,
- 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,
- 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,
- (5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1H-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
- 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
- 1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1H-бензо [d] имидазола,
- 3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин,
- (5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
- 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
- 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин,
- 4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) морфолина,
- 6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
- 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-дизазапиро [3. 5] нонан-2-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
- (S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновой кислоты,
- 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
- 3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
- 3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазола,
- 2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазола,
- 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин и
- 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунного заболевания, нарушений метаболизма в костной ткани или рака, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунного заболевания, нарушений метаболизма в костной ткани или рака, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения воспалительных заболеваний, аутоиммунного заболевания, нарушений метаболизма в костной ткани или рака, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин, 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин, 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин, 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин, (5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1H-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксид, 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина, 1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1H-бензо [d] имидазола, 3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин, (5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксид, 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина, 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин, 4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) морфолина, 6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина, 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-дiazаспиро [3.5] nonan-2-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина, (S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновой кислоты, 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина, 3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина, 3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазола, 2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазола, 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин и 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения остеоартрита, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения остеоартрита, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения остеоартрита, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 (5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1H-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1H-бензо [d] имидазола,
 3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин,а,
 (5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин,а,
 4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) морфолина,
 6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-дiazаспиро [3. 5] nonan-2-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 (S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновой кислоты,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазола,
 2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазола,
 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин и
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения боли, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В одном варианте осуществления боль, которую лечат при помощи соединения согласно формуле (I), является послеоперационной болью. В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения боли, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления боль, которую лечат при помощи соединения согласно формуле (II), является послеоперационной болью. В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения боли и способам лечения послеоперационной боли, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин, 3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-2-амин, (5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида, 3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина и 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения связанной с остеоартритом боли, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения связанной с остеоартритом боли, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам лечения связанной с остеоартритом боли, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин, 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин, 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин, 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1*H*-пиразол-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин, (5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1*H*-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида, 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина, 1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1*H*-бензо [d] имидазола, 3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-2-амин, (5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6-
 (4-метилпиперазин-1-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-
 ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пиперидин-4-
 ил) пропан-2-амин,а,
 4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -
 3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) морфолина,
 6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-
 метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6-
 (2, 7-дизаспиро [3.5] нонан-2-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
 (S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-
 ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пирролидин-2-
 карбоновой кислоты,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6-
 (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пирозол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
 3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1-
 (пиперидин-4-ил) -1*H*-пирозол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
 3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -
 3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-
 оксадиазола,
 2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -
 3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-
 оксадиазола,
 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-
 ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -1*H*-1, 2, 3-
 триазол-4-ил) пропан-2-амин и
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6-
 (4- (пиперидин-3-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-
b] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы А, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы А, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы А, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из:

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,

(5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1H-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,

1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1H-бензо [d] имидазола,

3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин,

(5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,

2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин,

4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) морфолина,

6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-диаза Spiro [3.5] nonan-2-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,

(S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновой кислоты,

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,

3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,

3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазола,

2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазола,

2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин и

3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы В, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы В, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы В, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1*H*-пиразол-4-ил) -1*H*-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
(5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1*H*-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1*H*-бензо [d] имидазола,
3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-2-амин,а,
(5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин,а,
4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) морфолина,
6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-диаза Spiro [3.5] nonan-2-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
(S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновой кислоты,
3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1*H*-пиразол-4-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина,
3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазола,
2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазола,
2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридин-6-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин и
3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1*H*-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3*H*-имидазо [4, 5-*b*] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы С, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы С, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования тропомиозин-зависимой киназы С, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиридин-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфолиноэтил) -1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d] имидазол-2-амин,а,
 (5- (2-амино-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1H-бензо [d] имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -1H-бензо [d] имидазола,
 3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин,а,
 (5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин,а,
 4- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) морфолина,
 6- (4-циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-дiazаспиро [3.5] nonan-2-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 (S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновой кислоты,
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина,
 3- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазола,
 2- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазола,
 2- (1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин и
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1H-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина.

В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования с-FMS, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I). В еще одном предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования с-FMS, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (II). В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к способам ингибирования с-FMS, предусматривающим введение пациенту соединения согласно формуле (I), где соединение выбрано из

1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d]имидазол-2-амин,
 3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин,
 (5- (2-амино-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксида,
 3- (3-метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина и
 3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридина.

Неограничивающие примеры подходящих Tgk-ингибиторов согласно формуле (I) представлены в табл. 1. Понимают, что любые структуры, представленные в табл. 1, также включают их фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительные фармацевтически приемлемые анионы включают без ограничения галогениды, карбонат, бикарбонат, сульфат, бисульфат, гидроксид, нитрат, персульфат, фосфат, сульфит, ацетат, аскорбат, бензоат, цитрат, дигидрогенцитрат, гидрогенцитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, таурохолат, гликохолат и холат. Наиболее предпочтительные фармацевтически приемлемые анионы включают хлорид, карбонат и бикарбонат.

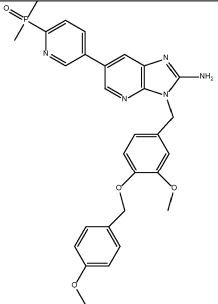
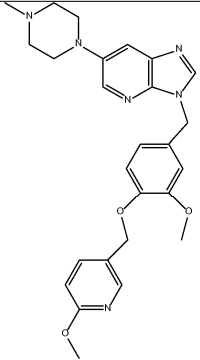
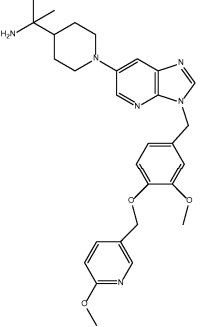
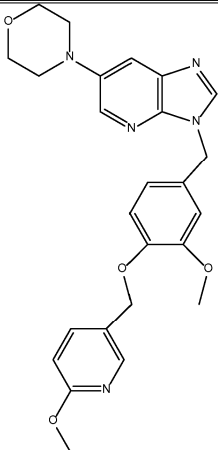
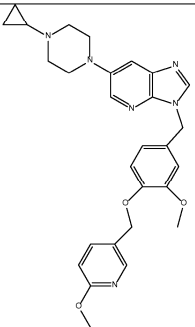
Таблица 1. Tgk-ингибиторы

№ примера	Название соединения	Структура соединения
Пр. 3-1	1- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) -1H-бензо [d]имидазол-2-амин	
Пр. 3-2-1	1- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (пиримидин-5-ил) -1H-бензо [d]имидазол-2-амин	

Пр. 3-2-2	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(пиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин	
Пр. 3-2-3	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин	
Пр. 3-3	(5-(2-Амино-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксид	
Пр. 3-4	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол	
Пр. 3-5	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин	
Пр. 3-6	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-(пиперидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол	

Пр. 3-7	2-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол	
Пр. 3-8	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	
Пр. 3-9	4-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) морфолин	
Пр. 3-10	2-(1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин	

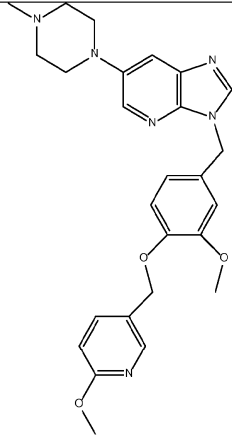
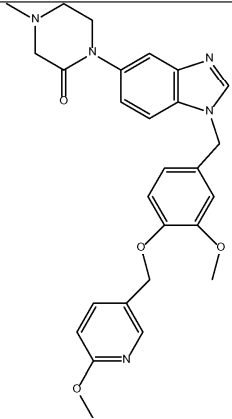
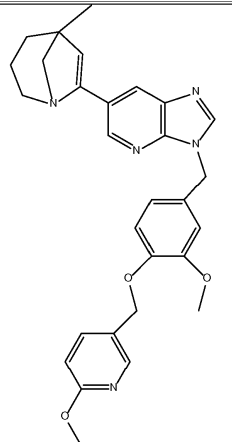
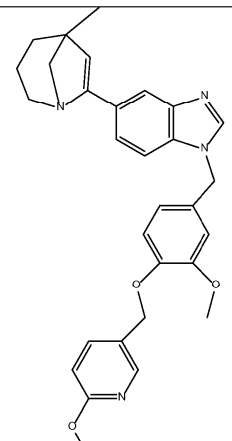
Пр. 3-11	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	
Пр. 3-12	1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) пиперидин-4-амин	
Пр. 3-13	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	
Пр. 3-14	1-(2-Амино-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-метилпиперазин-2-он	
Пр. 3-15	3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил) окси) бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	

Пр. 3-16	(5-(2-Амино-3-(3-метокси-4-(4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксид	
Пр. 3-17	3-(3-Метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин	
Пр. 3-18-1	2-(1-(3-(3-Метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-амин	
Пр. 3-18-2	4-(3-(3-Метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-ил)морфолин	
Пр. 3-18-3	6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин	

Пр. 3- 18-4	4- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4,5- <i>b</i>] пиридин-6-ил) -1,4-диазабикло [3.2.2]нонан	
Пр. 3- 18-5	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2,7-диазаспиро [3.5]нонан-2-ил) -3Н-имидазо [4,5- <i>b</i>] пиридин	
Пр. 3- 18-6	1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4,5- <i>b</i>] пиридин-6-ил) пиперидин-4-амин	
Пр. 3- 18-7	(<i>S</i>) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4,5- <i>b</i>] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновая кислота	

Пр. 3-19	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	
Пр. 3-20	3- (3-Метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	
Пр. 3-21	3- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазол	
Пр. 3-22	3- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -1Н-бензо [d] имидазол-5-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазол	
Пр. 3-23	2- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазол	

Пр. 3-24	2-((3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-6-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2-амин	
Пр. 3-25	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-(пиперидин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин	
Пр. 3-26	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин	
Пр. 3-27	1-(2-Фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	

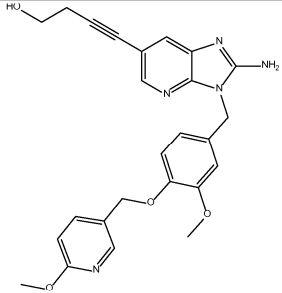
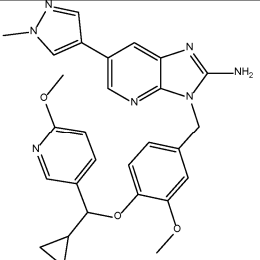
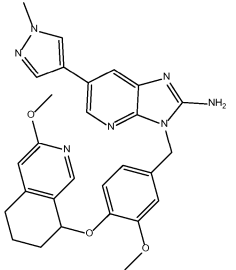
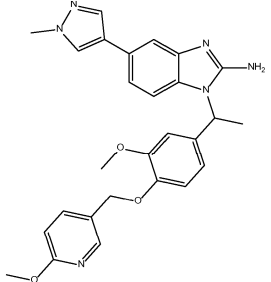
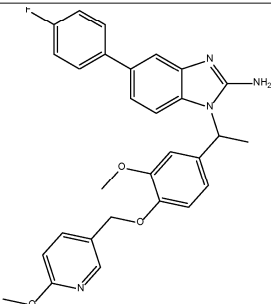
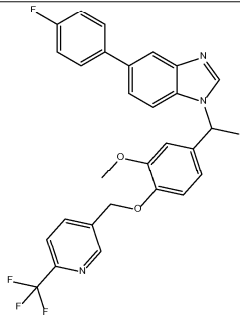
Пр. 3- 28	3- (3-Этокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин	
Пр. 3- 29	1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -1H-бензо [d] имидазол-5-ил) -4-метилпиперазин-2-он	
Пр. 3- 30	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (5-метил-1-азабицикло [3.2.1] окт-6-ен-7-ил) -3H-имидазо [4, 5-b] пиридин	
Пр. 3- 31	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (5-метил-1-азабицикло [3.2.1] окт-6-ен-7-ил) -1H-бензо [d] имидазол	

Пр. 3-32	7-(3-(3-Метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-ил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол	
Пр. 3-33	7-(1-(3-Метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол	
Пр. 3-34	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил) пропокси) бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	
Пр. 3-35-1	3-(3-Метокси-4-(6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	
Пр. 3-35-2	3-(3-Метокси-4-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	

Пр. 3-35-3	3-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	
Пр. 3-35-4	3-(4-((6-Циклопропилпиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	
Пр. 3-35-5	3-(3-Метокси-4-((2-метилтиазол-4-ил)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	
Пр. 3-36	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-фенил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	
Пр. 3-37-1	6-(4-Фторфенил)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	
Пр. 3-37-2	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-амин	

Пр. 3-37-3	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(пиридин-5-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	
Пр. 3-37-4	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	
Пр. 3-37-5	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(пиридин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	
Пр. 3-37-6	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(пиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	
Пр. 3-38	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(пиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	
Пр. 3-39	3-(3-Метокси-4-((4-(перфторэтил) бензил) окси) бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	

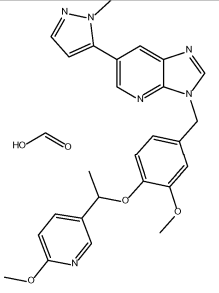
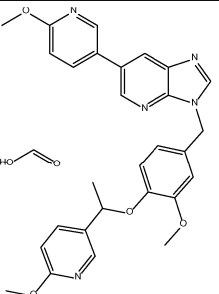
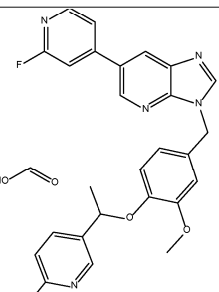
Пр. 3- 40-1	3- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметокси) бензил) окси) бензил) - 6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -3Н- имидазо [4, 5- <i>b</i>] пиридин-2-амин	
Пр. 3- 40-2	3- (3-Метокси-4- ((4- ((трифторметил) тио) бензил) окси) бензил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- <i>b</i>] пиридин-2-амин	
Пр. 3- 40-3	3- (4- ((6- Изопропилпиридин- 3-ил) метокси) -3- метоксибензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- <i>b</i>] пиридин-2-амин	
Пр. 3- 40-4	3- (3-Метокси-4- ((4- (2, 2, 2-трифторэтил) бензил) окси) бензил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- <i>b</i>] пиридин-2-амин	
Пр. 3- 40-5	3- (3-Метокси-4- ((2- (трифторметил) тиазол- 4-ил) метокси) бензил) - 6- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- <i>b</i>] пиридин-2-амин	
Пр. 3- 41	6- (Циклогексилэтинил) - 3- (3-метокси-4- ((6- метоксипиридин-3- ил) метокси) бензил) -3Н- имидазо [4, 5- <i>b</i>] пиридин- 2-амин	

Пр. 3-42	4- (2-Амино-3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) Бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) бут-3-ин-1-ол	
Пр. 3-43	3- (4- (Циклопропил (6-метоксипиридин-3-ил) метокси) -3-метоксибензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	
Пр. 3-44	3- (3-Метокси-4- ((3-метокси-5, 6, 7, 8-тетрагидроизохинолин-8-ил) окси) Бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	
Пр. 3-45	1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) Фенил) этил) -5- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-амин	
Пр. 3-46	5- (4-Фторфенил) -1- (1- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) Фенил) этил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-амин	
Пр. 3-47	5- (4-Фторфенил) -1- (1- (3-метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) Фенил) этил) -1Н-бензо [d] имидазол	

Пр. 3-48-1	1-(1-(3-Метокси-4-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	
Пр. 3-48-2	4-(1-(1-(3-Метокси-4-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) бут-3-ин-1-ол	
Пр. 3-49	3-(1-(3-Метокси-4-(4-(трифторметил) бензил) окси) фенил) этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	
Пр. 3-49-6a	3-(1-(3-Метокси-4-(4-(трифторметил) бензил) окси) фенил) этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин (энантиомер а)	

Пр. 3-49-6b	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин (энантиомер b)	
Пр. 3-50-1	2- (4- (2-Амино-3- (1- (3-метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1Н-пиразол-1-ил) этан-1-ол	
Пр. 3-50-2	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -6- (1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	
Пр. 3-51	3- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) пропил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	

Пр. 3-52	3-(1-(3-Метокси-4-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин	
Пр. 3-53	3-(1-(3-Метокси-4-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	
Пр. 3-54	2-(4-(2-Амино-3-(1-(3-метокси-4-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил) этан-1-ол	
Пр. 3-55	4-(2-Амино-3-(1-(3-метокси-4-(6-(трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил) бут-3-ин-1-ол	
Пр. 3-56	4-(3-(4-(6-(Дифторметил) пиридин-3-ил) метокси)-3-метоксибензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил) бут-3-ин-1-ол	
Пр. 3-57	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил) этокси) бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина формят	

Пр. 3- 58-1	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридина формиат	
Пр. 3- 58-2	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридина формиат	
Пр. 3- 58-3	6-(2-Фторпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридина формиат	

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Trk-ингибиторы формулы (II). В другом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтическую композицию, содержащую Trk-ингибиторы формулы (II), вводят в эффективном количестве для достижения необходимого терапевтического эффекта. Специалист в данной области сможет определить эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей Trk-ингибиторы формулы (II), в зависимости от индивидуума и состояния, подлежащих лечению.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно применять для лечения боли. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно применять в лечении связанной с остеоартритом боли. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно применять в лечении остеоартрита.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно применять для ингибирования тропомиозин-зависимой киназы. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно применять для ингибирования TrkA. В другом варианте осуществления настоящего изобретения Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно применять для ингибирования TrkB. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно применять для ингибирования TrkC.

Trk-ингибиторы по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в фармацевтической композиции, содержащей Trk-ингибитор или несколько Trk-ингибиторов. Подходящие фармацевтические композиции могут содержать Trk-ингибитор и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей. Форма, в которой вводят Trk-ингибиторы, например порошок, таблетка, капсула, раствор, суспензия или эмульсия, зависит отчасти от пути, при помощи которого их вводят. Trk-ингибиторы можно вводить, например, перорально или при помощи инъекции. Подходящие наполнители включают без ограничения неорганические или органические материалы, такие как желатин, альбумин, лактозу, крахмал, стабилизаторы, средства для растворения, эмульгирующие средства, соли и буферы. Подходящие фармацевтически приемлемые наполнители для внутрисуставных составов, таких как растворы или суспензии, включают без ограничения коммерчески доступные инертные гели или жидкости.

Trk-ингибиторы и фармацевтические композиции, содержащие Trk-ингибиторы, можно вводить от-

дельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными лекарственными средствами.

Дополнительные лекарственные средства, вводимые в комбинации с Trk-ингибиторами и фармацевтическими композициями, содержащими Trk-ингибиторы по настоящему изобретению, включают терапевтические препараты для лечения боли и остеоартрита. Дополнительные лекарственные средства можно вводить одновременно с Trk-ингибиторами и фармацевтическими композициями, содержащими Trk-ингибиторы. Дополнительные лекарственные средства также можно вводить последовательно с Trk-ингибиторами и фармацевтическими композициями, содержащими Trk-ингибиторы.

In vitro и in vivo эффекты Trk-ингибиторов и способы получения предпочтительных Trk-ингибиторов по настоящему изобретению описаны в примерах.

Примеры

Пример 1. In vitro исследования.

Пример 1-1. Активность TrkA.

Реагенты и расходные материалы приобретали у Sigma Aldrich, Carna Biosciences или Caliper Life Sciences. Все условия аналитических реакций для определений IC_{50} находились в линейной области по отношению ко времени и концентрации фермента. В 384-луночном полипропиленовом планшете TrkA (0,4 nM, Carna 08-186) предварительно инкубировали в 100 mM буфера Hepes-NaOH, pH 7,5, содержащего 0,01% Triton X-100, 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA, 1 mM DTT, 10 мкМ ортованадата натрия, и 10 мкМ бета-глицерофосфата, и соединение с концентрацией 2,5% DMSO, в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакцию инициировали равным объемом пептидного субстрата (Caliper Life Sciences, номер по каталогу 760430) и АТР в вышеупомянутом буфере. Конечные концентрации в реакционной смеси составляли 200 пМ TrkA, 1,5 мкМ пептидного субстрата и 55 мкМ АТР (АТР Km). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 180 мин и реакцию завершали при помощи буфера, содержащего избыток EDTA (100 mM Hepes-NaOH, pH 7,5, 0,02% Brij, 0,1% CR-3, 0,36% DMSO и 100 mM EDTA). Планшет прогоняли в течение одного цикла на LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Хопкинтон, Массачусетс) в анализе по типу анализа со сдвигом подвижности, проходящем вне чипа, с "восходящим" напряжением - 2250 В, "нисходящим" напряжением - 500 В и вакууметрическим давлением -1,6 фунта/кв.дюйм (psi). При помощи LabChip 3000 разделяли и измеряли флуоресцентный сигнал меченного флуорисцеином пептидного субстрата и меченного флуорисцеином пептидного продукта, присутствующих в каждой лунке. Результаты выражали в виде процентного преобразования путем измерения высоты пиков как для субстрата, так и для продукта и деления высоты пика для продукта на сумму значений высоты пика как для субстрата, так и для продукта. В каждом планшете для вычисления процентного ингибирования тестируемого соединения и величины Z'-фактора (Z'prime value) использовали контроли со 100% ингибированием (с насыщающей концентрацией стауроспорина) и 0% ингибированием (субстрат с ферментом и DMSO).

В табл. 2 показана IC_{50} TrkA для выбранных соединений.

Пример 1-2. Активность TrkB.

Реагенты и расходные материалы приобретали у Sigma Aldrich, Carna Biosciences или Caliper Life Sciences. Все условия аналитических реакций для определений IC_{50} находились в линейной области по отношению ко времени и концентрации фермента. В 384-луночном полипропиленовом планшете TrkB (0,6 nM, Carna 08-187) предварительно инкубировали в 100 mM буфера Hepes-NaOH, pH 7,5, содержащего 0,01% Triton X-100, 10 mM $MgCl_2$, 0,1% BSA, 1 mM DTT, 10 мкМ ортованадата натрия, и 10 мкМ бета-глицерофосфата, и соединение с концентрацией 2,5% DMSO, в течение 15 минут при комнатной температуре. Реакцию инициировали равным объемом пептидного субстрата (Caliper Life Sciences, номер по каталогу 760430) и АТР в вышеупомянутом буфере. Конечные концентрации в реакционной смеси составляли 300 пМ TrkB, 1,5 мкМ пептидного субстрата и 70 мкМ АТР (АТР Km). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 180 минут и реакцию завершали при помощи буфера, содержащего избыток EDTA (100 mM Hepes-NaOH, pH 7,5, 0,02% Brij, 0,1% CR-3, 0,36% DMSO и 100 mM EDTA). Планшет прогоняли в течение одного цикла на LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Хопкинтон, Массачусетс) в анализе по типу анализа со сдвигом подвижности, проходящем вне чипа, с "восходящим" напряжением - 2250 В, "нисходящим" напряжением - 500 В и вакууметрическим давлением - 1,6 фунта/кв.дюйм (psi). При помощи LabChip 3000 разделяли и измеряли флуоресцентный сигнал меченного флуорисцеином пептидного субстрата и меченного флуорисцеином пептидного продукта, присутствующих в каждой лунке. Результаты выражали в виде процентного преобразования путем измерения высоты пиков как для субстрата, так и для продукта и деления высоты пика для продукта на сумму значений высоты пика как для субстрата, так и для продукта. В каждом планшете для вычисления процентного ингибирования тестируемого соединения и величины Z'-фактора (Z'prime value) использовали контроли со 100% ингибированием (с насыщающей концентрацией стауроспорина) и 0% ингибированием (субстрат с ферментом и DMSO).

В табл. 2 показана IC_{50} TrkB для выбранных соединений.

Пример 1-3. Активность TrkC.

TrkC человека, каталитический домен [456-825(конец) аминокислот с номером доступа NP_002521.2] экспрессировали как N-концевой GST-слитый белок (69 кДа) при помощи бакуловирусной

системы экспрессии. GST-TRKC очищали при помощи хроматографии на глутатион-сефарозе и хранили в 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0,05% Brij35, 1 mM DTT, 10% глицерина, pH 7,5, при -80°C. Киназную активность измеряли при помощи анализа со сдвигом подвижности, проходящем вне чипа. Фермент инкубировали с меченным флуорисцеином субстратом, Src tide, в присутствии 100 мкМ ATP (Mg или Mn/ATP).

Фосфорилированные и нефосфорилированные субстраты разделяли и определяли при помощи LabChip™3000.

В табл. 2 показана IC₅₀ TrkC для выбранных соединений.

Пример 1-4. Активность с-FMS.

Реагенты и расходные материалы приобретали у Sigma Aldrich, Carma Biosciences или Caliper Life Sciences. Все условия аналитических реакций для определений IC₅₀ находились в линейной области по отношению ко времени и концентрации фермента. В 384-луночном полипропиленовом планшете с-FMS (0,14 nM, Carma 08-155) предварительно инкубировали в 100 mM буфера Hepes-NaOH, pH 7,5, содержащего 0,01% Triton X-100, 10 mM MgCl₂, 0,1% BSA, 1 mM DTT, 10 мкМ ортованадата натрия, и 10 мкМ бета-глицерофосфата, и соединение с концентрацией 2,5% DMSO, в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакцию инициировали равным объемом пептидного субстрата (Caliper Life Sciences, номер по каталогу 760430) и ATP в вышеупомянутом буфере. Конечные концентрации в реакционной смеси составляли 70 пМ с-FMS, 1,5 мкМ пептидного субстрата и 500 мкМ ATP (ATP Km). Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 120 минут и реакцию завершали при помощи буфера, содержащего избыток EDTA (100 mM Hepes-NaOH, pH 7,5, 0,02% Brij, 0,1% CR-3, 0,36% DMSO и 100 mM EDTA). Планшет прогоняли в течение одного цикла на LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Хопкингтон, Массачусетс) в анализе по типу анализа со сдвигом подвижности, проходящем вне чипа, с "восходящим" напряжением - 2250 В, "нисходящим" напряжением - 500 В и вакууметрическим давлением - 1,6 фунта/кв.дюйм (psi). При помощи LabChip 3000 разделяли и измеряли флуоресцентный сигнал меченного флуорисцеином пептидного субстрата и меченного флуорисцеином пептидного продукта, присутствующих в каждой лунке. Результаты выражали в виде процентного преобразования путем измерения высоты пиков как для субстрата, так и для продукта и деления высоты пика для продукта на сумму значений высоты пика как для субстрата, так и для продукта. В каждом планшете для вычисления процентного ингибирования тестируемого соединения и величины Z'-фактора (Z'prime value) использовали контроли со 100% ингибированием (с насыщающей концентрацией стауроспорина) и 0% ингибированием (субстрат с ферментом и DMSO).

В табл. 2 показана IC₅₀ с-FMS для выбранных соединений.

Таблица 2. Результаты in vitro исследований соответствующих Trk-ингибиторов

[IC₅₀ TrkA, TrkB и с-FMS]

№ примера	Название соединения	IC ₅₀ TrkA (мкМ)	IC ₅₀ TrkB (мкМ)	IC ₅₀ TrkC (нМ)	IC ₅₀ с-FMS (мкМ)
Пр. 3-1	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин	0,001	0,0005	--	0,002
Пр. 3-2-1	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(пиримидин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин	0,086	0,023	--	0,004
Пр. 3-2-2	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(пиридин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин	0,008	0,004	--	0,002
Пр. 3-2-3	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин	0,003	0,001	--	0,004
Пр. 3-3	(5-(2-Амино-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-	0,007	0,006	--	0,001

	бензо[d]имидазол-5-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксид				
Пр. 3-4	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(пиримидин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	0,836	0,252	--	0,03
Пр. 3-5	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин	0,006	0,005	--	0,002
Пр. 3-6	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(4-(пиперидин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	0,175	0,086	--	0,006
Пр. 3-7	2-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол	0,434	0,439	--	0,028
Пр. 3-8	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	11,1	3,46	--	0,359
Пр. 3-9	4-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) морфолин	0,793	0,257	--	0,027
Пр. 3-10	2-(1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин	0,652	0,574	--	0,013
Пр. 3-11	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	0,135	0,12	--	0,012
Пр. 3-12	1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил) пиперидин-4-амин	1,03	0,637	--	0,031
Пр. 3-13	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол	1,13	0,443	--	0,032
Пр. 3-14	1-(2-Амино-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-метилпиперазин-2-он	8,98	4,37	--	0,33
Пр. 3-15	3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил) окси) бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин	0,0003	0,0001	0,503	0,002
Пр. 3-16	(5-(2-Амино-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил) окси) бензил)-3Н-имидазо[4,5-	0,0005	0,0002	--	0,002

	b] пиридин-6-ил) пиридин-2-ил) диметилфосфиноксид				
Пр. 3-17	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,179	0,066	--	0,016
Пр. 3-18-1	2- (1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиперидин-4-ил) пропан-2-амин	0,054	0,057	--	0,005
Пр. 3-18-2	4- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) морфолин	0,09	0,031	--	0,008
Пр. 3-18-3	6- (4-Циклопропилпиперазин-1-ил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,113	0,052	--	0,016
Пр. 3-18-4	4- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1, 4-диазабицикло [3.2.2] нонан	0,47	0,349	--	0,036
Пр. 3-18-5	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (2, 7-диазааспири [3.5] нонан-2-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,025	0,021	--	0,007
Пр. 3-18-6	1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пиперидин-4-амин	0,232	0,133	--	0,012
Пр. 3-18-7	(S) -1- (3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) пирролидин-2-карбоновая кислота	0,008	0,013	--	0,032
Пр. 3-19	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1Н-пирозол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,001	0,0009	--	0,002
Пр. 3-20	3- (3-Метокси-4- ((6-метилпиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1- (пиперидин-4-ил) -1Н-пирозол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,0009	0,0006	--	0,003
Пр. 3-21	3- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазол	0,026	0,024	--	0,007
Пр. 3-22	3- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -1Н-бензо [d] имидазол-5-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазол	0,306	0,317	--	0,015
Пр. 3-23	2- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -5- (пиперидин-4-ил) -1, 3, 4-оксадиазол	0,051	0,057	--	0,013
Пр. 3-24	2- (1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1Н-1, 2, 3-триазол-4-ил) пропан-2-амин	0,088	0,043	--	0,007
Пр. 3-25	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4- (пиперидин-3-ил) -1Н-1, 2, 3-триазол-1-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,032	0,018	--	0,003
Пр. 3-26	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4-метилпиперазин-1-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-амин	0,59	0,315	--	0,03
Пр. 3-27	1- (2-Фтор-5-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (4-метилпиперазин-1-ил) -1Н-бензо [d] имидазол	0,852	0,305	--	0,379
Пр. 3-28	3- (3-Этоксипиридин-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,337	0,179	--	0,012
Пр. 3-29	1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -1Н-бензо [d] имидазол-5-ил) -4-метилпиперазин-2-он	6,02	4,28	--	0,431
Пр. 3-30	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (5-метил-1-	0,201	0,118	--	0,015

	азабицикло [3.2.1] окт-6-ен-7-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин				
Пр. 3-31	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -5- (5-метил-1-азабицикло [3.2.1] окт-6-ен-7-ил) -1Н-бензо [d] имидазол	1,48	0,889	--	0,161
Пр. 3-32	7- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1-азабицикло [3.2.1] окт-6-ен-5-ол	0,36	0,15	--	0,041
Пр. 3-33	7- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -1Н-бензо [d] имидазол-5-ил) -1-азабицикло [3.2.1] окт-6-ен-5-ол	1,16	0,372	--	0,151
Пр. 3-34	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) пропокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,032	0,026	--	0,059
Пр. 3-35-1	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0006	0,0003	--	0,003
Пр. 3-35-2	3- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0002	0,0002	--	0,005
Пр. 3-35-3	3- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0002	0,0003	--	0,005
Пр. 3-35-4	3- (4- ((6-Циклопропилпиридин-3-ил) метокси) -3-метоксибензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0002	0,0002	--	0,003
Пр. 3-35-5	3- (3-Метокси-4- ((2-метилтиазол-4-ил) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0005	0,0002	--	0,005
Пр. 3-36	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6-фенил-3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,006	0,004	--	0,007
Пр. 3-37-1	6- (4-Фторфенил) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,009	0,004	--	0,009
Пр. 3-37-2	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-3-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,003	0,002	--	0,005
Пр. 3-37-3	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (пиримидин-5-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,051	0,016	--	0,011
Пр. 3-37-4	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (1, 3, 5-триметил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,014	0,013	--	0,005
Пр. 3-37-5	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (пиридин-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,002	0,0007	--	0,002
Пр. 3 37 6	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) 6 (пиридин 3 ил) 3П имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,005	0,002		0,006
Пр. 3-38	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -6- (пиридин-2-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,004	0,002	--	0,005
Пр. 3-39	3- (3-Метокси-4- ((4- (перфторэтил) бензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0003	0,0006	--	0,028
Пр. 3-40-1	3- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметокси) бензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0002	0,0002	--	0,008
Пр. 3-40-2	3- (3-Метокси-4- ((4- ((трифторметил) тио) бензил) окси) бензил) -6- (1-	0,0002	0,0006	--	0,018

	метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- b] пиридин-2-амин				
Пр. 3-40-3	3- (4- ((6-Изопропилпиридин-3-ил) метокси) -3- метоксibenзил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) - 3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0002	0,0002	--	0,005
Пр. 3-40-4	3- (3-Метокси-4- ((4- (2,2,2- трифторэтил) бензил) окси) бензил) -6- (1-метил- 1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2- амин	0,0002	0,0003	--	0,01
Пр. 3-40-5	3- (3-Метокси-4- ((2- (трифторметил) тиазол-4- ил) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4- ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0002	0,0002	--	0,007
Пр. 3-41	6- (Циклогексилэтинил) -3- (3-метокси-4- ((6- метоксипиридин-3-ил) метокси) бензил) -3Н- имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,065	0,08	--	0,213
Пр. 3-42	4- (2-Амино-3- (3-метокси-4- ((6-метоксипиридин- 3-ил) метокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5- b] пиридин-6-ил) бут-3-ин-1-ол	0,007	0,003	--	0,013
Пр. 3-43	3- (4- (Циклопропил (6-метоксипиридин-3- ил) метокси) -3-метоксибензил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,058	0,051	--	0,794
Пр. 3-44	3- (3-Метокси-4- ((3-метокси-5,6,7,8- тетрагидроизохинолин-8-ил) окси) бензил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- b] пиридин-2-амин	0,039	0,041	--	0,765
Пр. 3-45	1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипиридин-3- ил) метокси) фенил) этил) -5- (1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-2-амин	0,003	0,001	--	0,073
Пр. 3-46	5 (4 Фторфенил) 1 (1 (3 метокси 4 ((6 метоксипиридин-3-ил) метокси) фенил) этил) -1Н- бензо [d] имидазол-2-амин	0,085	0,037	--	0,686
Пр. 3-47	5- (4-Фторфенил) -1- (1- (3-метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3- ил) метокси) фенил) этил) -1Н-бензо [d] имидазол	1,24	0,427	--	4,13
Пр. 3-48-1	1- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин- 3-ил) метокси) фенил) этил) -5- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -1Н-бензо [d] имидазол	0,102	0,014	--	0,16
Пр. 3-48-2	4- (1- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3- ил) метокси) фенил) этил) -1Н-бензо [d] имидазол-5- ил) бут-3-ин-1-ол	0,692	0,127	--	4,68
Пр. 3-49	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -6- (1- (3-метокси-4- ((4- (2,2,2-трифторэтил) бензил) окси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	н./о.	н./о.	--	н./о.
Пр. 3-49- 6а	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- b] пиридин-2-амин (энантиомер а)	0,0003	0,0006	--	0,019
Пр. 3-49- 6б	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -6- (1- метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5- b] пиридин-2-амин (энантиомер б)	0,005	0,003	--	0,096
Пр. 3-50-1	2- (4- (2-Амино-3- (1- (3-метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -3Н- имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1Н-пиразол-1- ил) этан-1-ол	н./о.	н./о.	--	н./о.
Пр. 3-50-2	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) фенил) этил) -6- (1Н- пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	н./о.	н./о.	--	н./о.
Пр. 3-51	3- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин- 3-ил) метокси) фенил) пропил) -6- (1-метил-1Н- пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	н./о.	н./о.	--	н./о.

Пр. 3-52	3- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин	0,007	0,001	--	0,056
Пр. 3-53	3- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	0,0004	0,0006	--	0,019
Пр. 3-54	2- (4- (2-Амино-3- (1- (3-метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) -1Н-пиразол-1-ил) этан-1-ол	н./о.	н./о.	--	н./о.
Пр. 3-55	4- (2-Амино-3- (1- (3-метокси-4- ((6- (трифторметил) пиридин-3-ил) метокси) фенил) этил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) бут-3-ин-1-ол	0,001	0,001	--	0,137
Пр. 3-56	4- (3- (4- ((6- (Дифторметил) пиридин-3-ил) метокси) -3-метоксибензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-6-ил) бут-3-ин-1-ол	0,017	0,004	--	0,025
Пр. 3-57	3- (3-Метокси-4- (1- (6-метоксипиридин-3-ил) этокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридина формиат	0,035	0,013	--	0,058
Пр. 3-58-1	3- (3-Метокси-4- (1- (6-метоксипиридин-3-ил) этокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-5-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридина формиат	0,449	0,219	--	0,082
Пр. 3-58-2	3- (3-Метокси-4- (1- (6-метоксипиридин-3-ил) этокси) бензил) -6- (6-метоксипиридин-3-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридина формиат	0,16	0,061	--	0,103
Пр. 3-58-3	6- (2-Фторпиридин-4-ил) -3- (3-метокси-4- (1- (6-метоксипиридин-3-ил) этокси) бензил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридина формиат	0,215	0,068	--	0,102

н./о. означает не обнаружено.

-- означает не тестировали.

Пример 2. In vivo исследования.

Пример 2-1. Эффект Tgk-ингибиторов на реактивированный при помощи пептидогликана-полисахарида артрит коленного сустава.

Самцы крыс линии Lewis акклиматизировались к условиям испытательной лаборатории в течение 7 дней. Крыс помещали по 5 штук на клетку в клетки из поликарбоната по типу коробки для обуви с крышками из проволоки, подстилкой из древесной стружки и подвешенными бутылками с едой и водой.

На -21 день самцов крыс линии Lewis рандомизировали в группы обработки по массе тела. Крыс подвергали анестезии и им вводили пептидогликан-полисахарид (PGPS) в правое колено для индукции PGPS-артрита. Артрит реактивировали на 0 и 14 дни при помощи IV инъекции PGPS в хвост. Животным вводили дозами внутрисуставно носитель, триамцинолон и тестовое соединение на -7 день. Группы обработки представлены в табл. 3 ниже.

Таблица 3. Группы обработки с PGPS-артритом коленного сустава

Группа	Обработка	Доза
1	Носитель (Отсутствие реактивации)	Не применимо
2	Носитель	Не применимо
3	Триамцинолон	0,06 мг
4	3- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин	1 мг

Крыс взвешивали на этапе включения и на 0, 4, 14 и 18 дни. Толщину колена измеряли при помощи циркуля на этапе включения и на 0, 2, 4, 14, 16 и 18 дни. Анализ походки проводили на 0-4 и 14-18 дни с видеозаписью выбранных животных на 3 и 17 дни. Анализ походки выполняли путем нанесения чернил на вентральную поверхность стопы и записи массы, переносимой при движении по бумаге.

Животных выводили из эксперимента на 18 день. Правые колени удаляли, обрезали лишнюю ткань и собирали в 10% нейтральный буферный формалин. Через два дня в формалиновом буфере и три дня в 10% муравьиной кислоте, средстве для декальцификации, колени разрезали на две примерно одинаковые половины во фронтальной плоскости, и подвергали заливке в парафин, и окрашивали при помощи T.Blue. Впоследствии проводили гистологические исследования в отношении резорбции кости, воспале-

ния, паннуса и повреждения хряща.

Значения массы тела, дефект походки и измерения при помощи циркуля анализировали с применением однофакторного дисперсионного анализа (1-факторного ANOVA) с апостериорным критерием множественного сравнения Даннета. Баллы за походку анализировали с применением критерия Краскела-Уоллиса (непараметрического ANOVA) с апостериорным критерием множественного сравнения Данна. Баллы за гистопатологию анализировали с применением критерия Краскела-Уоллиса (непараметрического ANOVA) с апостериорным критерием множественного сравнения Данна.

Животные в группе с контролем-носителем достигали в среднем массы тела примерно 96 г в процессе исследования, которая являлась существенно сниженной по сравнению с группой контроля без реактивации. При сравнении любых групп обработки не наблюдали существенных различий. После второй реактивации у нескольких животных развилось систематическое PGPS-воспаление, которое поражаало голеностопные суставы и ставило под угрозу измерение степени проявления боли. Баллы за походку и дефект походки для группы с контролем-носителем достигали максимума на второй день после первой реактивации и на первый день после второй реактивации, и они были существенно выше по сравнению с группой контроля без реактивации во все моменты времени, за исключением двух моментов времени перед реактивацией (0 и 14 дни). Первая реактивация достигала более высокого максимума, но падала более резко. Характер полностью менялся для измерений колена при помощи циркуля, с намного более высоким максимумом и более резким падением после второй реактивации. На гистопатологических срезах наблюдалось воспаление со степенью проявления от заметной до серьезной с паннусом и повреждением хряща со степенью проявления от наименьшей до легкой и резорбция кости со степенью проявления от наименьшей до умеренной. Все параметры были существенно повышены по сравнению с группой контроля без реактивации, которая имела наименьшие поражения, за исключением резорбции кости, которая находилась в диапазоне от наименьшей до заметной.

Животные, обработанные 0,06 мг триамцинолона, имели существенно сниженные баллы за походку и дефект походки на протяжении первой реактивации (1-4 дни) и на 15, 17 и 18 дни второй реактивации. Величины AUC также были существенно снижены, независимо от того вычисляли ли каждую реактивацию отдельно (74-99%) или их суммировали (88-92%). Измерения колен при помощи циркуля были существенно снижены на 2, 4, 16 и 18 дни, а также перед первой реактивацией на 0 день, с соответствующим 53-106% снижениями AUC. На гистопатологических срезах наблюдались существенные 61-88% снижения в отношении всех параметров, с существенным 74% снижением суммированных баллов.

Животные, обработанные 1 мг 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амином, характеризовались существенными снижениями в баллах за походку и дефекте походки на протяжении первой реактивации. Баллы были существенно снижены на протяжении второй реактивации, и снижения дефекта были существенными на 15, 17 и 18 дни. Величины AUC для первой (92-93%) и второй (85-86%) реактиваций были существенно снижены как в отношении баллов, так и в отношении дефекта, и суммированная AUC была значительно ниже для дефекта (84%). Значения измерений коленей при помощи циркуля были существенно снижены на 14 день (непосредственно перед второй реактивацией). Величины AUC, как правило, не изменялись по действием обработки. На гистопатологических срезах наблюдались существенные 49-94% снижения в отношении всех параметров, с существенным 70% снижением суммированных баллов.

Пример 2-2. Эффект Trk-ингибиторов на индуцированный моноиодацетатом натрия остеоартрит.

Самцы крыс линии Wistar акклиматизировались к условиям испытательной лаборатории в течение 5 дней. Крыс отдельно помещали в клетки из поликарбоната по типу коробки для обуви-микроизоляторы с подстилкой из стержней кукурузных початков и бутылками с водой. Пища известной композиции в виде сухих гранул и питательные компоненты были доступны *ad libitum*.

Животных рандомизировали по типу обработки при помощи он-лайн генератора случайных чисел. Каждой группе обработки присваивали номер, вводили в генератор случайных чисел, записывали, а затем транслировали обратно к соответствующей обработке. Все инъекции вводили в левую ногу, если обработка указана как "на противоположной стороне", в этом случае инъекцию вводили в правую ногу. На момент введения инъекций с обработками обе ноги у всех животных обривали для сокрытия информации для исполнителя испытания.

Крыс взвешивали за день до инъекции моноиодацетата натрия (MIA), средства, используемого для индукции остеоартрита у животных. В день инъекции крысы из групп 2-8 получали подкожную (SC) дозу бупренорфина по меньшей мере за один час до индукции. Индукцию анестезии получали все группы. Необрабатываемых животных затем помещали для возвращения в нормальное состояние. Все другие животные получали инъекцию MIA. У животных, получающих MIA, задняя конечность была согнута и инъекцию MIA (25 мкл) инъецировали во внутрисуставное пространство при помощи иглы 27 калибра $1/2$ дюйма. Осуществляли типовое ведение послеоперационного периода (дважды в день в течение 48 ч).

Группа	Обработка	Животные/ Группа	Животные / Момент времени
1	Необрабатываемые	8	8
2	MIA/LRS*	8	8
3	MIA/3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин (100 мкг), "на той же стороне"	8	8
4	MIA/3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин (100 мкг), "на противоположной стороне"	8	8
5	MIA/3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин (30 мкг), "на той же стороне"	8	8
6	MIA/3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин (30 мкг), "на противоположной стороне"	8	8
7	MIA/3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин (10 мкг), "на той же стороне"	8	8
8	MIA/3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -3Н-имидазо [4, 5-b] пиридин-2-амин (10 мкг), "на противоположной стороне"	8	8

* Лактированный раствор Рингера: инъекция контроль/плацебо.

На 8 день тестируемое изделие вводили как описано выше. На -1, 7, 14, 21, 28 и 35 дни после индукции оценивали весовую нагрузку. Применяли шкалу весовой нагрузки с использованием камеры из плексигласа для оценки количества массы, распределяемой на каждую заднюю конечность. Животные акклиматизировались к условиям камеры в течение по меньшей мере 5 минут до испытания, и распределение массы записывали 5 раз.

Никаких побочных эффектов в отношении массы тела в результате обработки не было обнаружено. MIA/LRS было существенно хуже, чем MIA/3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин, "на той же стороне", 100 мкг и 30 мкг на 35 день ($p < 0,05$).

3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b] пиридин-2-амин, 100 и 30 мкг, инъекции "на той же стороне" были эффективными на протяжении четырех недель после введения. 3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин, 10 мкг, "на той же стороне", эффективность была видна на 2-4 неделях после введения. 3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин, 100 мкг, "на той же стороне", не показал системного облегчения боли в любой момент времени на протяжении исследования (1-4 недели), тогда как введение 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин, 30 мкг, "на противоположной стороне", давало в результате эффективность только на момент времени 3

неделя, и введение 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин, 10 мкг, "на противоположной стороне", давало в результате эффективность на 3 и 4 неделях после введения.

Животных выводили из эксперимента на 36 день. От каждого животного собирали обе коленные чашечки; кожу удаляли с сустава и надколенник удаляли, при этом оставляя такое же количество поднадколенникового жирового тела нетронутым вокруг сустава. Коленную чашечку помещали в соответствующий контейнер со свернутой марлей для закрепления коленной чашечки в контейнере и затем помещали в 4% параформальдегид. Образцы подвергали гистологическому исследованию.

При помощи гистопатологии в коленном суставе не выявляли неблагоприятных изменений, связанных с 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амином.

Пример 3. Синтез Trk-ингибиторов.

Пример 3-1. Синтез 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

Пример 3-1-1. Получение 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила.

К перемешанному раствору 4-гидрокси-3-метоксибензонитрила (2,43 г, 16,29 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли карбонат цезия (6,68 г, 20,50 ммоль) и *p*-метоксибензила хлорид (2,81 г, 17,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры возврата флегмы и перемешивали. Через 1 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 4,56 г (>100%) 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила в виде грязно-белого твердого вещества. Неочищенный материал использовали без очистки в следующей реакции.

Пример 3-1-2. Получение (3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)метанамина.

К перемешанному раствору неочищенного 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензонитрила (4,39 г, 16,29 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли алюмогидрид лития (0,93 г, 24,44 ммоль, внимание: выделение газа и умеренный экзотермический эффект). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C при медленном добавлении воды (930 мкл) (выделение газа). Смесь затем обрабатывали 1н. раствором гидроксида натрия (930 мкл) и дополнительной водой (2,8 мл). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание в течение 15 мин и затем ее фильтровали через целит при помощи этилацетата. Фильтрат высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,90 г (86% для 2 стадий) 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)метанамина в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-1-3. Получение 4-бром-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нитроанилина.

К перемешанному раствору 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)метанамина (4,48 г, 16,39 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли 4-бром-1-фтор-2-нитробензол (3,43 г, 15,61 ммоль) и диизо-пропилэтиламин (2,52 г, 19,51 ммоль). Полученный в результате ярко-желтый раствор нагревали до температуры возврата флегмы. Через 16 ч оранжевой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 7,71 г (99%) 4-бром-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нитроанилина в виде оранжевого полутвердого вещества.

Пример 3-1-4. Получение 4-бром-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-диамина

К перемешанной суспензии 4-бром-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нитроанилина (7,71 г, 16,30 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл), этаноле (25 мл) и воде (25 мл) добавляли хлорид аммония (0,44 г, 8,15 ммоль) и железный порошок (9,10 г, 163 ммоль). Смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 5 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит при помощи этанола. Фильтрат концентрировали и остаток разделяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6,73 г (95%) 4-бром-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-диамина в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-1-5. Получение 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

К перемешанному раствору бромистого циана (5,0 М в ацетонитриле, 5,0 мл, 25,0 ммоль) в воде (75 мл) добавляли раствор 4-бром-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-диамина (3,40 г, 7,67 ммоль) в метаноле (75 мл), ацетонитриле (75 мл) и дихлорметане (25 мл). Добавление раствора диамина проводили более 45 мин. Полученному в результате коричневому раствору обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане. Раствор промывали 1н. раствором гидроксида натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,46 г оранжево-коричневого твердого вещества. Растирание неочищенного материала с диэтиловым эфиром давало 1,54 г 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-1-6. Получение 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

К перемешанной суспензии 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (0,28 г, 0,59 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (6 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,15 г, 0,73 ммоль), фосфат калия (0,44 г, 2,06 ммоль), трициклогексилфосфин (0,016 г, 0,059 ммоль) и ацетат палладия (II) (0,007 г, 0,029 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 125°C в микроволновом реакторе. Через 15 мин реакционную смесь разводили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (×3) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,33 г светло-зеленого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-5% 2 М аммиака в метаноле/дихлорметане) получали 0,13 г (48%) продукта в виде грязно-белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 3H), 7,05-6,87 (м, 6H), 6,65-6,60 (м, 1H), 6,50 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,69 (с, 3H) ppm; (M+1) 470.

Пример 3-2. Синтез дополнительных соединений из 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

Следующие соединения получали при помощи процедуры, описанной в примере 3-1, путем применения соответствующего партнера сочетания, представляющего собой бороновую кислоту/боронатный сложный эфир.

Пример 3-2-1. 1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(пиримидин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09-9,07 (м, 3H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,98-6,89 (м, 3H), 6,71 (уш.с, 2H), 6,66 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (с, 3H) ppm; (M+1) 468.

Пример 3-2-2. 1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(пиридин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,54 (дд, J=4,6, 1,5 Гц, 2H), 7,66 (дд, J=4,6, 1,6 Гц, 2H), 7,56 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,01 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 3H), 6,72-6,64 (м, 3H), 5,20 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (с, 3H) ppm; (M+1) 467.

Пример 3-2-3. 1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,96-6,89 (м, 3H), 6,65 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,54 (уш.с, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,20 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,59-3,50 (м, 4H), 2,72 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,44-2,36 (м, 4H) ppm; (M+1) 569.

Пример 3-3. Синтез 5-(2-амино-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксида.

Пример 3-3-1. Получение 4-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нитроанилина.

К перемешанному раствору 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенилметанамина (5,02 г, 18,37 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли 1-фтор-4-йод-2-нитробензол (4,67 г, 17,49 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,83 г, 21,86 ммоль). Полученный в результате ярко-желтый раствор нагревали до температуры возврата флегмы. Через 17 ч оранжевой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 9,49 г (>100%) 4-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нитроанилина в виде оранжевого полутвердого вещества.

Пример 3-3-2. Получение 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-диамина.

К перемешанному раствору 4-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нитроанилина (9,10 г, 17,49 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), этаноле (50 мл) и воде (10 мл) добавляли хлорид аммония (7,48 г, 139,9 ммоль) и гептагидрат сульфата железа (II) (14,59 г, 52,47 ммоль). Ярко-оранжевую суспензию обрабатывали цинком (3,43 г, 52,47 ммоль). Смесь постепенно нагревали до температуры возврата флегмы. Через 3,5 ч цвет реакционной смеси изменялся с оранжевого на оливково-зеленый. На этой стадии реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры. Смесь фильтровали через целит и осадок после фильтрации промывали метанолом. Фильтрат концентрировали, остаток суспендировали в воде. Водную смесь экстрагировали хлороформом (×3). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 8,32 г (97%) 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-диамина в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-3-3. Получение 5-йод-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

К перемешанной суспензии 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-

диамина (8,32 г, 16,97 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и метаноле (50 мл) добавляли раствор бромистого циана (5,0 М в ацетонитриле, 17,0 мл, 85,00 ммоль). Для полученной в результате коричневой реакционной смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 16 ч смесь обрабатывали 1н. раствором гидроксида натрия (250 мл), и для нее обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 15 мин образовывался осадок. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации, промывали водой и высушивали с получением 4,42 г (51%) 5-йод-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-3-4. Получение 5-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

К перемешанной суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (0,40 г, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (4 мл) добавляли (6-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (0,14 г, 0,89 ммоль), фосфат калия (0,58 г, 2,72 ммоль), трициклогексилфосфин (0,044 г, 0,16 ммоль) и ацетат палладия (II) (0,017 г, 0,078 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 125°C в микроволновом реакторе. Через 15 мин реакционную смесь разводили водой. Смесь экстрагировали хлороформом (×3). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,43 г коричневого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 24 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 5-10% метаноладихлорметан) получали 0,23 г (58%) 5-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 3-3-5. Получение (5-(2-амино-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксида.

К перемешанной суспензии 5-(6-хлорпиридин-3-ил)-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (0,15 г, 0,30 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли диметилфосфиноксид (0,029 г, 0,37 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,035 г, 0,060 ммоль), ацетата палладия (II) (0,007 г, 0,030 ммоль) и карбонат цезия (0,20 г, 0,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150°C в микроволновом реакторе. Через 45 мин добавляли дополнительные доли диметилфосфиноксида (0,029 г, 0,37 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,035 г, 0,060 ммоль) и ацетата палладия (II) (0,007 г, 0,030 ммоль). Реакционную смесь подвергали второму циклу нагревания в микроволновом реакторе (45 мин, 150°C). После второго цикла нагрева реакционную смесь разводили водой и экстрагировали хлороформом (×3). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,24 г ярко-желтого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 5-10% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,052 г (32%) продукта в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,22-8,14 (м, 1H), 7,95 (дд, J=8,2, 4,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,02 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,71-6,64 (м, 3H), 5,20 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,68 (д, J=13,5 Гц, 6H) ppm; (M+1)=543.

Пример 3-4. Синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(пиримидин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

Пример 3-4-1. Получение трет-бутил-3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензилкарбамата.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-гидрокси-3-метоксибензилкарбамата (22,44 г, 88,59 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли карбонат калия (30,61 г, 221,5 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина гидрохлорид (18,33 г, 94,46 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы и перемешивали. Через 23 ч светло-зеленой суспензии позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (600 мл), что приводило в результате к образованию осадка. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации и промывали водой. Влажные твердые вещества растворяли в дихлорметане (300 мл), и отделялось малое количество воды и его удаляли. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 31,92 г (96%) трет-бутил-3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензилкарбамата в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-4-2. Получение (3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина.

К перемешанному раствору трет-бутил-3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензилкарбамата (31,92 г, 85,25 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (75 мл, 973,5 ммоль). Для полученного в результате желтого раствора обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в воде (250 мл). Кислый раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (2×125 мл; органические фазы отбрасывали). Водную фазу затем делали основной при помощи концентрированного гидроксида аммония. Основную водную фазу затем экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 21,46 г (92%) (3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина в виде грязно-белого твердого вещества.

ва.

Пример 3-4-3. Получение 4-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-2-нитроанилина.

К перемешанному раствору (3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина (5,00 г, 18,23 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли 1-фтор-4-йод-2-нитробензол (4,55 г, 17,04 ммоль) и диизопропилэтиламин (3,30 г, 25,56 ммоль). Желтый раствор нагревали до температуры возврата флегмы и перемешивали. Через 4 ч оранжево-коричневой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (150 мл). Полученный в результате ярко-оранжевый осадок отделяли при помощи фильтрации и промывали водой. Влажные твердые вещества растворяли в дихлорметане, и отделялось малое количество воды и его удаляли. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 7,10 г (80%) 4-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-2-нитроанилина в виде ярко-оранжевого твердого вещества.

Пример 3-4-4. Получение 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)бензол-1,2-диамина.

К перемешанному раствору 4-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-2-нитроанилина (7,10 г, 13,62 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл), метаноле (50 мл) и воде (10 мл) добавляли хлорид аммония (5,83 г, 109,0 ммоль) и гептагидрат сульфата железа (II) (13,25 г, 47,67 ммоль). Ярко-оранжевую суспензию обрабатывали цинком (3,12 г, 47,67 ммоль). Смесь постепенно нагревали до температуры возврата флегмы. Через 20 мин цвет реакционной смеси изменялся с оранжевого на оливково-зеленый. На этой стадии реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры. Смесь фильтровали через целит и осадок после фильтрации промывали хлороформом. Фильтрат затем промывали 5н. раствором гидроксида аммония (75 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6,49 г 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)бензол-1,2-диамина в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-4-5. Получение 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К перемешанной суспензии 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)бензол-1,2-диамина в этаноле (100 мл) добавляли триэтилортоформиат (4,45 г, 30,03 ммоль) и моногидрат птолуолсульфоновой кислоты (0,075 г, 0,39 ммоль). По мере того как полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы, твердые вещества постепенно растворялись, и получали оранжевый раствор. Через 45 мин реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры, что приводило в результате к образованию осадка. К смеси добавляли воду (250 мл) и твердые вещества отделяли при помощи фильтрации. Влажные твердые вещества растворяли в этилацетате (250 мл) и данный раствор промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5,99 г (91%) 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-4-6. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(пиримидин-5-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола (0,37 г, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (4 мл) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (0,19 г, 0,93 ммоль), фосфат калия (0,55 г, 2,60 ммоль), трициклогексилфосфин (0,021 г, 0,074 ммоль) и ацетат палладия (II) (0,008 г, 0,037 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 125°C в микроволновом реакторе. Через 15 мин реакционную смесь разводили водой. Смесь экстрагировали хлороформом (×3) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,45 г светло-зеленого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-5% метаноладихлорметан) получали 0,14 г (40%) продукта в виде грязно-белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17-9,14 (м, 3H), 8,50 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,5, 1H), 8,12 (д, J=1,7, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,65 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,87-6,80 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H) ppm; (M+1)=454.

Пример 3-5. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридина.

3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин получали из 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола и трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата согласно процедуре, описанной в примере 3-4-6 для синтеза по примеру 3-4. Конечный продукт получали после удаления защитной группы карбамата в кислых условиях: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,5 Гц, 2H), 5,29 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,29-3,27 (м, 2H), 2,83-2,78 (м, 2H), 2,23-2,21 (м, 2H), 1,99-1,85 (м, 2H) ppm; (M+1)=525.

Пример 3-6. Синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-(пиперидин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола (0,32 г, 0,63 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл) и воде (1 мл) добавляли 3-этинилпиперидина гидрохлорид (0,11 г, 0,75 ммоль), азид натрия (0,051 г, 0,79 ммоль), натриевую соль L-аскорбиновой кислоты (0,025 г, 0,13 ммоль), транс-N,N¹-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,023 мг, 0,158 ммоль), карбонат калия (0,13 г, 0,95 ммоль) и йодид меди (I) (0,024 г, 0,13 ммоль). Для полученной в результате голубой смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 16 ч желтую смесь разводили 5Н. раствором гидроксида аммония и экстрагировали хлороформом (2×30 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,53 г желтого масла. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 24 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 1-10% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,15 г (45%) продукта в виде белого пенистого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61-8,53 (м, 2H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,79-7,71 (м, 3H), 7,12 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,89-6,80 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,25-3,16 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,68-2,51 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,72-1,44 (м, 3H) ppm; (M+1)=526.

Пример 3-7. Синтез 2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d] имидазол-5-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола.

Пример 3-7-1. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d] имидазол-5-карбонитрила.

К перемешанному раствору 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола (1,00 г, 1,99 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли цианид цинка (II) (0,64 г, 3,52 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,46 г, 0,40 ммоль) и карбонат калия (0,63 г, 4,54 ммоль). Смесь нагревали до 150°C. Через 4 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 2% метаноладихлорметан) с получением 0,70 г (87%) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-7-2. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d] имидазол-5-карбоновой кислоты.

К раствору 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонитрила (0,70 г, 1,75 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 50% раствор гидроксида натрия (20 мл). Полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы и перемешивали. Через 48 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее экстрагировали при помощи 10% метанола в дихлорметане. Экстракты промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,50 г (68%) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 3-7-3. Получение трет-бутил-4-(2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси) бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата.

К раствору 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (0,30 г, 0,72 ммоль) в дихлорметане добавляли трет-бутил-4-(гидразинкарбонил) пиперидин-1-карбоксилат (0,24 г, 0,98 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфат (0,34 г, 0,89 ммоль), диизопропиламин (0,19 г, 1,47 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 16 ч смесь концентрировали и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 2% метаноладихлорметан) с получением 0,30 г (65%) трет-бутил-4-(2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-7-4. Получение трет-бутил-4-(5-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

К перемешанной смеси трет-бутил-4-(2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбонил)гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,28 ммоль) в 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфина 2,4,6-триоксиде (Т₃Р) (2,70 г, 8,49 ммоль) добавляли триэтиламин (0,42 г, 4,20 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 120°C и перемешивали. Через 16 ч смесь экстрагировали дихлорметаном. Экстракты промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 1% метаноладихлорметан) с получением 0,14 г (70%) трет-бутил-4-(5-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-7-5. Получение 2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d] имидазол-5-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола.

К раствору трет-бутил-4-(5-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,090 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (10 мл) с температурой -20°C добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при -20°C. Через 1 ч смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,010 г (14%) продукта в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,43 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,02-8,01 (м, 2H), 7,67 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,76-6,72 (м, 3H), 5,32 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,31-3,29 (м, 2H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,92-2,88 (м, 2H), 2,23-2,21 (м, 2H), 2,02-1,98 (м, 2H) ppm; (M+1)=527.

Пример 3-8. Синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

Пример 3-8-1: получение трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата.

К перемешанному раствору 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола (0,801 г, 1,60 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и 2 М растворе карбоната натрия (3,2 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (0,65 мг, 2,10 ммоль). Смесь обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (0,12 мг, 0,16 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 16 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали. Фильтрат разводили водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл×2), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 5% метаноладихлорметан) с получением 0,79 мг (89%) трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 3-8-2. Получение трет-бутил-4-(1-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,56 г, 1,00 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли формиат аммония (0,63 г, 10 ммоль) и палладий на углероде (0,30 г). Реакционную смесь нагревали до 60°C в атмосфере H₂. Через 16 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 5% метаноладихлорметан) с получением 0,42 г (96%) трет-бутил-4-(1-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 3-8-3. Получение трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(1-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,51 г, 1,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат калия (0,32 г, 2,32 ммоль). Смесь обрабатывали раствором 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина (219 мг, 1,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл), добавляемым по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 16 ч смесь разводили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×10 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,53 г (82%) трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата в качестве светло-желтого твердого вещества.

Пример 3-8-4. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(пиперидин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К перемешанному и охлажденному (5°C) раствору трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,28 г, 0,51 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученной в результате смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры и ее перемешивали. Через 2 ч смесь обрабатывали 1н. раствором гидроксида натрия для достижения pH ~ 10 и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×10 мл), высушивали над сульфатом натрия, концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,018 г (8%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD-d₄) 8,25 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,00-6,97 (м, 2H), 6,82-6,79 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,24-3,21 (м, 2H), 2,86-2,81 (м, 3H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H) ppm; (M+1)=459.

Пример 3-9. Синтез 4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)морфолина.

К суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазола (0,32 г, 0,64 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли морфолин (0,067 г, 0,77 ммоль), йодид меди

(I) (0,015 г, 0,076 ммоль), карбонат калия (0,22 г, 1,54 ммоль) и L-пролин (0,018 г, 0,15 ммоль). Светло-желтую реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 16 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили 3н. раствором гидроксида аммония (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические фазы промывали водой (×2), соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 40 г SiO₂ колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 0,076 г (26%) продукта в виде грязно-белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,35-7,13 (м, 2H), 6,98 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,90-6,82 (м, 1H), 6,78-6,67 (м, 3H), 5,23 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,95-3,85 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,18-3,12 (м, 4H) ppm; (M+1)=461.

Пример 3-10. Синтез 2-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-амин.

Пример 3-10-1. Получение 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-амин дигидрохлорида.

Перемешанную суспензию хлорида цезия (III) (5,27 г, 21,40 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) нагревали до 60°C. Через 2 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее обрабатывали трет-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилатом (2,25 г, 10,70 ммоль). Смесь охлаждали до -20°C по мере того как добавляли 1,5 М раствор комплекса метиллития и бромид лития (21,4 мл, 32,10 ммоль). Через 1 ч при -20°C смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разводили этилацетатом. Двухфазную смесь фильтровали для удаления нерастворенного твердого материала и слои фильтрата разделяли. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток обрабатывали кислотной смолой Dowex 50-WX8-200 в метаноле (1,1 экв./мл, 20 мл, добавленные). Через 2 ч при комнатной температуре смесь фильтровали. Осадок после фильтрации промывали метанолом, за которым шел аммиак в метаноле (от 3 М до 6 М). Фильтрат концентрировали с получением восковидного твердого вещества (содержащего как свободный диамин, так и защищенный карбаматом моноамин). Данную неочищенную смесь растворяли в метаноле и обрабатывали хлоридом водорода (2,0 М в диэтиловом эфире). Для смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 20 ч смесь концентрировали. Остаток суспендировали в толуоле и повторно концентрировали с получением 0,96 г (42%) 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-амин дигидрохлорида в виде белого твердого вещества.

Пример 3-10-2. Получение 2-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-амин.

К перемешанной суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол (0,15 г, 0,30 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-амин дигидрохлорид (0,19 г, 0,90 ммоль), йодид меди(I) (0,005 г, 0,030 ммоль), карбонат калия (0,25 г, 1,80 ммоль) и L-пролин (0,007 г, 0,057 ммоль). Светло-желтую реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 24 ч добавляли дополнительную долю L-пролина (0,007 г, 0,057 ммоль) и продолжали нагревать. Через дополнительные 5 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили раствором гидроксида аммония и этилацетатом. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (×2), соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (Biotage, 10 г SiO₂ колонка, элюент: от 10% метанола/дихлорметан до 3 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали масло. Масло растворяли в водном растворе ацетонитрила и лифилизировали с получением 0,070 г (45%) продукта в виде рыжеватого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,77-6,72 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,72-3,68 (м, 2H), 2,67 (т, J=12,0 Гц, 2H), 1,89 (дд, J=12,0, 4,0 Гц, 2H), 1,53-1,50 (м, 2H), 1,35-1,25 (м, 1H), 1,15 (с, 6H) ppm; (M+1)=516.

Пример 3-11. Синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола.

Пример 3-11-1. Получение трет-бутил-2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

К перемешанной суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазола (0,61 г, 1,22 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли трет-бутил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,30 г, 1,34 ммоль), йодид меди(I) (0,028 г, 0,15 ммоль), карбонат калия (0,41 г, 2,94 ммоль) и L-пролин (0,034 г, 0,29 ммоль). Светло-желтую реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 16 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили 3н. раствором гидроксида аммония (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном, что давало в результате густую эмульсию. Эмульсию фильтровали через целит для удаления любого нерастворимого материала. Органическую фазу промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 40 г SiO₂ колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 0,53 г (72%) трет-бутил-2-(1-(3-метокси-4-((6-

метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

Пример 3-11-2. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К перемешанному раствору трет-бутил-2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,53 г, 0,88 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл, 64,90 ммоль). Для реакционной смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 1 ч смесь концентрировали и остаток разделяли между 3 М раствором гидроксида аммония и дихлорметаном. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 40 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-15% метанола/дихлорметан) получали 0,28 г (64%) продукта в виде твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,88-6,79 (м, 2H), 6,78-6,65 (м, 3H), 6,47 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,61 (с, 4H), 2,86-2,78 (м, 4H), 2,54 (уш, 1H), 1,82-1,74 (м, 4H) ppm; (M+1)=500.

Пример 3-12. Синтез 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-4-амин.

Пример 3-12-1. Получение трет-бутил-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамата.

К суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазола (0,48 г, 0,96 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли трет-бутилпиперидин-4-илкарбамат (0,22 г, 1,05 ммоль), йодид меди (I) (0,022 г, 0,11 ммоль), карбонат калия (0,32 г, 2,32 ммоль) и L-пролин (0,026 г, 0,23 ммоль). Светло-желтую реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 16 ч добавляли дополнительные доли трет-бутилпиперидин-4-илкарбамата (0,048 г, 0,47 ммоль), йодида меди (I) (0,018 г, 0,095 ммоль) и L-пролина (0,022 г, 0,19 ммоль). Продолжали нагревание в течение дополнительных 4 ч. В целом через 20 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили 3Н. раствором гидроксида аммония (25 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (×3). Объединенные органические фазы промывали водой (×2), солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 40 г SiO₂, колонка, элюент: 1-10% метанола/дихлорметан) получали 0,33 г (60%) трет-бутил-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамат в виде твердого вещества с примесями.

Пример 3-12-2. Получение 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-4-амин.

К перемешанному раствору трет-бутил-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (0,33 г, 0,58 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл, 64,90 ммоль). Для реакционной смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали и остаток разделяли между 3 М раствором гидроксида аммония и дихлорметаном. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 40 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-15% метанола/дихлорметан) получали 0,19 г (62%) продукта в виде твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,78-6,67 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,60-3,52 (м, 2H), 2,85-2,72 (м, 3H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,80 (уш, 2H), 1,62-1,50 (м, 2H) ppm; (M+1)=474.

Пример 3-13. Синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К перемешанной суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазола (0,25 г, 0,50 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли 1-метилпиперазин (0,28 г, 1,50 ммоль), йодид меди (I) (0,029 г, 0,15 ммоль), карбонат натрия (0,32 г, 2,60 ммоль) и L-пролин (0,035 г, 0,30 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в микроволновом реакторе. Через 1 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,045 г (19%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,68 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,73-6,72 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,24-3,18 (м, 4H), 2,67-2,62 (м, 4H), 2,39 (с, 3H) ppm; (M+1)=474.

Пример 3-14. Синтез 1-(2-амино-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-метилпиперазин-2-она.

Пример 3-14-1. Получение 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин.

К перемешанной суспензии 4-йод- N^1 -(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил) бензол-1,2-диамина (3,82 г, 7,77 ммоль) в дихлорметане (40 мл) и метаноле (20 мл) добавляли раствор бромистого циана (5,0 М в ацетонитриле, 7,8 мл, 38,87 ммоль). Для полученной в результате коричневой реакционной смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 18 ч смесь обрабатывали 1н. раствором гидроксида натрия (50 мл) и обеспечивали ей перемешивание. Через 30 мин фазы разделяли и водную фазу экстрагировали хлороформом. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5,26 г коричневого полутвердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 80 г SiO_2 колонка, элюент: 5-10% метанола/дихлорметан) получали 2,78 г (69%) 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-14-2. Получение 1-(2-амино-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-метилпиперазин-2-она.

К перемешанной суспензии 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин (0,25 г, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 4-метилпиперазин-2-он (0,11 г, 0,96 ммоль), CuI (0,036 мг, 0,19 ммоль), транс- N,N^1 -диметилциклогексан-1,2-диамин (0,044 г, 0,38 ммоль) и трехосновный фосфат калия (0,32 г, 1,52 ммоль). Смесь нагревали до 145°C в микроволновом реакторе. Через 3 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 2-5% метанола/дихлорметан) с последующей препаративной HPLC с получением 0,030 г (12%) продукта в виде белого твердого вещества: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 8,17 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76-6,74 (м, 2H), 6,64 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,89 (уш.с, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 2,82 (т, J=5,0 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H) ppm; (M+1)=503.

Пример 3-15. Синтез 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин.

Пример 3-15-1. Получение 5-бром-N-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин.

К перемешанному раствору 3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)фенилметанамина (2,00 г, 7,32 ммоль) и 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (1,66 г, 6,97 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли N,N -диизопропилэтиламин (1,13 г, 8,71 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы и обеспечивали ей перемешивание. Через 64 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Смесь дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,34 г (> 100%) 5-бром-N-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин в виде желто-коричневого твердого вещества.

Пример 3-15-2. Получение 5-бром- N^2 -(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)пиридин-2,3-диамина.

К перемешанному раствору 5-бром-N-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин в тетрагидрофуране (40 мл), этаноле (40 мл) и воде (40 мл) добавляли гидросульфит натрия (6,09 г, 34,99 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы и обеспечивали ей перемешивание. Через 4 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Желтую смесь три раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали (сульфат магния), фильтровали и концентрировали с получением 3,10 г желто-коричневого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash 40 г SiO_2 , золотая колонка, 1-2,5% метанола/дихлорметан) получали 1,28 г (51%) 5-бром- N^2 -(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)пиридин-2,3-диамина в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-15-3. Получение 6-бром-3-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору 5-бром- N^2 -(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)пиридин-2,3-диамина (0,850 г, 1,91 ммоль) в дихлорметане (30 мл) и метаноле (30 мл) добавляли бромистый циан (5,0 М в ацетонитриле, 573 мкл, 2,87 ммоль). Для полученного в результате раствора обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 24 ч добавляли вторую аликвоту раствора бромистого циана (600 мкл) и продолжали перемешивать. Через 48 ч добавляли третью аликвоту раствора бромистого циана (600 мкл) и продолжали перемешивать. В целом через 72 ч реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане. Раствор промывали 1н. раствором гидроксида натрия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 1,17 г коричневого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 40 г SiO_2 , золотая колонка, от 1-10% смеси метанол/дихлорметан до 2 М аммиака в метаноле/дихлорметан) получали 0,28 г (32%) 6-бром-3-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин в виде коричневого твер-

дого вещества.

Пример 3-15-4. Получение 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору 6-бром-3-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (0,25 г, 0,53 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (4 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,14 г, 0,66 ммоль), трехосновный фосфат калия (0,39 г, 1,84 ммоль), трициклогексилфосфин (0,015 г, 0,052 ммоль), ацетат палладия (II) (0,005 г, 0,026 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 125°C в микроволновом реакторе. Через 15 мин реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,36 г зеленовато-коричневого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золотая колонка, от 1-10% смеси метанол/дихлорметан до 2 М аммиака в метаноле/дихлорметан) получали 0,10 г (41%) продукта в виде светло-зеленого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12-8,08 (м, 2H), 7,83 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,96-6,85 (м, 5H), 6,72 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,70 (с, 3H) ppm, (M+1)=471.

Пример 3-16. Синтез 5-(2-амино-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксиданоксида.

Пример 3-16-1. Получение 5-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин.

К перемешанному раствору 3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)фенилметанамина (3,80 г, 13,92 ммоль) и 2-хлор-5-йод-3-нитропиридина (3,77 г, 13,25 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли карбонат калия (2,29 г, 16,57 ммоль). Полученную в результате ярко-желтую смесь нагревали до температуры возврата флегмы и обеспечивали ей перемешивание. Через 16 ч коричневой реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Смесь экстрагировали хлороформом (×3). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6,88 г (> 100%) 5-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин в виде желто-коричневого твердого вещества.

Пример 3-16-2. Получение 5-йод-N²-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)пиридин-2,3-диамина.

К перемешанной суспензии 5-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин (6,72 г, 13,25 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл), метаноле (25 мл) и воде (25 мл) добавляли хлорид аммония (5,68 г, 106,0 ммоль) и гептагидрат сульфата железа (II) (11,05 г, 39,76 ммоль). Желтую смесь обрабатывали цинком (2,60 г, 39,76 ммоль) и полученную в результате темную смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 3 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит при помощи метанола. Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в хлороформе. Раствор промывали водой, фильтровали через целит, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6,67 г (> 100%) 5-йод-N²-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)пиридин-2,3-диамина в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-16-3. Получение 6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанной суспензии 5-йод-N²-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)пиридин-2,3-диамина (6,33 г, 13,25 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и метаноле (50 мл) добавляли раствор бромистого циана (5,0 М в ацетонитриле, 13,3 мл, 66,27 ммоль). Для полученной в результате темно-коричневой реакционной смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 68 ч теперь уже черную реакционную смесь обрабатывали 1н. раствором гидроксида натрия (75 мл) и ее перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин смесь разводили водой и фазы разделяли. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6,43 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 120 г SiO₂ колонка, элюент: от 1-5% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 2,40 г черного масла. При помощи второй хроматографической очистки (Combi-Flash, 80 г SiO₂, колонка, элюент: от 1-5% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,98 г (14%) 6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин в виде серого твердого вещества.

Пример 3-16-4. Получение 6-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанной суспензии 6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (0,34 г, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (4 мл) добавляли (6-хлорпиридин-3-ил)бороновую кислоту (0,12 г, 0,76 ммоль), трехосновный фосфат калия (0,49 г, 2,33 ммоль), трициклогексилфосфин (0,037 г, 0,13 ммоль) и ацетат палладия (II) (0,015 г, 0,066 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 125°C в микроволновом реакторе. Через 30 мин реакционную смесь разводили водой. Смесь

экстрагировали хлороформом (×3). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,44 г коричневого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 24 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 5-10% метанола/дихлорметан) получали 0,20 г (60%) 6-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-16-5. Получение 5-(2-амино-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксида.

К перемешанной суспензии 6-(6-хлорпиридин-3-ил)-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (0,17 г, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли диметилфосфиноксид (0,053 г, 0,69 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,079 г, 0,14 ммоль), палладий(II) ацетат (0,015 г, 0,069 ммоль), и карбонат цезия (0,22 г, 0,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150°C в микроволновом реакторе. Через 1 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры. Смесь разводили водой и экстрагировали хлороформом (×2). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,27 г желтого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 12 г SiO₂ колонка, элюент: от 5-10% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,078 г (42%) продукта в виде рыжеватого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,32-8,21 (м, 2H), 7,99 (дд, J=7,9, 5,1 Гц, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 6,98-6,87 (м, 3H), 6,72 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,69 (д, J=13,5 Гц, 6H) ppm; (M+1)=544.

Пример 3-17. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

Пример 3-17-1. Получение 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин.

К перемешанному раствору 3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина (9,11 г, 33,21 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли 2-хлор-5-йод-3-нитропиридин (9,90 г, 34,81 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (6,44 г, 49,81 ммоль). Желтый раствор нагревали до температуры возврата флегмы и перемешивали. Через 3 ч красно-коричневую смесь охлаждали до 0°C, что давало в результате образование осадка. Осадок отделяли при помощи фильтрации и промывали ацетонитрилом (50 мл) и водой (200 мл). Влажные твердые вещества растворяли в дихлорметане, и отделялось малое количество воды и его удаляли. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 14,67 г (85%) 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин в виде желто-коричневого твердого вещества.

Пример 3-17-2. Получение 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)пиридин-2,3-диамина.

К перемешанной суспензии 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амин (14,67 г, 28,09 ммоль) в уксусной кислоте (130 мл) добавляли железный порошок (10,98 г, 196,6 ммоль). Ярко-желтую смесь нагревали до ~85°C. Через 15 мин нагрева реакционная смесь становилась серо-коричневой суспензией и ей позволяли остывать до комнатной температуры. Смесь разводили этилацетатом (400 мл) и густую смесь фильтровали через целит при помощи дополнительного количества этилацетата (100 мл). Фильтрат промывали водой (2×150 мл) и 5 н. раствором гидроксида аммония (4×125 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 11,67 г (84%) 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)пиридин-2,3-диамина в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-17-3. Получение 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанной суспензии 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)пиридин-2,3-диамина (11,67 г, 23,70 ммоль) в этаноле (175 мл) добавляли триэтилортоформиат (8,90 г, 60,05 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,23 г, 1,19 ммоль). По мере того как смесь нагревали до температуры возврата флегмы, твердые вещества растворялись, и получали коричневый раствор. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C, что давало в результате образование осадка. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации, промывали небольшим количеством холодного этанола и высушивали с получением 10,34 г (87%) 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-17-4. Получение 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанной суспензии 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (1,40 г, 2,79 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) добавляли 1-метилпиперазин (0,44 г, 4,40 ммоль), йодид меди (I) (0,16 г, 0,84 ммоль), L-пролин (0,19 г, 1,67 ммоль) и карбонат калия (0,96 г, 6,97 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме/в атмосфере N₂ (×3) и затем ее нагревали до 120°C. По мере того как смесь нагревали, она становилась темно синего/черного цвета. Через 19 ч коричневой

смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили 5н. раствором гидроксида аммония (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 1,78 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 40 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 1-10% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,60 г (45%) продукта в виде рыжеватого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,69-7,61 (м, 2H), 6,91-6,84 (м, 2H), 6,80 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,25-3,18 (м, 4H), 2,68-2,61 (м, 4H), 2,38 (с, 3H) ppm; (M+1)=475.

Пример 3-18. Синтез дополнительных соединений из 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридина.

Следующие соединения из 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридина получали при помощи процедуры, описанной в примере 3-17-4, путем применения соответствующего партнера сочетания, представляющего собой амин.

Пример 3-18-1. 2-(1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-амин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 8,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,74 (дд, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,62-3,57 (м, 2H), 2,65 (т, J=12,0 Гц, 2H), 1,83 (дд, J=12,0, 4,0 Гц, 2H), 1,52-1,48 (м, 2H), 1,26-1,24 (м, 1H), 1,06 (с, 6H) ppm; (M+1) 517.

Пример 3-18-2. 4-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)морфолин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,70-7,59 (м, 2H), 6,92-6,71 (м, 4H), 5,35 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,95-3,88 (м, 7H), 3,80 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 4H) ppm; (M+1) 462.

Пример 3-18-3. 6-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (с, 1H), 8,24-8,18 (м, 2H), 7,73 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,85-6,78 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,13-3,05 (м, 4H), 2,75-2,67 (м, 4H), 1,70-1,63 (м, 1H), 0,48-0,41 (м, 2H), 0,37-0,30 (м, 2H) ppm; (M+1) 501.

Пример 3-18-4. 4-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)-1,4-дизабицикло[3.2.2]нонан.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,92-6,83 (м, 2H), 6,81 (д, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,54-3,46 (м, 2H), 3,24-2,99 (м, 7H), 2,21-2,09 (м, 2H), 1,81-1,69 (м, 2H) ppm; (M+1) 501.

Пример 3-18-5. 3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин.

Синтез представляет собой двухстадийный процесс, включающий сочетание с последующим снятием защиты для карбамата, который описан для примера 3-11.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21-8,16 (м, 1H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,91-6,71 (м, 4H), 5,32 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,72-3,67 (м, 4H), 3,10 (б, 1H), 2,90 (с, 4H), 1,90-1,84 (м, 4H) ppm; (M+1) 501.

Пример 3-18-6. 1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-амин.

Синтез представляет собой двухстадийный процесс, включающий сочетание с последующим снятием защиты для карбамата, который описан для примера 3-12.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,70-7,60 (м, 2H), 6,93-6,71 (м, 4H), 5,34 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,59-3,51 (м, 2H), 2,88-2,77 (м, 3H), 2,42 (уш, 2H), 2,01-1,94 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 2H) ppm; (M+1) 475.

Пример 3-18-7. (S)-1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,31-8,19 (м, 1H), 8,17-8,13 (м, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,64 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 2,37-2,08 (м, 4H) ppm; (M+1) 490.

Пример 3-19. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридина.

Пример 3-19-1. Получение трет-бутил-4-(4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

К перемешанной суспензии 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (0,20 г, 0,40 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) и воде (2 мл) добавляли трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,15 г, 0,40 ммоль), карбонат калия (0,22 г, 1,59 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфино)палладий (0) (0,021 г, 0,018 ммоль). Смесь нагревали до 100°C. Через 1 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: 5% метанола/дихлорметан) с получением 0,15 г (60%) трет-бутил-4-(4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил) пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-19-2. Получение 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,15 г, 0,24 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и остаток разводили 1 М раствором карбоната калия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (3×20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,065 г (52%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,59 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,67 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,89 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,75 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,30 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,84-2,80 (м, 2H), 2,24-2,22 (м, 2H), 2,04-1,97 (м, 2H) ppm; (M+1)=526.

Пример 3-20. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

Пример 3-20-1. Получение трет-бутил-3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензилкарбамата.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-гидрокси-3-метоксибензилкарбамата (21,02 г, 82,99 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли карбонат калия (30,61 г, 221,5 ммоль) и 5-(хлорметил)-2-метилпиридина гидрохлорид (16,25 г, 91,29 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 63 ч коричневой суспензии позволяли остывать до комнатной температуры и разводили водой (1000 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×250 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 31,59 г (>100%) трет-бутил-3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензилкарбамата в виде коричневого масла.

Пример 3-20-2. Получение (3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина.

К перемешанному раствору трет-бутил-3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси) бензилкарбамата (29,74 г, 82,97 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл, 649,0 ммоль). Для полученного в результате коричневого раствора обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в воде (250 мл). Кислый раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (2×125 мл; органические фазы отбрасывали). Водную фазу затем делали основной при помощи концентрированного гидроксида аммония. Основную водную фазу затем экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 19,22 г (90%) (3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-20-3. Получение 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амина.

К перемешанному раствору (3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина (7,30 г, 28,26 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли 2-хлор-5-йод-3-нитропиридин (8,44 г, 29,67 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (5,48 г, 42,39 ммоль). Коричневую смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 5 ч коричневой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (600 мл). Полученный в результате осадок отделяли при помощи фильтрации и промывали водой (200 мл). Влажные твердые вещества растворяли в этилацетате (300 мл) и данный раствор промывали водой (100 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 13,57 г (95%) 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амина в виде ярко-желтого твердого вещества.

Пример 3-20-4. Получение 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)пиридин-2,3-диамина.

К перемешанной суспензии 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-3-нитропиридин-2-амина (13,57 г, 26,80 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли железный порошок (8,10 г, 145,0 ммоль). Ярко-желтую суспензию постепенно нагревали до 90°C. Через 30 мин нагрева темно-коричневой реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили этил-

ацетатом (400 мл). Смесь фильтровали через целит при помощи дополнительного количества этилацетата (100 мл). Фильтрат затем промывали водой (2×150 мл) и 1 н. раствором гидроксида натрия (2×200 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 6,97 г (55%) 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)пиридин-2,3-диамина в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-20-5. Получение 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанной суспензии 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)пиридин-2,3-диамина (6,98 г, 14,65 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли триэтилортоформиат (3,56 г, 24,02 ммоль) и моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,050 г, 0,26 ммоль). По мере того как полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы, твердые вещества постепенно растворялись, и получали коричневый раствор. Через 90 мин реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и смесь концентрировали с получением 7,91 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 220 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 5,22 г (73%) 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина в виде рыжеватого твердого вещества.

Часть данного материала использовали для получения соединения по примеру 3-20 при помощи процедуры, указанной для синтеза по примеру 3-19: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,86-6,83 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,29-3,26 (м, 2H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,23-2,22 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 2H) ppm; (M+1)=510.

Пример 3-21. Синтез 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазола.

Пример 3-21-1. Получение 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрила.

К перемешанному раствору 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (1,00 г, 1,99 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) добавляли цианид меди (I) (0,53 г, 6,00 ммоль). Смесь нагревали до 150°C.

Через 5 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 2% метанола/дихлорметан) с получением 0,53 г (66%) 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-21-2. Получение N¹-гидрокси-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксимидамида.

К перемешанному раствору 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбонитрила (0,53 г, 1,32 ммоль) в этаноле добавляли раствор гидроксиламина (50% веса в воде, 0,1 мл). Смесь нагревали до 100°C. Через 1 ч смесь концентрировали с получением 0,66 г (>100%) N¹-гидрокси-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксимидамида в виде белого твердого вещества.

Пример 3-21-3. Получение трет-бутил-4-(3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

К перемешанному раствору N¹-гидрокси-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксимидамида (0,38 г, 0,75 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (0,21 г, 0,92 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-оксида гексафторфосфат (0,35 г, 0,92 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,19 г, 1,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч смесь разводили этилацетатом и соевым раствором. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и нагревали до 85°C. Через 16 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 2% метанола/дихлорметан) с получением 0,14 г (25%) трет-бутил-4-(3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-21-4. Получение 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазола.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-(3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,14 г, 0,22 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,20 г, 1,79 ммоль). Для реакционной смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 1 ч смесь разводили холодным насыщенным раствором карбоната натрия. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом

магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,067 г (57%) продукта в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,02 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,58 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,89 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,26-3,21 (м, 1H), 3,02-3,00 (м, 2H), 2,65-2,61 (м, 2H), 2,02-2,00 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 2H) ppm; $(M+1)=528$.

Пример 3-22. Синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазола.

3-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол получали из 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазола при помощи процедуры, указанной для примера 3-21: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,12 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87-6,83 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,22-3,17 (м, 1H), 3,02-3,00 (м, 2H), 2,65-2,61 (м, 2H), 2,01-1,99 (м, 2H), 1,73-1,68 (м, 2H) ppm; $(M+1)=527$.

Пример 3-23. Синтез 2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола.

2-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол получали из 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина согласно процедуре, указанной для синтеза по примеру 3-7: ^1H ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) 9,13 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,67-8,62 (м, 2H), 8,15 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,5$, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,01-6,95 (м, 2H), 6,80 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,51-3,46 (м, 3H), 3,21-3,16 (м, 2H), 2,44-2,41 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 2H) ppm; $(M+1)=528$.

Пример 3-24. Синтез 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2-амин.

2-(1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2-амин получали из 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина и 2-метилбут-3-ин-2-амин согласно процедуре, описанной для синтеза по примеру 3-6: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,5$, 1H), 7,74 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=8,2$, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 1,98 (уш.с, 2H), 1,46 (с, 6H) ppm; $(M+1)=501$.

Пример 3-25. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-(пиперидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина.

3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-(пиперидин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин получали из 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина согласно процедуре, описанной для синтеза по примеру 3-6: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,5$, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,3$, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,22-3,16 (м, 1H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,71-1,43 (м, 3H) ppm; $(M+1)=527$.

Пример 3-26. Синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин.

1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин получали из 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин и 1-метилпиперазина согласно процедуре, описанной для синтеза по примеру 3-13: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$) 8,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,5$, 3,0 Гц, 1H), 7,09 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79-6,75 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,22-3,17 (м, 4H), 2,65-2,59 (м, 4H), 2,37 (с, 3H) ppm; $(M+1)=489$.

Пример 3-27. Синтез 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазола.

Пример 3-27-1. Получение 5-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенокси)метил)-2-метоксипиридина.

К перемешанному раствору 4-бром-5-фтор-2-метоксифенола (2,82 г, 12,25 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина гидрохлорид (2,50 г, 12,86 ммоль) и карбонат калия (5,08 г, 36,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C. Через 2 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (элюент: 0-33% этилацетат/гексаны) получали 2,76 г (66%) 5-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенокси)метил)-2-метоксипиридина в виде масла.

Пример 3-27-2. Получение 2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензонитрила.

К перемешанному раствору 5-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенокси)метил)-2-метоксипиридина (4,57 г, 13,36 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) добавляли цианид меди (I) (3,59 г, 40,07 ммоль). Смесь нагревали до 150°C. Через 16 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили дихлорметаном. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 80 г SiO₂ колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 3,25 г (84%) 2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензонитрила в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-27-3. Получение (2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина.

К перемешанному раствору 2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензонитрила (3,25 г, 11,27 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) с температурой 0°C добавляли (тремя частями) алюмогидрид лития (0,86 г, 22,55 ммоль). Заметили легкое выделение газа при каждом добавлении и цвет реакционной смеси стал оливково-зеленым. Через 1,5 ч смесь гасили путем медленного добавления воды (1,0 мл), 15% раствора гидроксида натрия (1,0 мл) и воды (3,0 мл). Для полученной в результате грязно-белой суспензии обеспечивали перемешивание при 0°C. Через 15 мин смесь фильтровали через целит при помощи этилацетата. Фильтрат концентрировали с получением 1,91 г (58%) (2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина в виде неочищенного масла.

Пример 3-27-4. Получение N-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-4-йод-2-нитроанилина.

К перемешанному раствору (2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил) метанамина (0,89 г, 3,04 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 1-фтор-4-йод-2-нитробензол (0,89 г, 3,35 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин. Полученный в результате желтый раствор нагревали до температуры возврата флегмы. Через 16 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 40 г SiO₂ колонка, элюент: 0-33% этилацетат/гексаны) получали 0,38 г (23%) N-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-4-йод-2-нитроанилина в виде твердого вещества.

Пример 3-27-5. Получение N¹-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-4-йодбензол-1,2-диамина.

К перемешанному раствору N-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-4-йод-2-нитроанилина (0,38 г, 0,70 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), метаноле (5 мл) и воде (1 мл) добавляли хлорид аммония (0,30 г, 5,64 ммоль) и гептагидрат сульфата железа (II) (0,69 г, 2,47 ммоль). Ярко-оранжевую суспензию обрабатывали цинком (0,16 г, 2,47 ммоль). Смесь постепенно нагревали до температуры возврата флегмы. Через 3,5 ч цвет реакционной смеси изменялся с оранжевого на оливково-зеленый. На этой стадии реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры. Смесь фильтровали через целит и осадок после фильтрации промывали хлороформом (250 мл). Фильтрат промывали 5н. раствором гидроксида аммония (75 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,36 г (100%) N¹-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-4-йодбензол-1,2-диамина в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-27-6. Получение 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йод-1Н-бензо[d]имидазола.

К перемешанному раствору N¹-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-4-йодбензол-1,2-диамина (0,36 г, 0,70 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли триэтилортоформат (0,31 г, 2,11 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (0,007 г, 0,035 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 30 мин коричневому раствору позволяли остывать до комнатной температуры и его концентрировали. Остаток разделяли между водой и дихлорметаном. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 12 г SiO₂ колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 0,25 г (68%) 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йод-1Н-бензо[d]имидазола в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-27-7. Получение 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К перемешанной суспензии 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йод-1Н-бензо[d]имидазола (0,20 г, 0,39 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли 1-метилпиперазин (0,039 г, 0,39 ммоль), йодид меди (I) (0,009 г, 0,046 ммоль), карбонат калия (0,19 г, 1,35 ммоль) и L-пролин (0,010 г, 0,092 ммоль). Светло-желтую реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 16 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили 3н. раствором гидроксида аммония (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали во-

дой (2×15 мл), соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 40 г SiO₂ колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 0,062 г материала с примесями.

При помощи последующей повторной очистки посредством препаративной HPLC получали 0,030 г (16%) продукта в виде твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H) 7,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 7,07-6,99 (м, 1H), 6,78-6,69 (м, 2H), 6,56 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,25-3,18 (м, 4H), 2,71-2,59 (м, 4H), 2,39 (с, 3H) ppm; (M+1)=492.

Пример 3-28. Синтез 3-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина.

Пример 3-28-1. Получение 3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензальдегида.

К перемешанному раствору 3-этокси-4-гидроксибензальдегида (2,75 г, 16,55 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина гидрохлорид (3,37 г, 17,38 ммоль) и карбонат калия (9,15 г, 66,20 ммоль). Смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 3 ч желтой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (400 мл), что приводило в результате к образованию осадка. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации и промывали водой (50 мл). Фильтрат экстрагировали хлороформом (2×100 мл). Органические фазы объединяли с предварительно отделенными твердыми веществами. Полученный в результате раствор высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,40 г (72%) 3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензальдегида в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-28-2. Получение 3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензальдегида оксима.

К перемешанному раствору 3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (3,40 г, 11,83 ммоль) в метаноле (50 мл), пиридине (1,5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидросиламина гидрохлорид (1,23 г, 17,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 2 ч бесцветному раствору позволяли остывать до комнатной температуры и его концентрировали. Остаток суспендировали в воде (50 мл) и фильтровали. Твердые вещества промывали водой и затем растворяли в этилацетате (150 мл). Раствор высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,05 г (85%) 3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензальдегида оксима в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-28-3. Получение (3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина.

К перемешанному раствору 3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензальдегида оксима (3,05 г, 10,09 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли цинк (3,30 г, 50,44 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 65°C. Через 2 ч серой суспензии позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили этилацетатом (150 мл). Смесь фильтровали через целит путем добавления дополнительного количества этилацетата (50 мл). Фильтрат разводили водой (50 мл) и делали основным путем добавления концентрированного раствора гидроксида аммония (~30 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,75 г (95%) (3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина в виде желтого масла.

Пример 3-28-4. Получение N-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йод-3-нитропиридин-2-амина.

К перемешанному раствору (3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)метанамина (2,75 г, 9,54 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли 2-хлор-5-йод-3-нитропиридин (2,85 г, 10,01 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,85 г, 14,31 ммоль). Полученную в результате желтую смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 3 ч красно-коричневому раствору позволяли остывать до комнатной температуры, что приводило в результате к образованию осадка. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации и промывали водой (200 мл). Влажные твердые вещества растворяли в дихлорметане (100 мл), и отделялось малое количество воды и его удаляли. Раствор высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 4,34 г (85%) N-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йод-3-нитропиридин-2-амина в виде оранжевого твердого вещества.

Пример 3-28-5. Получение N²-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина

К перемешанной суспензии N-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йод-3-нитропиридин-2-амина (4,34 г, 8,09 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) добавляли железный порошок (2,26 г, 40,46 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 15 мин реакционная смесь становилась серо-коричневой суспензией. Смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили этилацетатом (200 мл). Смесь фильтровали через целит при помощи дополнительного количества этилацетата (50 мл). Фильтрат промывали водой (2×50 мл) и затем 1н. раствором гидроксида натрия (3×50 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,99 г (97%) N²-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-28-6. Получение 3-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанной суспензии N²-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (3,99 г, 7,88 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли триэтилортоформиат (2,67 г, 18,02 ммоль) и моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,075 г, 0,39 ммоль). Как только смесь нагревали до температуры возврата флегмы, получали коричневый раствор. Через 30 мин смеси позволяли остывать до комнатной температуры, что приводило в результате к образованию осадка. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации, промывали этанолом и высушивали с получением 2,50 г (61%) 3-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина в виде рыжевато-го твердого вещества.

Пример 3-28-7. Получение 3-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанной суспензии 3-(3-этокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (0,37 г, 0,71 ммоль) в диметилсульфоксиде добавляли 1-метилпиперазин (0,086 г, 0,85 ммоль), йодид меди (I) (0,033 г, 0,18 ммоль), L-пролин (0,041 г, 0,35 ммоль) и карбонат калия (0,24 г, 1,77 ммоль). Смесь дегазировали в вакууме/в атмосфере N₂ (×3) и затем ее нагревали до 120°C. Через 16 ч темно-коричневой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили 5н. раствором гидроксида аммония (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,36 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 5-10% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,14 г (41%) продукта в виде оранжевого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,43 (с, 1H), 8,22-8,19 (м, 2H), 7,73 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,86-6,76 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,97 (кв., J=6,9 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,17-3,08 (м, 4H), 2,53-2,45 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,28 (т, J=6,9 Гц, 3H); (M+1)=489.

Пример 3-29. Синтез 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-4-метилпиперазин-2-она.

1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-4-метилпиперазин-2-он получали из 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]имидазола (стадия 5, пример 6) и 4-метилпиперазин-2-она при помощи процедуры, указанной для примера 3-14: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 6,90-6,89 (м, 1H), 6,78-6,74 (м, 3H), 5,29 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,35 (с, 2H), 2,86 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H) ppm; (M+1)=488.

Пример 3-30. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(5-метил-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-7-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

Пример 3-30-1. Получение трет-бутил-3-этинил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата.

К перемешанному раствору трет-бутил-3-формил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (2,10 г, 9,25 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли карбонат калия (2,76 г, 20,00 ммоль). Смесь обрабатывали диметил-1-диазо-2-оксипропилфосфонатом (2,11 г, 11,00 ммоль) и для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали, развели водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (элюент: 6% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1,50 г (73%) трет-бутил-3-этинил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтого масла.

Пример 3-30-2. Получение 3-этинил-3-метилпиперидина гидрохлорида.

К перемешанному раствору трет-бутил-3-этинил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 2,24 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (3,0 М, 5,0 мл, 15,00 ммоль). Для полученного в результате раствора обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали с получением 0,34 г (95%) 3-этинил-3-метилпиперидина гидрохлорида (340 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

Пример 3-30-3. Получение 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(5-метил-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-7-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанной суспензии 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин (стадия 3, пример 19, 0,20 г, 0,40 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли 3-этинил-3-метилпиперидин гидрохлорид (0,13 г, 1,00 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (0,055 г, 0,078 ммоль), йодид меди (I) (0,030 г, 0,16 ммоль) и пиперидин (0,17 г, 2,00 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в микроволновом реакторе. Через 30 мин смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,020 г (10%) продукта в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 (дд,

$J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,94-6,76 (м, 4H), 6,02 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,22 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,80 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 3H), 1,16 (с, 3H) ppm; (M+1)=498.

Пример 3-31. Синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(5-метил-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-7-ил)-1H-бензо[d]имидазола.

1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-5-(5-метил-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-7-ил)-1H-бензо[d]имидазол получали из 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазола и 3-этинил-3-метилпиперидина гидрохлорида при помощи процедуры, указанной для синтеза по примеру 3-30: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 8,22-8,21 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H, частично скрыт CHCl_3), 6,89 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,75-6,73 (м, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,21 (дд, $J=9,5$, 1,5 Гц, 1H), 2,92-2,90 (м, 2H), 2,79 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,87-1,83 (м, 1H), 1,57-1,43 (м, 3H), 1,14 (с, 3H) ppm; (M+1)=497.

Пример 3-32. Синтез 7-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ола.

Пример 3-32-1. Получение 3-этинилпиперидин-3-ола гидрохлорида.

3-Этинилпиперидин-3-ола гидрохлорид получали из трет-бутил-3-этинил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата и хлорида водорода при помощи процедуры, указанной в примере 3-30.

Пример 3-32-2: получение 7-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ола

7-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол получали из 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина и 3-этинилпиперидин-3-ола гидрохлорида при помощи процедуры, указанной для синтеза по примеру 3-30: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 8,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,68 (дд, $J=8,5$, 2,7 Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,43-3,41 (м, 1H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,74-1,71 (м, 2H) ppm; (M+1)=500.

Пример 3-33. Синтез 7-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ола.

7-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол получали из 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-1H-бензо[d]имидазола и 3-этинилпиперидин-3-ола гидрохлорида при помощи процедуры, указанной для синтеза по примеру 3-30: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 8,21 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,5$, 1,0 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H, частично скрыт CHCl_3), 6,89 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,75-6,73 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,41-3,39 (м, 1H), 2,92-2,83 (м, 3H), 1,89-1,81 (м, 3H), 1,71-1,67 (м, 1H) ppm; (M+1)=499.

Пример 3-34. Синтез 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)пропокси)бензил)-6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин.

Пример 3-34-1. Получение этил-N-({5-йод-2-[(3-метокси-4-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}метил)амино]пиридин-3-ил}карбамотиоил)карбамата.

К перемешанному раствору 5-йод- N^2 -(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)пиридин-2,3-диамина (пример 3-16-2) (2,00 г, 4,07 ммоль) и триэтиламина (1,30 г, 1,8 мл, 12,85 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли О-этилкарбонизотиоцианатидат (1,07 г, 8,20 ммоль). Для реакционной смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 3 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 2,30 г этил-N-({5-йод-2-[(3-метокси-4-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}метил)амино]пиридин-3-ил}карбамотиоил)карбамата в виде желтого масла.

Пример 3-34-2. Получение этил (6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору этил-N-({5-йод-2-[(3-метокси-4-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}метил)амино]пиридин-3-ил}карбамотиоил)карбамата (2,30 г, 3,69 ммоль) и триэтиламина (1,30 г, 1,8 мл, 12,85 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид (0,93 г, 5,27 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 12 ч образовывался осадок. Смесь фильтровали и осадок после фильтрации промывали водой (2×10 мл) и метанолом (10 мл). Твердые вещества высушивали с получением 1,50 г (69%) этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)карбамата в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-34-3. Получение этил-(3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)карбамата (11,80 г, 20,05 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирозола (5,00 г, 24,03 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) и 2 М водном растворе

карбоната натрия (10 мл) добавляли (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) дихлорид (0,87 г, 1,19 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота. Через 4 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат разводили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (300 мл) и соевым раствором (2×300 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (силикагель, элюент: 5% метанола в дихлорметане) получали 2,50 г (23%) этил-(3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде серого твердого вещества.

Пример 3-34-4. Получение этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору этил-(3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (2,50 г, 4,61 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (4,47 г, 3,0 мл, 39,18 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при 0°C. Через 2 ч смесь обрабатывали 2 М раствором карбоната калия для доведения pH до ~ 9. Основную смесь экстрагировали раствором 1:1 метанола/дихлорметана (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (2×50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,80 г (93%) этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Пример 3-34-5. Получение 5-(1-хлорпропил)-2-метоксипиридина.

К перемешанному раствору 1-(6-метоксипиридин-3-ил)пропан-1-ола (1,67 г, 9,99 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли тионилхлорид (2,46 г, 1,5 мл, 20,68 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры. Через 1 ч реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,50 г (81%) 5-(1-хлорпропил)-2-метоксипиридина в виде желтого масла.

Пример 3-34-6. Получение 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)пропокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амина.

К перемешанному раствору этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (0,300 г, 0,710 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (0,72 мл, 3,60 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали и остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Раствор обрабатывали 5-(1-хлорпропил)-2-метоксипиридином (0,263 г, 1,42 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали до 80°C. Через 3 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,26 г коричневого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растворяли в этиленгликоле (6 мл) и воде (2 мл). Раствор обрабатывали гидроксидом калия (0,13 г, 2,32 ммоль) и нагревали до 100°C. Через 12 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,070 г (30%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10-8,07 (м, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,86 (с, 2H), 6,77-6,74 (м, 2H), 6,58-6,57 (м, 1H), 5,15-5,12 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,78-1,74 (м, 1H), 0,85 (т, J=7,5 Гц, 3H) ppm; (M+1)=500.

Пример 3-35. Синтез дополнительных соединений из этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

Следующие соединения получали из этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата при помощи процедуры, описанной в примере 3-34-6, путем использования соответствующего алкилирующего средства.

Пример 3-35-1. 3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,12-8,11 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 2H), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,71 (с, 3H) ppm; (M+1)=472.

Пример 3-35-2. 3-(3-Метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 3H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,91 (с, 2H), 6,75-6,72 (м, 1H), 5,21-5,20 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 3H) ppm; (M+1)=510.

Пример 3-35-3. 3-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-

ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (RA09651030) ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD- d_4) δ 8,17 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,68-7,61 (м, 5Н), 7,00 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 6,92 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,75-6,74 (м, 1Н), 5,29 (с, 2Н), 5,15 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н) ppm; (M+1)=509.

Пример 3-35-4. 3-(4-((6-Циклопропилпиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (RA09677155).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,42 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 8,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,66 (дд, $J=8,0, 2,5$ Гц, 1Н), 7,59 (д, $J=2,5$ Гц, 1Н), 7,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 6,97 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 6,89 (с, 2Н), 6,73 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 4,98 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 3,71 (с, 3Н), 2,10-2,07 (м, 1Н), 0,95-0,89 (м, 4Н) ppm; (M+1)=482.

Пример 3-35-5. 3-(3-Метокси-4-((2-метилтиазол-4-ил)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11-8,10 (м, 2Н), 7,85 (с, 1Н), 7,59 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,11 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 7,00 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,90 (с, 2Н), 6,74-6,72 (м, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 5,01 (с, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 3,72 (с, 3Н), 2,64 (с, 3Н) ppm; (M+1)=462.

Пример 3-36. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-фенил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Пример 3-36-1. Получение этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (пример 3-34-2) (2,40 г, 4,08 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (4,47 г, 3,0 мл, 39,18 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при 0°C. Через 2 ч смесь обрабатывали 2 М раствором карбоната калия для доведения pH до ~ 9. Основную смесь экстрагировали раствором 1:1 метанола/дихлорметана (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,30 г (70%) этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 3-36-2. Получение этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата () (1,30 г, 2,78 ммоль) и 5 М водного раствора гидроксида натрия (0,8 мл, 4,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) и тетрагидрофуране (10 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридин (0,567 г, 3,60 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч смесь разводили соевым раствором (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,10 г (71%) этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Пример 3-36-3. Получение этил-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-фенил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (0,300 г, 0,51 ммоль), фенилбороновой кислоты (0,093 г, 0,76 ммоль) и карбоната натрия (0,108 г, 1,20 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (3 мл) добавляли (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) дихлорид (0,080 г, 0,11 ммоль). Смесь нагревали до 60°C в атмосфере азота. Через 4 ч реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат разводили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (2×20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюат: 2% метанола в дихлорметане) получали 0,100 г (40%) этил-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-фенил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Пример 3-36-4. получение 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-фенил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору этил-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-фенил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (0,090 г, 0,17 ммоль) в этиленгликоле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксид калия (1,00 г, 17,82 ммоль). Смесь нагревали до 100°C. Через 48 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,027 г (34%) продукта в виде желтого твердого вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$) δ 8,36 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,70-7,68 (м, 3Н), 7,50 (с, 2Н), 7,40 (с, 1Н), 6,90-6,77 (м, 4Н), 5,31 (с, 2Н), 5,05 (с, 2Н), 4,77 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,81 (с, 3Н) ppm; (M+1)=468.

Пример 3-37. Синтез дополнительных соединений из этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-мето-

ксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

Следующие соединения получали из этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата при помощи модификации процедуры, описанной в примере 3-36-3, путем использования соответствующего партнера сочетания, представляющего собой бороновую кислоту/боронатный сложный эфир. Для данных соединений реакции проводили в условиях микроволнового излучения (140°C в течение 1,5 ч). При таких условиях как реакцию сочетания Сузуки, так и гидролиз карбамата выполняли в одну стадию.

Пример 3-37-1. 6-(4-Фторфенил)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,75-7,69 (м, 3Н), 7,66 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,30-7,26 (м, 2Н), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,00-6,98 (м, 3Н), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,73 (дд, J=8,0 Гц & 1,5 Гц, 1Н), 5,23 (с, 2Н), 4,96 (с, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,72 (с, 3Н) ppm; (M+1)=486.

Пример 3-37-2. 3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (RA09936946).

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=6,5, 2,0 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,83-6,81 (м, 1Н), 6,77 (дд, J=6,5, 2,0 Гц, 1Н), 6,75 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,55 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 5,03 (с, 2Н), 4,74 (уш.с, 2Н), 3,98 (с, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 3,77 (с, 3Н) ppm; (M+1)=472.

Пример 3-37-3. 3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(пиримидин-5-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (RA09943893).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,17-9,15 (м, 3Н), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,74 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,08 (с, 2Н), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,74-6,72 (м, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 4,97 (с, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,72 (с, 3Н) ppm; (M+1)=470.

Пример 3-37-4. 3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,69 (дд, J=6,5, 2,0 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,92-6,88 (м, 2Н), 6,81 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 1Н), 6,77 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,29 (с, 2Н), 5,06 (с, 2Н), 4,77 (уш.с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н) ppm; (M+1)=500.

Пример 3-37-5. 3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(пиридин-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,60-8,59 (м, 2Н), 8,33 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,75-7,73 (м, 3Н), 7,12 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,06 (с, 2Н), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,82 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,73 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 4,96 (с, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,71 (с, 3Н) ppm; (M+1)=469.

Пример 3-37-6. 3-(3-Метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(пиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,55-8,54 (м, 1Н), 8,21-8,20 (м, 2Н), 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,75-7,72 (м, 2Н), 7,47-7,42 (м, 1Н), 7,11 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 7,03-6,98 (м, 3Н), 6,82 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,74-6,72 (м, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 4,96 (с, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 3,71 (с, 3Н); (M+1)=469.

Пример 3-38. Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(пиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (0,250 г, 0,42 ммоль), 2-(трибутилстаннил)пиридина (0,235 г, 0,63 ммоль), йодида меди (I) (0,040 г, 0,21 ммоль) и триэтиламина (0,130 г, 1,26 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (0,018 г, 0,042 ммоль). Смесь поддавали облучению в микроволновом реакторе при 140°C. Через 1,5 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,025 г (13%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,20 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,84-7,76 (м, 1Н), 7,74-7,72 (м, 1Н), 7,32-7,29 (м, 1Н), 7,12 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,00-6,77 (м, 3Н), 6,82 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,83-6,74 (м, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 4,96 (с, 2Н), 3,83 (с, 3Н), 3,70 (с, 3Н) ppm; (M+1)=469.

Пример 3-39. Синтез 3-(3-метокси-4-((4-(перфторэтил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Пример 3-39-1. Получение 4-(перфторэтил)бензил-4-метилбензолсульфоната.

К перемешанному раствору (4-(перфторэтил)фенил)метанола (0,60 г, 2,65 ммоль) и триэтиламина (0,53 г, 5,30 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,00 г, 5,30 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюент: 10% этилацетата в петролейном эфире) получали 0,400 г (40%) 4-(перфторэтил)бензил-4-метилбензолсульфоната в виде желтого масла.

Пример 3-39-2. Получение этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-(перфторэтил)бензил)окси)бензил)-3Н-

имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (пример 3-36-1) (0,24 г, 0,52 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия (0,2 мл, 1,00 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали и остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл). Смесь обрабатывали 4-(перфторэтил)бензил-4-метилбензолсульфонатом (0,40 г, 1,04 ммоль) и смесь нагревали до 80°C. Через 3 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 0,090 г этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-(перфторэтил)бензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-39-3. Получение 3-(3-метокси-4-((4-(перфторэтил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-(перфторэтил)бензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (0,090 г, 0,13 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1Н-пиразола (0,054 г, 0,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и 2 М водном растворе карбоната натрия (150 мкл) добавляли (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) дихлорид (0,050 г, 0,06 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота. Через 4 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,010 г (14%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,58 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,95-6,89 (м, 3H), 6,72 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,73 (с, 3H) ppm; (M+1)=559.

Пример 3-40. Синтез дополнительных соединений из этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

Следующие соединения получали из этил-(3-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата при помощи процедур, описанных в примере 3-39-2 и примере 3-39-3, путем использования соответствующего алкилирующего средства.

Пример 3-40-1. 3-(3-Метокси-4-((4-(трифторметокси)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (RA10502607).

¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,54-7,53 (м, 2H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91-6,89 (м, 2H), 6,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,73 (с, 3H) ppm; (M+1)=525.

Пример 3-40-2. 3-(3-Метокси-4-((4-((трифторметил)тио)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 3H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,87 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,83-6,78 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,15 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,82 (с, 3H) ppm (примечание: протоны NH₂ не наблюдались); (M+1)=541.

Пример 3-40-3. 3-(4-((6-Изопропилпиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 6,79 (дд, J=6,4, 1,6 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 5,09 (м, 4H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,10-3,06 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 6H) ppm; (M+1)=484.

Пример 3-40-4. 3-(3-Метокси-4-((4-(2,2,2-трифторэтил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо [4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,42-7,40 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,83-6,81 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,66 (кв., J= 9,6 Гц, 2H) ppm; (M+1)=523.

Пример 3-40-5. 3-(3-Метокси-4-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,11 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (с, 2H), 6,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,20-5,18 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,72 (с, 3H) ppm; (M+1)=516.

Пример 3-41. Синтез 6-(циклогексилэтинил)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Пример 3-41-1. Получение 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (пример 3-36-2) (0,42 г, 0,71 ммоль) в этиленгликоле (6 мл) и

воде (1 мл) добавляли гидроксид калия (0,197 г, 3,51 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 100°C. Через 12 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили солевым раствором (40 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюент: 3% метанола в дихлорметане) получали 0,206 г (56%) 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо [4,5-*b*]пиридин-2-амин в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-41-2. Получение 6-(циклогексилэтинил)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанной суспензии 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (0,14 г, 0,27 ммоль), этилниктогексана (0,044 г, 0,41 ммоль) в пиперидине (3 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (0,038 г, 0,054 ммоль) и йодид меди (I) (0,021 г, 0,11 ммоль). Смесь поддавали облучению в микроволновом реакторе при 60°C. Через 30 мин реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной HPLC с получением 0,032 г (23%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,07-6,97 (м, 4H), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,65-2,58 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,50-1,46 (м, 3H), 1,35-1,32 (м, 3H) ppm; (M+1)=498.

Пример 3-42. Синтез 4-(2-амино-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)бут-3-ин-1-ола.

Данное соединение получали из 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин и бут-3-ин-1-ола при помощи процедуры, описанной в примере 3-41-2: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,08-6,97 (м, 4H), 6,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,91 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,61-3,57 (м, 2H), 2,56 (т, J=6,5 Гц, 2H) ppm; (M+1)=460.

Пример 3-43. Синтез 3-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо [4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Пример 3-43-1. Получение циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метанола.

К перемешанному раствору 5-бром-2-метоксипиридина (3,70 г, 19,79 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с температурой -78°C добавляли 2,6 М раствор *n*-бутиллития в гексане (8,4 мл, 21,84 ммоль). Для смеси обеспечивали перемешивание при -78°C в течение 30 мин и затем добавляли одной частью циклопропанкарбосальдегид (1,70 г, 23,74 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюент: 20% этилацетата в петролейном эфире) получали 2,90 г (80%) циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метанола в виде желтого масла.

Пример 3-43-2. Получение 4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензонитрила.

К перемешанному раствору циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метанола (3,80 г, 21,20 ммоль), 4-гидроксид-3-метоксибензонитрила (1,60 г, 10,73 ммоль) и трифенилфосфина (5,60 г, 21,35 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) с температурой 0°C добавляли по каплям диэтилазодикарбоксилат (3,70 г, 21,25 ммоль). Полученной в результате смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч смесь концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюент: 10% этилацетата в петролейном эфире) получали 2,70 г (80%) 4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензонитрила в виде светло-желтого масла.

Пример 3-43-3. Получение 4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)метанамина.

К перемешанному раствору 4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензонитрила (2,50 г, 8,06 ммоль) в этаноле (20 мл) с температурой 0°C добавляли небольшими частями гексигидрат хлорида кобальта (II) (2,20 г, 9,25 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при 0°C. Через 30 мин смесь обрабатывали борогидридом натрия (1,80 г, 47,58 ммоль), добавляемом небольшими частями. Смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры. Через 30 мин смесь фильтровали через целит и осадок после фильтрации промывали этанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением 2,50 г (99%) 4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)метанамина в виде бесцветного масла.

Пример 3-43-4. Получение N-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил) метокси)-3-метоксибензил)-5-йод-3-нитропиридин-2-амин.

К перемешанному раствору 4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)

метанамина (2,50 г, 7,95 ммоль) и карбоната калия (1,41 г, 10,20 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-хлор-5-йод-3-нитропиридин (2,90 г, 10,20 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюент: 20% этилацетата в петролейном эфире) получали 2,60 г (58%) N-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-йод-3-нитропиридин-2-амин в виде желтого масла.

Пример 3-43-5. Получение N-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-нитропиридин-2-амин.

К перемешанному раствору N-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-йод-3-нитропиридин-2-амин (2,20 г, 3,91 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,896 г, 4,30 ммоль) и карбоната калия (1,10 г, 7,95 ммоль) в толуоле (10 мл) и воде (1 мл) добавляли (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) дихлорид (0,143 г, 0,20 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 100°C и перемешивали в атмосфере азота. Через 16 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (15 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюент: 33% этилацетата в петролейном эфире) получали 1,10 г (55%) N-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-нитропиридин-2-амин в виде светло-коричневого твердого вещества.

Пример 3-43-6. Получение N²-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2,3-диамина.

К перемешанному раствору N-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-нитропиридин-2-амин (1,10 г, 2,13 ммоль) и хлорида аммония (0,564 г, 10,54 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (2 мл) добавляли железный порошок (0,596 г, 10,67 ммоль). Смесь нагревали до 80°C. Через 2 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (нейтральный глинозем, элюент: 2% метанола в дихлорметане) получали 0,984 г (95%) N²-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2,3-диамина в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-43-7. Получение этил-(3-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору N²-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2,3-диамина (0,55 г, 1,13 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли триэтиламин (0,799 г, 7,90 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 15 мин смесь обрабатывали этилкарбонизотиоцианатидатом (0,444 г, 3,39 ммоль) и для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 30 мин смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и обрабатывали триэтиламином (0,799 г, 7,90 ммоль) и бензолсульфонилхлоридом (0,259 г, 1,43 ммоль). Для полученной в результате смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 16 ч смесь концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (нейтральный глинозем, элюент: 50% этилацетата в петролейном эфире) получали 0,45 г (68%) этил-(3-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)карбамата в виде коричневого масла.

Пример 3-43-8. Получение 3-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору этил-(3-(4-(циклопропил(6-метоксипиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)карбамата (0,44 г, 0,75 ммоль) в н-бутаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавляли гидроксид калия (0,42 г, 7,49 ммоль). Смесь нагревали до 130°C. Через 16 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (15 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением 0,058 г (15%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 6,78-6,23 (м, 4H), 5,21 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,45-1,40 (м, 1H), 0,75-0,70 (м, 1H), 0,61-0,50 (м, 2H), 0,38-0,34 (м, 1H) ppm; (M+1)=512.

Пример 3-44. Синтез 3-(3-метокси-4-((3-метокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин.

Пример 3-44-1. Получение 3-метокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ола.

К перемешанному раствору 3-метокси-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она (1,90 г, 10,72 ммоль) в метаноле (30 мл) с температурой 0°C добавляли небольшими частями борогидрид натрия (1,10 г, 29,08 ммоль). Полученной в результате смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч

смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки остатка (силикагель, элюент: 50% этилацетата в петролейном эфире) получали 1,60 г (85%) 3-метокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ола в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 3-44-2. Получение 3-(3-метокси-4-((3-метокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Данное соединение получали из 3-метокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ола при помощи процедур, указанных в примерах от примера 3-43-2 по пример 3-43-8: ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,70 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,84 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 6,79 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1Н), 6,50 (с, 1Н), 5,27-5,24 (м, 3Н), 5,03 (с, 2Н), 3,97 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 2,87-2,81 (м, 1Н), 2,72-2,65 (м, 1Н), 2,19-1,73 (м, 4Н) ppm; (M+1)=512.

Пример 3-45. Синтез 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-амин.

Пример 3-45-1. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-она.

К перемешанной суспензии 1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)этан-1-она (3,96 г, 23,82 ммоль) и карбоната калия (13,17 г, 95,29 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина гидрохлорид (4,85 г, 25,01 ммоль). Через 2 ч смесь разводили водой (150 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желтого масла. Растирание неочищенного материала с гексанами давало 5,48 г (85%) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-она в виде белого твердого вещества.

Пример 3-45-2. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-оноксима.

К перемешанной суспензии 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил) метокси) фенил) этан-1-она (5,48 г, 19,07 ммоль) и карбоната калия (10,54 г, 76,29 ммоль) в метаноле (100 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксиламинсульфат (4,70 г, 28,61 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 64 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (250 мл). Полученную в результате суспензию фильтровали и осадок после фильтрации промывали водой (50 мл) и высушивали с получением 5,55 г (96%) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-оноксима в виде белого твердого вещества.

Пример 3-45-3. Получение 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-амин.

К перемешанному раствору 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-оноксима (5,55 г, 18,36 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) добавляли цинковую пыль (6,00 г, 91,79 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 65°C. Через 1 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Осадок после фильтрации промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали и остаток растворяли в 5 н. растворе гидроксида аммония (75 мл). Смесь экстрагировали хлороформом (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 4,56 г (86%) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-амин в виде желтого масла.

Пример 3-45-4. Получение 4-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-2-нитроанилина.

К перемешанному раствору 1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этан-1-амин (1,93 г, 6,68 ммоль) и карбоната калия (3,70 г, 26,75 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли 1-фтор-4-йод-2-нитробензол (2,14 г, 8,02 ммоль). Смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 16 ч оранжевой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (150 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×75 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,82 г оранжевого твердого вещества. Растирание неочищенного материала с гексанами давало 3,17 г (89%) 4-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-2-нитроанилина в виде ярко-оранжевого твердого вещества.

Пример 3-45-5. Получение 4-йод-N¹-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)бензол-1,2-диамина.

К перемешанной суспензии 4-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-2-нитроанилина (3,17 г, 5,92 ммоль) и хлорида аммония (2,53 г, 47,37 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (50 мл)/метанол (20 мл)/вода (10 мл) добавляли гептагидрат сульфата железа (II) (5,76 г, 20,73 ммоль) и цинковую пыль (1,35 г, 20,73 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 1 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Осадок после фильтрации промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали и остаток разводили 3н. раствором гидроксида аммония (100 мл). Основную смесь экстрагировали хлороформом (3×50 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,02 г (68%) 4-йод-N¹-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)бензол-1,2-диамина в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-45-6. Получение 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина.

К перемешанному раствору 4-йод-N¹-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)бензол-1,2-диамина (2,02 г, 4,00 ммоль) в смеси дихлорметан (20 мл)/метанол (10 мл) добавляли раствор бромистого циана (5,0 М в ацетонитриле, 4,0 мл, 20,00 ммоль). Для полученного в результате темно-коричневого раствора обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 17 ч смесь разводили 1н. раствором гидроксида натрия (20 мл) и для основной смеси обеспечивали перемешивание. Через 30 мин фазы разделяли и водную фазу экстрагировали хлороформом (30 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,36 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки остатка (CombiFlash, 120 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-5% метанола в дихлорметане) получали коричневое полутвердое вещество. Растирание данного материала со смесью 1:1 диэтиловый эфир/дихлорметан давало 0,801 г (38%) 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-45-7. Получение 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина.

К перемешанной смеси 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина (0,267 г, 0,50 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,138 г, 0,63 ммоль), трициклогексилфосфина (0,014 г, 0,050 ммоль), трехосновного фосфата калия (0,381 г, 1,76 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли ацетат палладия (II) (0,005 г, 0,025 ммоль). Смесь нагревали до 125°C в микроволновом реакторе. Через 30 мин добавляли дополнительные части катализатора (0,005 г) и лиганда (0,014 г) и смесь повторно нагревали в микроволновом реакторе до 150°C. Через 60 мин времени реакции неочищенную смесь переносили в 20 мл реакционную пробирку, устойчивую к микроволновому излучению, и обрабатывали дополнительными частями боронатного сложного эфира (0,050 г), катализатора (0,005 г) и лиганда (0,014 г). Смесь разводили дополнительным количеством 1,4-диоксана (8 мл) и воды (4 мл). Смесь нагревали до 150°C в микроволновом реакторе. В целом через 105 мин реакция завершалась. Смесь разводили водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 419 мг коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 1-5% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 109 мг рыжеватого твердого вещества с примесями. При помощи второй хроматографической очистки (CombiFlash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 1-5% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,063 г (26%) продукта в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,16 (м, 1H), 7,75 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 2H), 6,80-6,73 (м, 2H), 5,55 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,33 (уш.с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 1,87 (д, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1)=485.

Пример 3-46. Синтез 5-(4-фторфенил)-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина.

К перемешанному раствору 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амина (пример 3-45-6) (0,195 г, 0,37 ммоль), 4-фторфенилбороновой кислоты (0,064 г, 0,46 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,413 г, 1,91 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (5 мл)/вода (4 мл) добавляли предшественник катализатора XPhos 2^{го} поколения (0,015 г, 0,018 ммоль). Желтый раствор дегазировали в вакууме/в атмосфере азота (×3). Смесь нагревали до 60°C. Через 90 мин смесь обрабатывали дополнительной частью бороновой кислоты (0,030 г) и предшественника катализатора (0,014 г) и температуру повышали до 75°C. Через время реакции в целом 150 мин коричневой смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,282 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 1-5% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,142 г (78%) продукта в виде желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 7,23 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 3H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 5,58 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 1,88 (д, J=7,0 Гц, 3H) ppm; (M+1)=499.

Пример 3-47. Синтез 5-(4-фторфенил)-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазола.

Пример 3-47-1. Получение 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1Н-бензо[d]имидазола.

К перемешанному раствору 4-йод-N¹-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)бензол-1,2-диамина [полученного из 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридина при помощи процедур, описанных в примерах от примера 3-45-1 по пример 3-45-5] (1,04 г, 1,91 ммоль) в этаноле (30

мл) добавляли триэтилортоформиат (1,0 мл, 5,89 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,025 г, 0,13 ммоль). Желтый раствор нагревали до температуры возврата флегмы. Через 30 мин смеси позволяли остывать до комнатной температуры и концентрировали с получением желтого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 24 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 0,803 г (76%) 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1H-бензо[d]имидазола в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-47-2. Получение 5-(4-фторфенил)-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1H-бензо[d]имидазола.

К перемешанному раствору 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1H-бензо[d]имидазола (0,248 г, 0,45 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (0,088 г, 0,63 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,485 г, 2,24 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (7 мл)/вода (5 мл) добавляли предшественник катализатора XPhos 2^{го} поколения (0,024 г, 0,031 ммоль). Желтый раствор дегазировали в вакууме/в атмосфере азота (×3). Смесь нагревали до 75°C. Через 45 мин коричневой реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,271 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 0,200 г (86%) продукта в виде грязно-белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,70 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,40 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,88-6,84 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 6,75-6,73 (м, 1H), 5,60 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,01 (д, J=7,0 Гц, 3H) ppm; (M+1)=522.

Пример 3-48. Синтез дополнительных соединений из 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1H-бензо[d]имидазола.

Следующие соединения получали из 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1H-бензо[d]имидазола при помощи процедуры, описанной в примере 3-47-2, путем использования соответствующего партнера сочетания, представляющего собой боронатный сложный эфир.

Пример 3-48-1. 1-(1-(3-Метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,82-8,75 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,89 (дд, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,34 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,80-6,70 (м, 2H), 5,57 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,99 (д, J=7,0 Гц, 3H) ppm; (M+1)=508.

Пример 3-48-2. 4-(1-(1-(3-Метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)бут-3-ин-1-ол.

К перемешанной смеси 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-1H-бензо[d]имидазола (0,210 г, 0,38 ммоль), 3-бутин-1-ола (0,041 г, 0,57 ммоль), йодида меди (I) (0,019 г, 0,10 ммоль) в пиперидине (4 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (0,037 г, 0,053 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в микроволновом реакторе. Через 30 мин реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили 5н. раствором гидроксида аммония (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,386 г коричневого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 1-5% метанола/дихлорметан) получали 0,157 г (84%) продукта в виде светло-желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00-7,93 (м, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,87-6,82 (м, 1H), 6,76-6,64 (м, 2H), 5,55 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,83 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,71 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,00-1,92 (м, 4H) ppm; (M+1)=496.

Пример 3-49. Синтез 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин.

Пример 3-49-1. Получение 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3-нитропиридин-2-амин.

К перемешанному раствору 1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этанамина [полученного из 1-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензола при помощи процедур, описанных в примерах от примера 3-45-1 по пример 3-45-3] (2,52 г, 7,75 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,7 мл, 15,18 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 2-хлор-5-йод-3-нитропиридин (2,39 г, 8,13 ммоль). Оранжевый раствор нагревали до температуры возврата флегмы. Через 15 ч коричневой реакционной смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (60 мл). Как только смесь перемешивали, образовывался желтый осадок. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации, и промывали водой (50 мл), и высушивали с получением 4,19 г (94%) 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3-нитропиридин-2-амин в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-49-2. Получение 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)пиридин-2,3-диамина.

К перемешанной смеси 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3-нитропиридин-2-амин (4,19 г, 7,31 ммоль) и хлорида аммония (3,14 г, 58,47 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (40 мл)/метанол (40 мл)/вода (20 мл) добавляли гептагидрат сульфата железа (II) (7,18 г, 25,58 ммоль) и цинковую пыль (1,69 г, 25,58 ммоль). Желтую смесь нагревали до 60°C. По мере того как смесь нагревали, проявлялся оливково-зеленый цвет. Через 5 мин теплую реакционную смесь фильтровали через целит при помощи этилацетата (100 мл). Фильтрат разводили 5н. раствором гидроксида аммония (30 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,72 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 120 г SiO₂, золотая колонка, элюат: 30-60% этилацетат/гептан) получали 2,39 г (60%) 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)пиридин-2,3-диамина в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-49-3. Получение этил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)пиридин-2,3-диамина (2,39 г, 4,40 ммоль) и триэтиламина (0,92 мл, 6,60 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли этоксикарбонилизотиоцианат (0,64 мл, 5,28 ммоль). Через 3 ч смесь разводили солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,16 г коричневого пенистого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и обрабатывали триэтиламином (1,53 мл, 11,01 ммоль) и бензолсульфонилхлоридом (1,42 мл, 11,01 ммоль). Для желтой смеси обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 63 ч смесь разводили водой (100 мл) и для нее обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором карбоната калия (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,62 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 80 г SiO₂, золотая колонка, элюент 10-30% этилацетат/гептан) получали рыжевато-белое твердое вещество. Растирание данного материала с диэтиловым эфиром (50 мл) давало 1,30 г (46%) этил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Пример 3-49-4. Получение 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (1,30 г, 2,03 ммоль) в смеси этанол (8 мл)/вода (6 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (1,76 г, 8,12 ммоль). Смесь нагревали до 160°C в микроволновом реакторе. Через 1 ч реакционную смесь разводили водой (100 мл), что приводило в результате к осадку. Твердые вещества отделяли при помощи фильтрации, промывали водой (25 мл) и высушивали с получением 1,02 г (88%) 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин в виде белого твердого вещества.

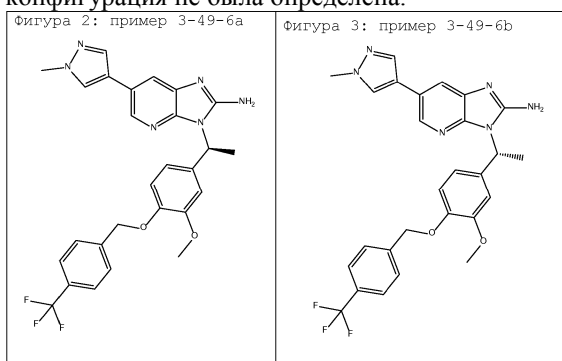
Пример 3-49-5. Получение 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанной смеси 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (0,253 г, 0,45 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,158 г, 0,76 ммоль), трехосновного фосфата калия (0,495 г, 2,29 ммоль) в смеси тетрагидрофуран (5 мл)/вода (4 мл) добавляли предшественник катализатора XPhos 2^{го} поколения (0,032 г, 0,041 ммоль). Желтый раствор дегазировали в вакууме/в атмосфере азота (×3). Смесь нагревали до 75°C. Через 4 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (40 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,320 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 12 г SiO₂, золотая колонка, элюент: от 1-5% метанола/дихлорметан до 2 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,178 г (77%) продукта в виде рыжевато-белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 3H), 7,57-7,53 (м, 2H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 6,11 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,46 (уш.с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 1,87 (д, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1)=523.

Пример 3-49-6а и пример 3-49-6б. Хиральное разделение 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Рацемический 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин подвергали хиральному разделению при помощи SFC

(21×250 мм, AS колонка, 25% метанол/0,5% диэтиламин, скорость потока 50 г/мин) с получением двух энантиомеров. Абсолютная конфигурация не была определена.



Пример 3-50. Синтез дополнительных соединений из 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-амина.

Следующие соединения получали из 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-амина при помощи процедуры, описанной в примере 3-49-5, путем использования соответствующего партнера сочетания, представляющего собой боронатный сложный эфир.

Пример 3-50-1. 2-(4-(2-Амино-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ол (RA10074277).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 3H), 7,58-7,53 (м, 2H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 6,11 (кв., $J=7,1$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,44 (уш.с, 2H), 4,35-4,27 (м, 2H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,87 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,68 (с, 1H) ppm; $(M+1)=553$.

Пример 3-50-2. 3-(1-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)фенил)этил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо [4,5-б]пиридин-2-амин (RA10161874).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,90 (с, 1H), 8,17 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 7,96-7,88 (м, 1H), 7,74 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,67-7,59 (м, 3H), 7,23 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,07-6,92 (м, 4H), 5,66 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,04 (д, $J=7,0$ Гц, 3H) ppm; $(M+1)=509$.

Пример 3-51. Синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-амин.

Пример 3-51-1. Получение 3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)бензонитрила.

К перемешанному раствору (6-(трифторметил)пиридин-3-ил) метанола (2,70 г, 15,25 ммоль) в диметилсульфоксиде (25 мл) добавляли гидрид натрия с 60% дисперсией (0,639 г, 15,98 ммоль; при добавлении замечены выделение газа и легкий экзотермический эффект). Через 30 мин темно-коричневую реакционную смесь обрабатывали 4-фтор-3-метоксибензонитрилом (2,24 г, 14,52 ммоль) и для нее обеспечивали перемешивание. Через 45 мин после добавления оранжево-коричневую смесь разводили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 4,50 г оранжевого твердого вещества. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 120 г SiO_2 , золотая колонка, элюент: 10-25% этилацетат/гептан) получали 1,93 г (43%) 3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)бензонитрила в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-51-2. Получение 1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропан-1-она.

К перемешанному раствору 3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)бензонитрила (1,69 г, 5,48 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) с температурой 0°C добавляли раствор бромэтилмагния (1,0 М в тетрагидрофуране, 7,0 мл, 7,00 ммоль), за которым шел йодид меди (I) (0,010 г, 0,055 ммоль). Полученной в результате красно-коричневой смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали. Через 16 ч смесь обрабатывали 1н. раствором хлористо-водородной кислоты (25 мл) и для нее обеспечивали перемешивание. Через 30 мин смесь доводили до pH ~ 7 насыщенным раствором карбоната калия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 1,86 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 40 г SiO_2 колонка, элюент: 25-50% этилацетат/гептан) получали 1,44 г (77%) 1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропан-1-она в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 3-51-3. Получение 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропил)-3-нитропиридин-2-амина.

Данное соединение получали из 1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропан-1-она при помощи процедур, описанных в примере 3-45-2 посредством примера 3-45-4.

Пример 3-51-4. Получение 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фе-

нил)пропил)пиридин-2,3-диамина.

К перемешанной суспензии 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропил)-3-нитропиридин-2-амин (1,25 г, 2,12 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли железо (0,714 г, 12,77 ммоль). Желтую смесь нагревали до 125°C. По мере нагревания желтый цвет блекнул и образовывалась серая суспензия. Через 10 мин смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили этилацетатом (75 мл). Суспензию фильтровали через целит при помощи этилацетата (50 мл). Фильтрат промывали водой (2×30 мл) и затем концентрированным раствором гидроксида аммония (2×30 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 1,20 г (>100%) 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропил)пиридин-2,3-диамина в виде коричневого масла.

Пример 3-51-5. Получение 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Данное соединение получали из 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)пропил)пиридин-2,3-диамина при помощи процедур, описанных в примерах от примера 3-49-3 по пример 3-49-5: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,81-7,59 (м, 4H), 7,01-6,84 (м, 3H), 5,80-5,70 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,68 (уш.с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,58-2,35 (м, 2H), 0,97-0,86 (м, 3H) ppm; (M+1)=538.

Пример 3-52. Синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

Пример 3-52-1. Получение 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанному раствору 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)пиридин-2,3-диамина [полученного из 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридина при помощи процедур, описанных в примерах от примера 3-45-1 по пример 3-45-5] (0,710 г, 1,30 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли триэтилортоформиат (1,0 мл, 5,89 ммоль). Желтый раствор обрабатывали моногидратом *p*-толуолсульфоновой кислоты (0,025 г, 0,13 ммоль) и нагревали до температуры возврата флегмы. Через 30 мин смеси позволяли остывать до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разделяли между этилацетатом (50 мл) и насыщенным раствором карбоната калия (50 мл). Фазы разделяли и органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 0,739 г (>100%) 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина в виде оранжевого твердого вещества.

Пример 3-52-2. Получение 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

Данное соединение получали из 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина при помощи процедуры, описанной в примере 3-49-5: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (с, 1H), 8,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,15-7,93 (м, 3H), 7,79 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 6,97-6,83 (м, 3H), 5,99 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,00 (д, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1)=509.

Пример 3-53. Синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Пример 3-53-1. Получение этил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата.

К перемешанному раствору 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)пиридин-2,3-диамина [полученного из 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)пиридина при помощи процедур, описанных в примерах от примера 3-45-1 по пример 3-45-5] (1,66 г, 3,05 ммоль) и триэтиламина (0,64 мл, 4,57 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли этоксикарбонила изотиоцианат (0,44 мл, 3,66 ммоль). Через 30 мин смесь разводили солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,18 г в виде коричневого пенистого твердого вещества. Неочищенный материал растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и триэтиламин (1,05 мл, 7,53 ммоль). Светло-желтый раствор обрабатывали бензолсульфонилхлоридом (0,97 мл, 7,51 ммоль) и для него обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 17 ч смесь разводили водой (100 мл) и для нее обеспечивали перемешивание при комнатной температуре. Через 15 мин реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором карбоната калия (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 2,77 г коричневого масла. При помощи хроматографической очистки (CombiFlash, 40 г SiO₂, золотая колонка, элюент: 20-40% этилацетат/гептан) получали 1,53 г (79%) этил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата в виде рыжеватого твердого вещества.

Пример 3-53-2. Получение 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

К перемешанному раствору этил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)карбамата (1,53 г, 2,39 ммоль) в смеси этанол (10 мл)/вода (4 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (2,07 г, 9,54 ммоль). Смесь подвергали облучению в микроволновом реакторе при 150°C. Через 1 ч смесь подвергали дополнительному циклу нагрева при помощи микроволн (160°C, 30 мин). В целом через 90 мин смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 1,31 г (97%) 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин в виде оранжевого пенистого твердого вещества.

Пример 3-53-3. Получение 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин.

Данное соединение получали из 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин при помощи процедуры, описанной в примере 3-49-5: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84-8,76 (м, 1Н), 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,04-7,95 (м, 1Н), 7,77 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,74-7,66 (м, 2Н), 7,63 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 6,99-6,94 (м, 1Н), 6,94-6,86 (м, 2Н), 6,12 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 5,23 (с, 2Н), 4,37 (с, 2Н), 3,98 (с, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 1,89 (д, J=7,1 Гц, 3Н) ppm; (M+1)=524.

Пример 3-54. Синтез 2-(4-(2-амино-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола.

Данное соединение получали из 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин при помощи процедуры, описанной в примере 3-49-5, путем применения соответствующего партнера сочетания, представляющего собой боронатный сложный эфир: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84-8,76 (м, 1Н), 8,23 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,03-7,95 (м, 1Н), 7,80 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,73-7,70 (м, 2Н), 7,66 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,01-6,85 (м, 3Н), 6,11 (кв., J=7,1 Гц, 1Н), 5,23 (с, 2Н), 4,47 (с, 2Н), 4,35-4,26 (м, 2Н), 4,10-4,03 (м, 2Н), 3,79 (с, 3Н), 1,88 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,70 (br s, 1Н) ppm; (M+1)=554.

Пример 3-55. Синтез 4-(2-амино-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)бут-3-ин-1-ола.

Данное соединение получали из 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)этил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин при помощи процедуры, описанной в примере 3-48-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,04-7,95 (м, 1Н), 7,72 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 6,98-6,88 (м, 2Н), 6,84 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 6,10 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 5,22 (с, 2Н), 4,44 (уш.с, 2Н), 3,85 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 3,79 (с, 3Н), 2,74 (т, J=6,2 Гц, 2Н), 2,01 (br s, 1Н), 1,86 (д, J=7,1 Гц, 3Н) ppm; (M+1)=512.

Пример 3-56. Синтез 4-(3-(4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)бут-3-ин-1-ола.

Пример 3-56-1. Получение трет-бутил-4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензилкарбамата.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-гидрокси-3-метоксибензилкарбамата (4,70 г, 18,56 ммоль) и карбоната калия (7,64 г, 55,28 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2-(дифторметил)пиридина гидрохлорид (4,58 г, 21,40 ммоль). Смесь нагревали до температуры возврата флегмы. Через 3 ч грязно-белой суспензии позволяли остывать до комнатной температуры и ее разводили водой (200 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×75 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 7,74 г (> 100%) трет-бутил-4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензилкарбамата в виде восковидного желтого твердого вещества.

Пример 3-56-2. Получение (4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксифенил) метанамина.

К перемешанному раствору трет-бутил-4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензилкарбамата (7,32 г, 18,56 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл, 194,70 ммоль). Через 2 ч Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в воде (75 мл). Кислый раствор экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл). Водную фазу удерживали и делали основной при помощи концентрированного раствора гидроксида аммония (50 мл). Основную водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 4,54 г (83%) (4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксифенил) метанамина в виде желтого твердого вещества.

Пример 3-56-3. Получение 3-(4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанному раствору N²-(4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина [полученного из (4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)метанамина при помощи процедур, описанных в примере 3-45-4 и примере 3-45-5] (3,10 г, 6,05 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли триэтилортоформат (3,0 мл, 18,02 ммоль). Смесь обрабатывали моногидра-

том п-толуолсульфоновой кислоты (50 мг, 262,86 мкмоль) и нагревали до температуры возврата флегмы. Через 45 мин смеси позволяли остывать до комнатной температуры, что приводило в результате к образованию осадка. Смесь концентрировали и остаток растворяли в хлороформе (150 мл). Раствор промывали насыщенным раствором карбоната калия, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 3,15 г (99%) 3-(4-((6-(диформетил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина в виде коричневого твердого вещества.

Пример 3-56-4. Получение 4-(3-(4-((6-(диформетил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)бут-3-ин-1-ола.

Данное соединение получали из 3-(4-((6-(диформетил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина при помощи процедуры, описанной в примере 3-48-2: ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71-8,69 (м, 1Н), 8,48 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,10 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,92 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,92 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 6,87-6,80 (м, 2Н), 6,64 (т, J=55,4 Гц, 1Н), 5,38 (с, 2Н), 5,17 (с, 2Н), 3,87 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 2,75 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 2,11 (уш.с, 1Н) ppm; (M+1)=465.

Пример 3-57. Синтез 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинформиа.

Пример 3-57-1. Получение 4-(((5-йод-3-нитропиридин-2-ил)амино)метил)-2-метоксифенола.

К перемешанной суспензии 4-гидроксид-3-метоксибензиламина гидрохлорида (1,32 г, 6,82 ммоль) и 2-хлор-5-йод-3-нитропиридина (2,00 г, 6,82 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли N,N-дизо-пропилэтиламин (5,96 мл, 34,10 ммоль). Суспензию перемешивали и нагревали до 100°C. Через 1 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и добавляли 2 н. водный раствор гидроксида калия (0,68 мл). Смесь концентрировали с получением 4-(((5-йод-3-нитропиридин-2-ил)амино)метил)-2-метоксифенола в виде твердого вещества с примесями.

Пример 3-57-2. Получение 4-((6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)метил)-2-метоксифенола.

Данное соединение получали в две стадии из 4-(((5-йод-3-нитропиридин-2-ил)амино)метил)-2-метоксифенола при помощи процедур, описанных в примере 3-49-2 и примере 3-52-2.

Пример 3-57-3. Получение 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К перемешанной смеси 4-((6-йод-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)метил)-2-метоксифенола (1,32 г, 3,46 ммоль) и карбоната калия (1,30 г, 9,41 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли 5-(1-хлорэтил)-2-метоксипиридин (0,72 г, 4,20 ммоль). Смесь нагревали при 100°C. Через 6,5 ч добавляли дополнительное количество 5-(1-хлорэтил)-2-метоксипиридина (0,300 г, 1,75 ммоль) и продолжали нагревать. Через 22 ч смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее разделяли между водой и смесью 1:5 этилацетата/диэтилового эфира. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. При помощи хроматографической очистки (40 г SiO₂ колонка, элюент: от 0-10% метанола/дихлорметан до 0,01 М аммиака в смеси метанол/дихлорметан) получали 0,88 г (49%) 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина в виде твердого вещества с примесями.

Пример 3-57-4. Получение 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинформиа.

К перемешанной суспензии 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (0,200 г, 0,39 ммоль), трехосновного фосфата калия (0,164 г, 0,77 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,100 г, 0,48 ммоль) и трициклогексилфосфина (0,008 г, 0,028 ммоль) в смеси 1,4-диоксан (3 мл)/вода (1,5 мл) добавляли трис(дипенилиденацетон)дипалладий (0) (0,012 г, 0,013 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азота через смесь в течение 2 мин и затем смесь подвергали облучению в микроволновом реакторе при 120°C. Через 30 мин смеси позволяли остывать до комнатной температуры и ее фильтровали через целит. Фильтрат подвергали прямой очистке (50 г колонка C18, элюент: вода/ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота) с получением материала с примесями. При помощи второй очистки при тех же условиях получали 0,051 г (26%) продукта в виде белого твердого вещества: ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,37 (с, 1Н), 8,20-8,13 (м, 1Н), 8,05 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 2Н), 7,90 (д, J=0,8 Гц, 1Н), 7,71 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1Н), 7,05 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 6,83-6,69 (м, 3Н), 5,42 (с, 2Н), 5,37 (кв, J=6,4 Гц, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 1,58 (д, J=6,4 Гц, 3Н) ppm; (M+1)=471.

Пример 3-58. Синтез дополнительных соединений из 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

Следующие соединения получали из 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина при помощи процедуры, описанной в примере 3-57-4, путем применения соответствующего партнера сочетания, представляющего собой бороновую кислоту/боронатный сложный эфир.

Пример 3-58-1. 3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинформиа (RA09683914A).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,17-8,03 (м, 3H), 7,64 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,78-6,65 (м, 3H), 6,39 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,29 (кв., $J=6,4$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,49 (с, 1H), 1,66 (д, $J=6,4$ Гц, 3H) ppm; $(M+1)=471$.

Пример 3-58-2. 3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-6-(6-метоксипиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинформиаат (RA09683951A).

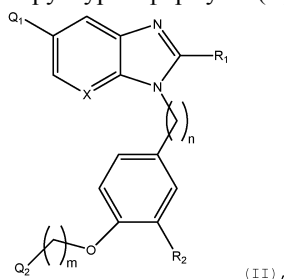
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,42 (дд, $J=2,6, 0,8$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=0,9$ Гц, 2H), 6,75-6,66 (м, 3H), 5,38 (с, 2H), 5,29 (кв., $J=6,4$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 1,66 (д, $J=6,5$ Гц, 3H) ppm; $(M+1)=498$.

Пример 3-8-3. 6-(2-Фторпиридин-4-ил)-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)этокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинформиаат (RA09683967A).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 2H), 8,10 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 7,64 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,46 (дт, $J=5,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,75-6,72 (м, 2H), 6,71 (дд, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,29 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 1,66 (д, $J=6,4$ Гц, 3H) ppm; $(M+1)=486$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой формулы (II)



где n равняется 1;

m равняется 1;

Q^1 представляет собой (C_2-C_9) гетероарил,

где (C_2-C_9) гетероарил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C_1-C_{10}) алкила, (C_2-C_9) гетероалкила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, (C_2-C_9) гетероциклоалкила, (C_6-C_{14}) арила, (C_2-C_9) гетероарила, (C_1-C_{10}) алкиламина, (C_1-C_{10}) алкил- $C(O)O-$, $HOOC(C_1-C_{10})$ алкила, $HOOC(C_3-C_{10})$ циклоалкила, (C_1-C_{10}) алкил- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкил(O)P-, (C_3-C_{10}) алкил-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкил-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкил-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкил(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкил(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкил(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкил(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкил O_2S , (C_3-C_{10}) циклоалкил- O_2S , (C_6-C_{14}) арил- O_2S , (C_2-C_9) гетероалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероциклоалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероарил O_2S - или $R^7R^8NO_2S$ -,

Q^2 представляет собой (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или (C_2-C_9) гетероциклоалкил,

где (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкил или (C_2-C_9) гетероциклоалкил необязательно замещен одной-четырьмя группами, выбранными из (C_1-C_{10}) алкила, (C_2-C_9) гетероалкила, (C_3-C_{10}) циклоалкила, (C_2-C_9) гетероциклоалкила, (C_6-C_{14}) арила, (C_2-C_9) гетероарила, (C_1-C_{10}) алкиламина, (C_1-C_{10}) алкил- $C(O)O-$, $HOOC(C_1-C_{10})$ алкила, $HOOC(C_3-C_{10})$ циклоалкила, (C_1-C_{10}) алкил- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкил(O)P-, (C_3-C_{10}) алкил-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкил-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкил-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкил-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкил(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкил(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкил(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкил(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкил O_2S , (C_3-C_{10}) циклоалкил- O_2S , (C_6-C_{14}) арил- O_2S , (C_2-C_9) гетероалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероциклоалкил- O_2S , (C_2-C_9) гетероарил O_2S - или $R^7R^8NO_2S$ -,

каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой H, (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_9) гетероалкил, (C_3-C_{10}) циклоалкил, (C_2-C_9) гетероциклоалкил, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил;

X представляет собой N и

R^1 представляет собой H или NH_2 ;

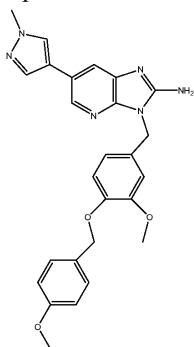
R^2 представляет собой (C_1-C_{10}) алкил- $O-$,

где (C_2-C_9) гетероарильную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: фурил, тиенил, тиазолил, пиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, имидазолил, 1,3,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,5-тиадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиазинил, пиридазинил, 1,2,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, 1,3,5-триазинил, пиазоло[3,4-*b*]пиридинил, циннолинил, птеридинил, пуринил, 6,7-дигидро-5H-[1]пиридинил, бензо[*b*]тиофенил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензи-

зотиазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, тианафтенил, изотианафтенил, бензофуранил, изобензофуранил, изоиндолил, индолил, индолизинил, индазолил, изохинолил, хинолил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил и бензоксазинил; и

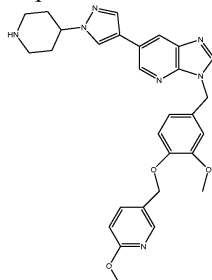
(C₂-C₉)гетероциклоалкильную группу выбирают из группы, состоящей из следующих: пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, азиридирил, азетидинил, оксиранил, метилendiоксил, хроменил, барбитурил, изоксазолидинил, 1,3-оксазолидин-3-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,3-пиразолидин-1-ил, пиперидинил, тиоморфолинил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тетрагидротиазин-3-ил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, тетрагидроазепинил, пиперазинил, пиперазин-2-онил, пиперазин-3-онил, хроманил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 1,4-диоксанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, октагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиразинил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азаспиро[4.4]нонанил, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанил, 7-азабицикло[2.2.2]гептанил, октагидро-1H-индолил.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой H.
3. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой NH₂.
4. Соединение по п.1, где R² представляет собой (C₁-C₁₀)алкил-O-.
5. Соединение по п.4, где R² представляет собой CH₃-O- или CH₃-CH₂-O-.
6. Соединение по п.5, где X представляет собой N, а R² представляет собой CH₃-O-.
7. Соединение по п.6, где Q¹ представляет собой метилпиразол и Q² представляет собой метоксибензол.
8. Соединение по п.6, где Q¹ представляет собой 2-(диметил(метилen)фосфоранил)пиридин и Q² представляет собой метоксибензол.
9. Соединение по п.6, где Q¹ представляет собой 4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин и Q² представляет собой метоксибензол.
10. Соединение по п.6, где Q¹ представляет собой 4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин и Q² представляет собой метилпиридин.
11. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

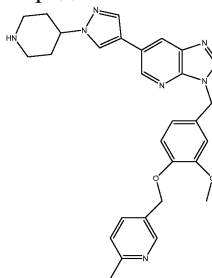


или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



13. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



14. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из
 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина,
 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин,
 (5-(2-амино-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил)диметилфосфиноксид,
 3-(3-метокси-4-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина,
 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазола,
 2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола,
 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)пропан-2-амин и
 3-(3-метокси-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метокси)бензил)-6-(4-(пиперидин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

