

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291442 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.29(22) Дата подачи заявки
2020.11.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО
ТРАКТА И КСЕРОСТОМИИ

(31) 2019-205436

(32) 2019.11.13

(33) JP

(86) PCT/JP2020/042259

(87) WO 2021/095805 2021.05.20

(71) Заявитель:

НИППОН СИНЯКУ КО., ЛТД. (JP)

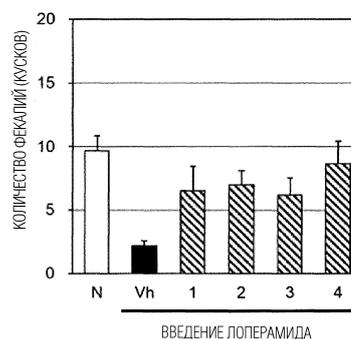
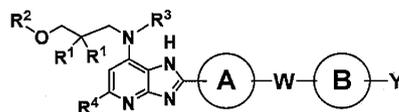
(72) Изобретатель:

Йосинага Рехеи, Курита Маки, Асао
Ясунори, Фукуи Томоми (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложен новый профилактический агент или терапевтический агент для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта или ксеростомии. Настоящее изобретение представляет собой терапевтический агент или профилактический агент для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, содержащий соединение азабензимидазола, представленное следующей формулой [1] (каждый символ в формуле такой, как описано в описании), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента.



A1

202291442

202291442

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574322EA/061

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА И КСЕРОСТОМИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к терапевтическому агенту и профилактическому агенту для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (FGID). Настоящее изобретение также относится к терапевтическому агенту и профилактическому агенту для ксеростомии (сухости во рту).

В соответствии с диагностическими критериями Rome IV (далее, иногда называемыми «Rome IV»), функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта также называются нарушениями взаимодействия кишечника и головного мозга и считаются группой расстройств, которые проявляются желудочно-кишечными симптомами, связанными с аномалиями моторики желудочно-кишечного тракта, висцеральной гиперестезией и т. д. (НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1).

Функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта у взрослых включают расстройства со стороны пищевода, гастродуоденальные расстройства, расстройства со стороны кишечника, центрально-опосредованные болевые нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и нарушения сфинктера Одди, и поражения аноректальной области (НЕПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ 1 и 2). Например, нарушения пищевода включают функциональную изжогу, гастродуоденальные нарушения включают функциональную диспепсию, и нарушения кишечника включают синдром раздраженного кишечника (IBS), функциональные запоры и запоры, вызванные опиоидами.

Считается, что возникновение и патологические состояния функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта тесно связаны с физиологическими функциями, такими как моторика желудочно-кишечного тракта, чувствительность и микрофлора, психологическими факторами, такими как стресс, и генетическими факторами или факторами окружающей среды, и т. д. (НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1). У пациентов с функциональными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются хронические или рецидивирующие желудочно-кишечные симптомы (например, расстройство желудка, боль в животе, диарея или запор, и т. д.), и у таких пациентов снижается качество жизни (QOL) из-за ограничения повседневной деятельности.

Ксеростомия представляет собой сухость полости рта, возникающая в результате недостаточной секреции слюны по разным причинам. При уменьшении секреции слюны наблюдаются объективные симптомы, такие как неприятный запах изо рта, в дополнение к неприятным субъективным симптомам, таким как жевательные нарушения, дисгевзия и сухость рта, налет на языке и пародонтоз. При выраженном снижении количества выделяемой слюны у больных наблюдается кариес зубов, ангулярный хейлит и т.д.

Следовательно, QOL больных с ксеростомией снижается (НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 3).

ДОКУМЕНТЫ ИЗВЕСТНОГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

[НЕПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ]

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 1: Rome IV (Functional Gastrointestinal Disorders, 4th Edition), 2016, Rome Foundation, INC

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 2: Gastroenterology, 2016, Vol. 150, No. 6, p. 1257-1261

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 3: Advances in Clinical Experimental Medicine, 2016, Vol. 25, No. 1, p. 199-206

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 4: Pharmacological Reviews, 1998, Vol. 50, No. 2, p. 279-290

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 5: British Journal of Pharmacology, 2006, Vol. 148, No. 5, p. 565-578

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 6: Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol. 38, No. 9, p. 837-847

НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 7: Nature, 2012, Vol. 482, p. 552-556

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ПРОБЛЕМЫ, РЕШАЕМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

Как описано выше, функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и ксеростомия снижают качество жизни пациента, поэтому желательны терапевтические агенты и профилактические агенты для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и ксеростомии.

Целью настоящего изобретения является создание нового терапевтического агента или профилактического агента для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Другой целью настоящего изобретения является создание нового терапевтического агента или профилактического агента для ксеростомии.

СРЕДСТВА РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ

В результате интенсивных исследований, изобретатели обнаружили, что соединение азабензимидазола, представленное следующей формулой [1], или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват (иногда упоминаемое здесь как «соединение по настоящему изобретению») является полезным для профилактики и лечения функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и ксеростомии, и достигается настоящим изобретением.

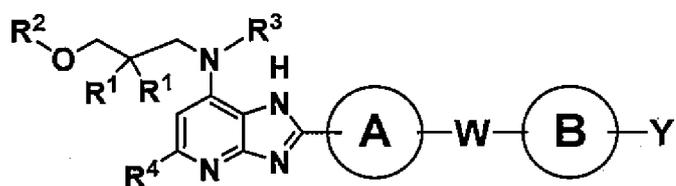
То есть, для настоящего изобретения, можно упомянуть следующее (пункт 1)-(пункт 14).

(Пункт 1)

Терапевтический агент или профилактический агент для функционального нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, содержащий соединение азабензимидазола, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, в

качестве активного ингредиента, где соединение азабензимидазола представляет собой соединение формулы [1]:

[Хим. 1]



[1]

где:

R^1 представляет собой атом водорода или алкил, или два R^1 объединяются с соседним атомом углерода с образованием 3-7-членного циклоалкила или кислородсодержащего неароматического гетероцикла;

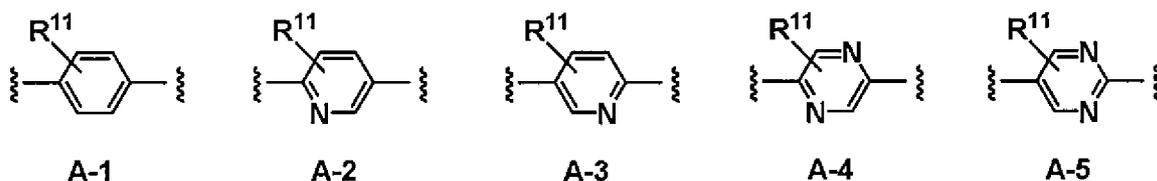
R^2 представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкил, замещенный циклоалкилом, или алкоксиалкил;

R^3 представляет собой атом водорода, алкил или алкоксиалкил;

R^4 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила, или фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из тригалогеналкила, галогена, алкокси и циклоалкила;

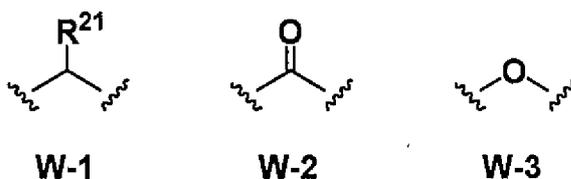
A представляет собой группу формулы A-1, A-2, A-3, A-4 или A-5:

[Хим. 2]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к положению 2 азабензимидазола в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к W в формуле [1], и R^{11} представляет собой группу, выбранную из атома водорода, галогена, алкила, алкокси и нитро; W представляет собой связь или группу формулы W-1, W-2 или W-3:

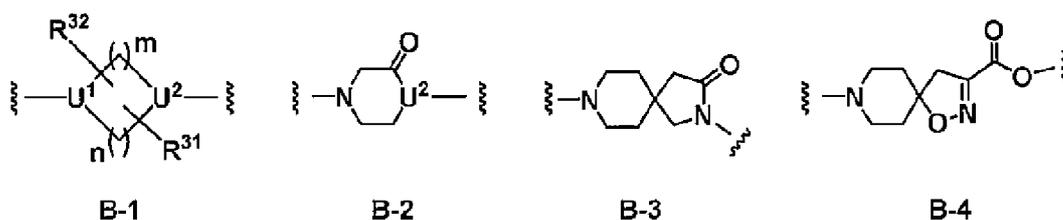
[Хим. 3]



где R^{21} представляет собой атом водорода или алкил;

В представляет собой группу формулы В-1, В-2, В-3 или В-4:

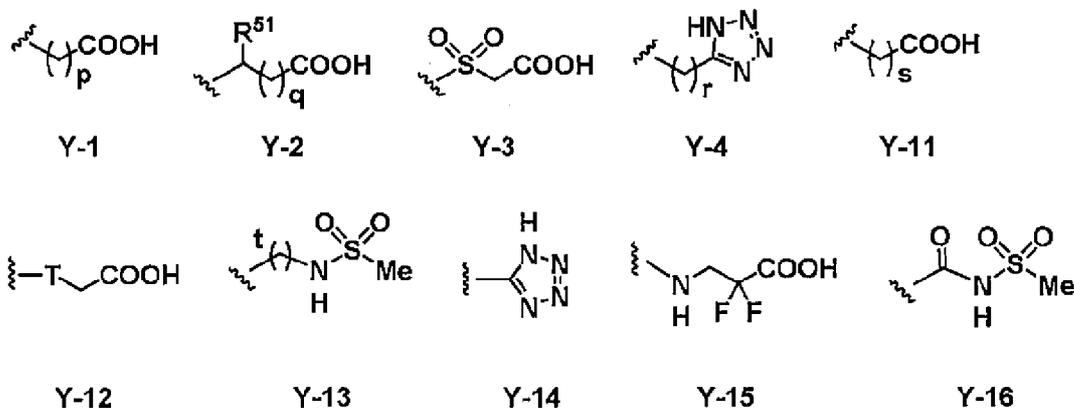
[Хим. 4]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к W в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к Y в формуле [1], U^1 представляет собой атом азота или CR^{41} , U^2 представляет собой атом азота или CR^{42} , R^{41} и R^{42} каждый независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или гидроксильную группу, m и n каждый представляет собой 1, 2 или 3, и R^{31} и R^{32} каждый независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или алкоксиалкил, или R^{31} и R^{32} объединяются с соседним атомом углерода с образованием алкиленового мостика, при условии, что R^{31} и R^{32} замещены в любых замещаемых положениях, отличных от U^1 и U^2 ; и

Y представляет собой атом водорода или группу любой из формул от Y-1 до Y-4, от Y-11 до Y-16:

[Химия 5]



где R^{51} представляет собой алкил, p равно 1, 2 или 3, q равно 0, 1 или 2, r равно 1, 2

или 3, T представляет собой O, S, SO₂ или NR⁶¹, где R⁶¹ представляет собой атом водорода или алкил, s равно 0, 1, 2 или 3, и t равно 0 или 1, при условии, что выбран один из следующих случаев (a)-(d):

(a) когда W представляет собой связь,

если B представляет собой B-1 или B-2 и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если B представляет собой B-1 или B-2 и U² представляет собой CR⁴², где R⁴² имеет значение, определенное выше, тогда U¹ представляет собой атом азота, и Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, и

если B представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода;

(b) когда W равно W-1,

если B представляет собой B-1, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4, и

если B представляет собой B-1, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой CR⁴², где R⁴² имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, или Y-16;

(c) когда W равно W-2,

если B представляет собой B-1 или B-2, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если B представляет собой B-1 или B-2, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой CR⁴², где R⁴² имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, и

если B представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода; и

(d) когда W равно W-3,

если B представляет собой B-1, U¹ представляет собой CR⁴¹, где R⁴¹ имеет значение, определенное выше, и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4.

(Пункт 2)

Терапевтический агент или профилактический агент по п.1, где W представляет собой связь.

(Пункт 3)

Терапевтический агент или профилактический агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что

(1) B представляет собой B-1 или B-2, U² представляет собой атом азота и Y представляет собой Y-1, Y-2 или Y-3,

(2) B представляет собой B-1 или B-2, U² представляет собой CR⁴² и Y представляет собой Y-11, Y-12 или Y-15, или

(3) B представляет собой B-4, а Y представляет собой атом водорода.

(пункт 4)

Терапевтический агент или профилактический агент по п.3, где R⁴ представляет

собой пиридил, замещенный тригалогеналкилом, и группу, выбранную из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила.

(Пункт 5)

Терапевтический агент или профилактический агент по пункту 4, где А представляет собой А-4.

(Пункт 6)

Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пп. 1-5, где соединение азабензимидазола представляет собой любое из следующих (1)-(15):

(1) [4-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]уксусная кислота,

(2) 4-фтор-1-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(3) 1-(5-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(4) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(5) [[1-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси]уксусная кислота,

(6) 1-(4-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(7) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-}[(3-метокси-2,2-диметилпропил)(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(8) 1-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-}[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(9) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(10) 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(11) [4-(4-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил})(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}-3-

фторфенокси)пиперидин-1-ил]уксусная кислота,

(12) 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(13) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(14) 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота, и

(15) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота.

(Пункт 7)

Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пп. 1-6, где функциональное нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта представляет собой синдром раздраженного кишечника (IBS).

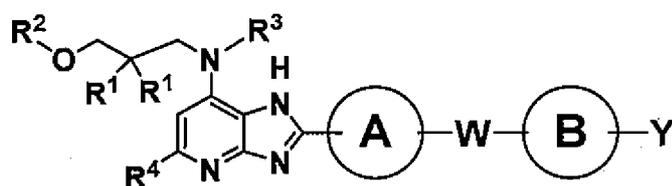
(Пункт 8)

Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пп. 1-6, где функциональное нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта представляет собой функциональный запор.

(Пункт 9)

Терапевтический агент или профилактический агент для ксеростомии, содержащий соединение азабензимидазола или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента, где соединение азабензимидазола представляет собой соединение формулы [1]:

[Хим. 6]



[1]

где:

R^1 представляет собой атом водорода или алкил, или два R^1 объединяются с соседним атомом углерода с образованием 3-7-членного циклоалкила или кислородсодержащего неароматического гетероцикла;

R^2 представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкил, замещенный

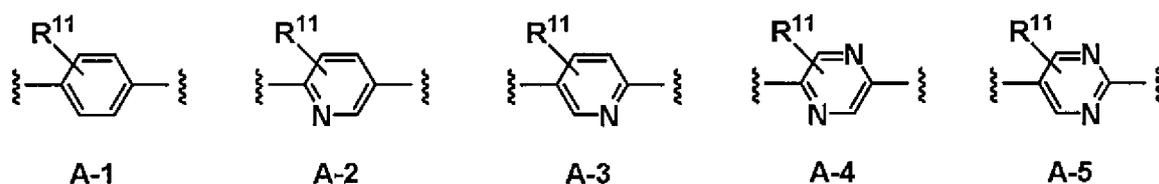
циклоалкилом, или алкоксиалкил;

R^3 представляет собой атом водорода, алкил или алкоксиалкил;

R^4 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила, или фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из тригалогеналкила, галогена, алкокси и циклоалкила;

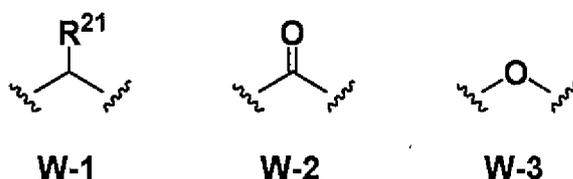
A представляет собой группу формулы A-1, A-2, A-3, A-4 или A-5:

[Хим. 7]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к положению 2 азабензимидазола в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к W в формуле [1], и R^{11} представляет собой группу, выбранную из атома водорода, галогена, алкила, алкокси и нитро; W представляет собой связь или группу формулы W-1, W-2 или W-3:

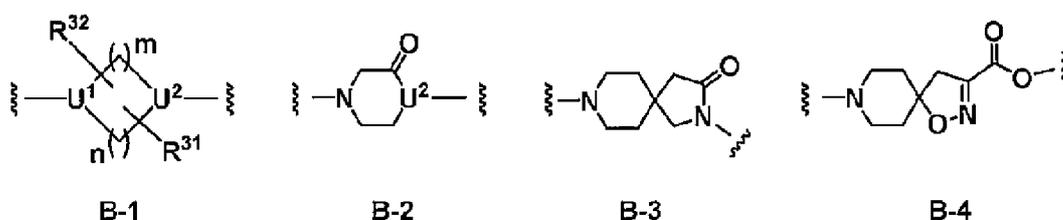
[Хим. 8]



где R^{21} представляет собой атом водорода или алкил;

B представляет собой группу формулы B-1, B-2, B-3 или B-4:

[Хим. 9]

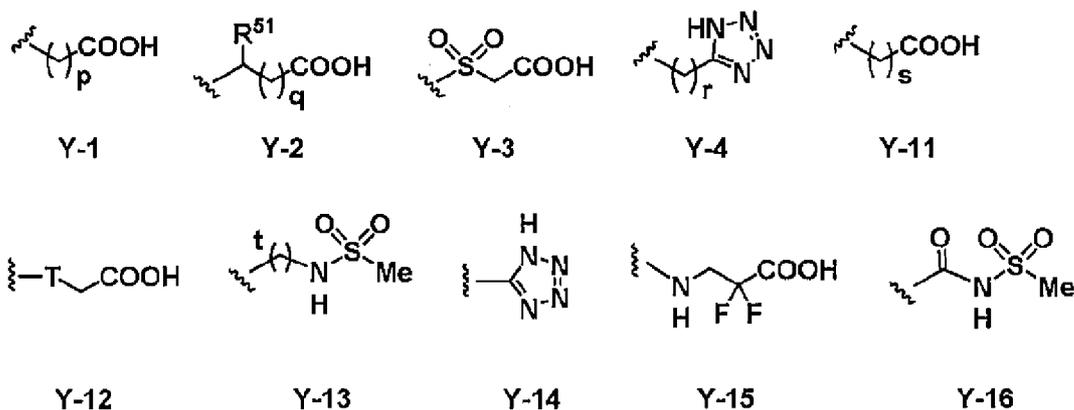


где связь с левой стороны каждой группы присоединена к W в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к Y в формуле [1], U^1 представляет собой атом азота или CR^{41} , U^2 представляет собой атом азота или CR^{42} , R^{41} и R^{42} каждый независимо

представляет собой атом водорода, алкил, галоген или гидроксильную группу, m и n каждый представляет собой 1, 2 или 3, и R^{31} и R^{32} каждый независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или алкоксиалкил, или R^{31} и R^{32} объединяются с соседним атомом углерода с образованием алкиленового мостика, при условии, что R^{31} и R^{32} замещены в любых замещаемых положениях, отличных от U^1 и U^2 ; и

Y представляет собой атом водорода или группу любой из формул от Y-1 до Y-4, от Y-11 до Y-16:

[Химия 10]



где R^{51} представляет собой алкил, p равно 1, 2 или 3, q равно 0, 1 или 2, r равно 1, 2 или 3, T представляет собой O , S , SO_2 или NR^{61} , где R^{61} представляет собой атом водорода или алкил, s равно 0, 1, 2 или 3, и t равно 0 или 1, при условии, что выбран один из следующих случаев (a)-(d):

(a) когда W представляет собой связь,

если V представляет собой B-1 или B-2 и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если V представляет собой B-1 или B-2 и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда U^1 представляет собой атом азота, и Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, и

если V представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода;

(b) когда W равно W-1,

если V представляет собой B-1, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4, и

если V представляет собой B-1, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16;

(c) когда W равно W-2,

если V представляет собой B-1 или B-2, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если В представляет собой В-1 или В-2, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14., Y-15 или Y-16, и

если В представляет собой В-3 или В-4, то Y представляет собой атом водорода; и
(d) когда W равно W-3,

если В представляет собой В-1, U^1 представляет собой CR^{41} , где R^{41} имеет значение, определенное выше, и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4.

(Пункт 10)

Терапевтический агент или профилактический агент по п. 9, где W представляет собой связь.

(Пункт 11)

Терапевтический агент или профилактический агент по п. 9 или 10, отличающийся тем, что

(1) В представляет собой В-1 или В-2, U^2 представляет собой атом азота и Y представляет собой Y-1, Y-2 или Y-3,

(2) В представляет собой В-1 или В-2, U^2 представляет собой CR^{42} , и Y представляет собой Y-11, Y-12 или Y-15, или

(3) В представляет собой В-4, и Y представляет собой атом водорода.

(Пункт 12)

Терапевтический агент или профилактический агент по п.11, где R^4 представляет собой пиридил, замещенный тригалогеналкилом, и группу, выбранную из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила.

(Пункт 13)

Терапевтический агент или профилактический агент по п. 12, где А представляет собой А-4.

(Пункт 14)

Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пунктов 9-13, отличающийся тем, что соединение азабензимидазола представляет собой любое из следующих (1)-(15):

(1) [4-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]уксусная кислота,

(2) 4-фтор-1-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(3) 1-(5-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(4) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклобутил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(5) { [1-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}уксусная кислота,

(6) 1-(4-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(7) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[(3-метокси-2,2-

диметилпропил)(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(8) 1-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(9) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(10) 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(11) [4-(4-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил]уксусная кислота,

(12) 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(13) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(14) 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота, и

(15) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению можно предложить новый терапевтический агент или профилактический агент для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта или ксеростомии, содержащий соединение азабензимидазола, представленное формулой [1], или его приемлемую соль, или его

сольват, в качестве активного ингредиента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[ФИГ. 1] На ФИГ. 1 показано количество фекалий мышей с моделью запора, которым вводят соединения примеров 1-4.

[ФИГ. 2] На ФИГ. 2 показано количество фекалий мышей с моделью запора, которым вводят соединения примеров 6 и 7.

[ФИГ. 3] На ФИГ. 3 показано количество фекалий мышей с моделью запора, которым вводят соединения примеров 8-11.

[ФИГ. 4] На ФИГ. 4 показано количество фекалий мышей с моделью запора, которым вводят соединения примеров 12-15.

[ФИГ. 5] На ФИГ. 5 показана сухая масса фекалий в случаях, показанных на ФИГ. 1.

[ФИГ. 6] На ФИГ. 6 показана сухая масса фекалий в случаях, показанных на ФИГ. 2.

[ФИГ. 7] На ФИГ. 7 показана сухая масса фекалий в случаях, показанных на ФИГ. 3.

[ФИГ. 8] На ФИГ. 8 показана сухая масса фекалий в случаях, показанных на ФИГ. 4.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Значение каждого термина, используемого в данном документе, описано ниже. Если не указано иное, каждый термин используется в том же значении при использовании отдельно или в сочетании с другими терминами.

«Галоген» относится к атому фтора, атому хлора, атому брома и атому йода.

Примеры «алкила» включают линейный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 8 атомов углерода, и более предпочтительно, от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры «алкила» включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, трет-пентил, 2-метилбутил, изопентил, неопентил, н-гексил, втор-гексил, 1-этилбутил, изогексил, неогексил, 1,1-диметилбутил, тексил, 2-этилбутил, 1,2,2-триметилпропил, 2,2-диметилбутил, н-гептил, изогептил, н-октил, и изооктил.

Примеры алкильных групп «алкоксиалкила» и «алкила, замещенного циклоалкилом» включают тот же самый «алкил», как описано выше.

«Тригалогеналкил» относится к группе, в которой указанный выше «алкил» замещен тремя описанными выше «галогенами». Конкретные примеры «тригалогеналкила» включают трифторметил, трихлорметил и трифторэтил.

«Алкокси» относится к группе, в которой указанный выше «алкил» связан с атомом кислорода. Примеры «алкокси» включают линейный или разветвленный алкокси, имеющий от 1 до 8 атомов углерода и, предпочтительно, от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры «алкокси» включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, н-гексилокси, н-гептилокси и н-октилокси.

Примеры алкоксигруппы «алкоксиалкила» включают тот же самый «алкокси», как описано выше.

Примеры «алкилена» включают алкилен, имеющий линейную или разветвленную двухвалентную углеводородную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры «алкилена» включают метилен, этилен и пропилен.

Примеры «циклоалкила» включают моно-, ди- и трициклические насыщенные углеводородные группы, содержащие от 3 до 10 атомов углерода. Предпочтительным является моноциклический циклоалкил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил.

Примеры циклоалкильной группы «алкила, замещенного циклоалкилом» включают тот же самый «циклоалкил», как описано выше.

Примеры «кислородсодержащей неароматической гетероциклической группы» включают 3-8-членную неароматическую гетероциклическую группу, более предпочтительно, 5-7-членную неароматическую гетероциклическую группу, содержащую атом кислорода в качестве образующего кольцо атом в дополнение к атомам углерода. Конкретные примеры «кислородсодержащей неароматической гетероциклической группы» включают оксоланил (1-оксоланил, 2-оксоланил), оксанил (1-оксанил, 2-оксанил, 3-оксанил) и оксепанил (1-оксепанил, 2-оксепанил, 3-оксепанил).

Далее описывается каждый символ в формуле [1].

В формуле [1], необязательно, каждый R^1 представляет собой атом водорода или алкил, или два R^1 объединяются с соседним атомом углерода с образованием 3-7-членного циклоалкила или кислородсодержащего неароматического гетероцикла.

«Алкил» для R^1 , предпочтительно, представляет собой метил, этил, н-пропил и н-бутил и, более предпочтительно, метил и этил.

«Циклоалкил» для R^1 , предпочтительно, представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил и, более предпочтительно, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

«Кислородсодержащая неароматическая гетероциклическая группа» для R^1 , предпочтительно, представляет собой 1-оксанил, 2-оксанил и 3-оксанил и, более предпочтительно, 3-оксанил.

В формуле [1], R^2 представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкил, замещенный циклоалкилом, или алкоксиалкил.

«Алкил» для R^2 , предпочтительно, представляет собой метил, этил, н-пропил, н-бутил и н-пентил, и более предпочтительно, метил, этил, н-пропил и н-бутил.

«Циклоалкил» для R^2 , предпочтительно, представляет собой циклопропил и циклобутил.

Циклоалкил в «алкиле, замещенном циклоалкилом» для R^2 , предпочтительно, представляет собой циклобутил и циклопентил, и более предпочтительно, циклобутил.

Алкил в «алкиле, замещенном циклоалкилом» для R^2 , предпочтительно, представляет собой метил и этил, и более предпочтительно, метил.

Алкокси в «алкоксиалкиле» для R^2 , предпочтительно, представляет собой метокси,

этокси, н-пропокси и изопропокси, и более предпочтительно, метокси и этокси.

Алкил в «алкоксиалкиле» для R^2 , предпочтительно, представляет собой метил, этил и пропил, и более предпочтительно, метил и этил.

В формуле [1], R^3 представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкил, замещенный циклоалкилом, или алкоксиалкил.

«Алкил» для R^3 , предпочтительно, представляет собой метил, этил и н-пропил, и более предпочтительно, метил и этил.

Алкокси в «алкоксиалкиле» для R^3 , предпочтительно, представляет собой метокси и этокси, и более предпочтительно, метокси.

В формуле [1], R^4 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила, или фенила, необязательно замещенного 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из тригалогеналкила, галогена, алкокси и циклоалкила.

«Алкил» в пиридиле, необязательно замещенном одним или двумя алкилами для R^4 , предпочтительно, представляет собой метил, этил и н-пропил.

«Тригалогеналкил» в пиридиле, необязательно замещенном одним или двумя алкилами для R^4 представляет собой трифторметил.

«Алкокси» в пиридиле, необязательно замещенном одним или двумя алкокси для R^4 , предпочтительно, представляет собой метокси, этокси, н-пропокси и н-бутокси и, более предпочтительно, этокси.

«Циклоалкил» в пиридиле, необязательно замещенном одним или двумя циклоалкилами для R^4 , предпочтительно, представляет собой циклопропил и циклобутил, и более предпочтительно, циклопропил.

«Тригалогеналкил» в фениле, необязательно замещенном 1-3 тригалогеналкилами для R^4 , предпочтительно, представляет собой трифторметил.

«Галоген» в фениле, необязательно замещенном 1-3 атомами галогена для R^4 , предпочтительно, представляет собой атом хлора, атом брома и атом фтора, и более предпочтительно, атом фтора.

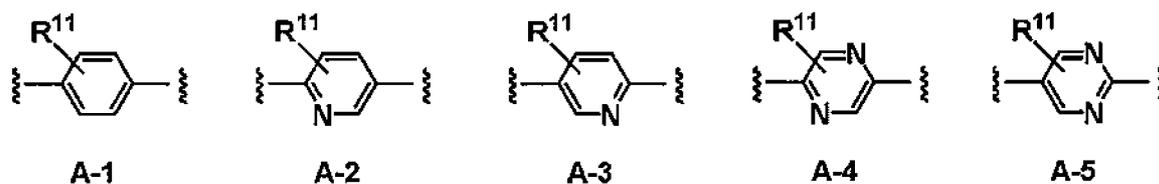
«Алкокси» в фениле, необязательно замещенном 1-3 алкоксигруппами, предпочтительно, для R^4 , представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и н-бутокси, и более предпочтительно, метокси и этокси.

«Циклоалкил», в фениле, необязательно замещенном R^4 , предпочтительно, представляет собой циклопропил и циклобутил, и более предпочтительно, циклопропил.

R^4 предпочтительно, представляет собой пиридил, замещенный тригалогеналкилом и одной группой, выбранной из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила, как описано выше.

В формуле [1], А представляет собой группу формулы А-1, А-2, А-3, А-4 или А-5.

[Хим. 11]



В формуле [1], R¹¹ представляет собой группу, выбранную из атома водорода, галогена, алкила, алкокси и нитро.

«Галоген» для R¹¹, предпочтительно, представляет собой атом хлора, атом брома и атом фтора и более предпочтительно, атом хлора и атом фтора.

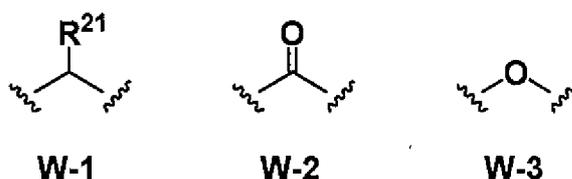
«Алкил» для R¹¹, предпочтительно, представляет собой метил, этил и н-пропил, и более предпочтительно, метил и этил.

«Алкокси» для R¹¹, предпочтительно, представляет собой метокси и этокси, и предпочтительно, метокси.

В формуле [1], А, предпочтительно, представляет собой А-4.

В формуле [1], W представляет собой связь или выбран из W-1, W-2 и W-3.

[Хим. 12]



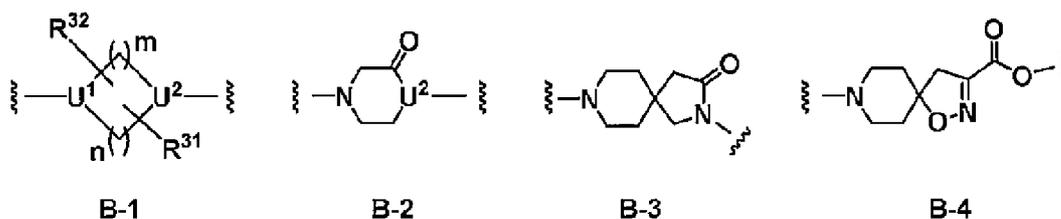
R²¹ в W-1 представляет собой группу, выбранную из атома водорода и алкила.

«Алкил» для R²¹, предпочтительно, представляет собой метил и этил, и более предпочтительно, метил.

W в формуле [1], предпочтительно, представляет собой связь.

В выбран из В-1, В-2, В-3 и В-4.

[Хим. 13]



где связь с левой стороны каждого из В-1 - В-4 присоединена к W в формуле [1], и

связь с правой стороны присоединена к Y в формуле [1].

U^1 представляет собой атом азота или CR^{41} , и U^2 представляет собой атом азота или CR^{42} .

Каждый из R^{41} и R^{42} независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или гидроксильную группу.

Каждый из m и n равен 1, 2 или 3.

Каждый из R^{31} и R^{32} независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или алкоксиалкил, или R^{31} и R^{32} могут объединяться с соседним атомом углерода с образованием алкиленового мостика.

R^{31} и R^{32} замещают в любых замещаемых положениях, отличных от U^1 и U^2 .

«Алкил» для R^{31} и R^{32} , предпочтительно, представляет собой метил и этил, и более предпочтительно, метил.

«Галоген» для R^{31} и R^{32} , предпочтительно, представляет собой атом фтора.

«Алкил» в «алкоксиалкиле» для R^{31} и R^{32} , предпочтительно, представляет собой метил, этил и n-пропил, и более предпочтительно, метил и этил.

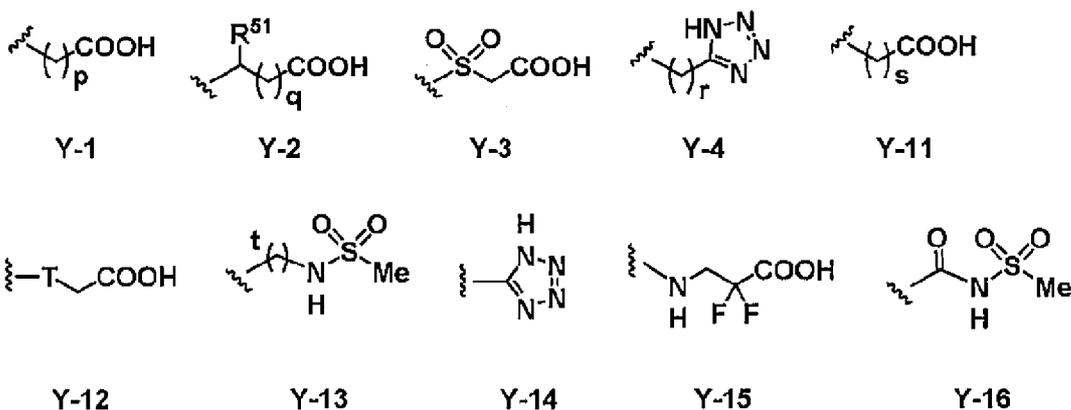
Алкокси в «алкоксиалкиле» для R^{31} и R^{32} , предпочтительно, представляет собой метокси и этокси, и более предпочтительно, метокси.

Алкиленовый мостик, образованный R^{31} и R^{32} , предпочтительно, представляет собой линейный алкиленовый мостик, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, и более предпочтительно, метиленовый мостик или этиленовый мостик.

В формуле [1], B, предпочтительно, представляет собой B-1, B-2 и B-4, более предпочтительно, B-1 и B-4, и еще более предпочтительно, B-1.

Y представляет собой атом водорода или выбран из Y-1 - Y-4 и Y-11 - Y-16.

[Хим. 14]



R^{51} представляет собой алкил; p равно 1, 2 или 3; q равно 0, 1 или 2; r равно 1, 2 или 3; T представляет собой O, S, SO_2 или NR^{61} , где R^{61} представляет собой атом водорода или алкил; s равно 0, 1, 2 или 3; и t равно 0 или 1.

«Алкил» для R^{51} и R^{61} , предпочтительно, представляет собой метил, этил и n-

пропил, и более предпочтительно, метил и этил.

В формуле [1], Y предпочтительно, представляет собой Y-1, Y-2, Y-3, Y-11, Y-12 и Y-15.

Что касается комбинации W, B и Y в формуле [1]:

(а) когда W представляет собой связь,

если B представляет собой B-1 или B-2 и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4, и предпочтительно, Y-1, Y-2 или Y-3,

если B представляет собой B-1 или B-2 и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда U^1 представляет собой атом азота, и Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, предпочтительно, Y-11, Y-12 или Y-15, и

если B представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода;

(b) когда W равно W-1,

если B представляет собой B-1, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4, и предпочтительно, Y-1, Y-2, или Y-3, и

если B представляет собой B-1, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15. или Y-16, предпочтительно, Y-11, Y-12 или Y-15;

(с) когда W равно W-2,

если B представляет собой B-1 или B-2, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4, и предпочтительно, Y-1, Y-2 или Y-3,

если B представляет собой B-1 или B-2, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, предпочтительно, Y-11, Y-12 или Y-15, и

если B представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода; и

(d) когда W равно W-3,

B представляет собой B-1,

U^1 представляет собой CR^{41} , где R^{41} имеет значение, определенное выше, и

U^2 представляет собой атом азота,

то Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4 и предпочтительно, Y-1, Y-2 или Y-

3.

Соединение по настоящему изобретению может быть получено из известного соединения или легко синтезируемого промежуточного соединения, например, в соответствии со следующим способом, примерами, описанными ниже, или известным способом. При получении соединения по настоящему изобретению, в случае, когда исходный материал имеет заместитель, влияющий на реакцию, реакцию обычно проводят после предварительной защиты исходного материала подходящей защитной группой известным способом. Защитная группа может быть удалена известным способом после

реакции.

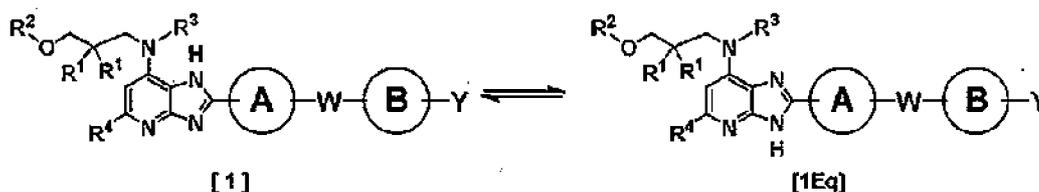
Соединение азабензимидазола по настоящему изобретению может быть использовано как таковое в фармацевтических препаратах, и может быть использовано в форме фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или сольвата соли, согласно известному способу. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, соли с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и метансульфоновая кислота, соли щелочных металлов, таких как литий, калий и натрий, соли щелочноземельных металлов, таких как магний и кальций, и соли с органическим основанием, такие как соли аммония. Эти соли могут быть образованы способами, хорошо известными в данной области техники.

Например, в случае, когда соединение по настоящему изобретению является гидрохлоридом, гидрохлорид может быть получен путем растворения соединения азабензимидазола по настоящему изобретению в растворе хлороводорода в спирте, растворе хлороводорода в этилацетате, растворе хлороводорода в 1,4-диоксане, растворе хлороводорода в циклопентилметиловом эфире или растворе хлороводорода в диэтиловом эфире.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь асимметричный углерод, и все соответствующие стереоизомеры и их смеси включены в настоящее изобретение. Стереоизомеры могут быть получены, например, с помощью оптического разделения из их рацемата согласно известному способу с использованием оптически активной кислоты (например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, 10-камфорсульфоновой и т.д.), используя ее основность, или с использованием заранее приготовленного оптически активного соединения в качестве исходного материала. Кроме того, стереоизомеры также могут быть получены оптическим разделением с использованием хиральной колонки или путем асимметричного синтеза.

Формула [1] настоящего изобретения не ограничена конкретным изомером, но включает все возможные изомеры и рацематы. Например, как показано ниже, также включены таутомеры [1Eq] и стереоизомеры.

[Хим. 15]



где символы такие, определены выше.

Ацетилхолин (ACh) представляет собой нейротрансмиттер, который высвобождается из концов парасимпатических нервов и двигательных нервов и передает нервные стимулы путем связывания с ацетилхолиновыми рецепторами (AChR). Ацетилхолиновые рецепторы приблизительно классифицируются как мускариновые рецепторы, сопряженные с G-белком, и никотиновые рецепторы типа ионного канала. Мускариновые рецепторы классифицируются на пять подтипов, M1 - M5. Сообщалось, что мускариновые рецепторы подтипа M3 (далее иногда называемые «рецепторами M3») в основном экспрессируются в мочевом пузыре, желудочно-кишечном тракте, зрачке, слюнной железе, слезной железе и т. д., а также вовлечены в сокращение мочевого пузыря, желудочно-кишечного тракта и зрачка, секрецию слюны и слез и т. д. (см. НЕПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ 4 и 5).

Что касается рецепторов, сопряженных с G-белком, было много сообщений о структуре аллостерического сайта, отличного от ортостерического сайта, с которым связывается эндогенный агонист, и этот аллостерический сайт в последние годы привлекает большое внимание (см. ПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 6). В зависимости от лиганда, который связывается с аллостерическим сайтом, структура рецептора изменяется, и сила связывания между эндогенным агонистом и рецептором увеличивается. Соответственно, зависимые от стимуляции эндогенным агонистом уровни сигнала могут быть усилены для рецептора. Используемый в настоящем документе лиганд, который повышает уровень сигнала рецептора благодаря эндогенному агонисту через связывание с аллостерическим сайтом, как описано выше, называется положительным аллостерическим модулятором (РАМ). То есть, положительный аллостерический модулятор означает лиганд, который связывается с аллостерическим сайтом, отличным от ортостерического сайта, с которым связывается эндогенный агонист, и усиливает сигнал агониста.

Также, что касается рецепторов M3, в последние годы сообщалось об аллостерическом сайте, отличном от ортостерического сайта, с которым связывается эндогенный агонист (ацетилхолин, мускариновый) (см. НЕПАТЕНТНЫЙ ДОКУМЕНТ 7). РАМ рецептора M3 (далее называемые «M3 РАМ»), считаются способными повышать уровни сигналов, зависящих от стимуляции эндогенным агонистом, для рецепторов M3. Таким образом, M3 РАМ могут повышать уровни сигналов M3 рецепторов в более физиологических условиях, и ожидается, что они будут терапевтически перспективным для лечения заболеваний с участием M3 рецепторов.

Как показано в экспериментальных примерах, описанных ниже, соединение по настоящему изобретению обладает активностью M3 РАМ и обладает эффектом улучшения функции желудочно-кишечного тракта и эффектом стимуляции слюноотделения. Здесь активность M3 РАМ означает эффект усиления функции рецептора M3 путем связывания с сайтом (аллостерическим сайтом), отличным от сайта связывания (ортостерического сайта) эндогенного активатора (ацетилхолина или

мускарина) в рецепторе М3.

Таким образом, соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве терапевтического агента или профилактического агента при функциональных нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта или ксеростомии.

Когда соединение по настоящему изобретению вводят в качестве лекарственного агента, соединение по настоящему изобретению вводят млекопитающему, включая человека, в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей соединение в количестве, например, от 0,001% до 99,5%, предпочтительно, от 0,1% до 90% в фармацевтически приемлемом нетоксичном и инертном носителе.

Заболевания, при которых можно применять соединение по настоящему изобретению, включают функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта включают функциональные нарушения со стороны пищевода, функциональные гастродуоденальные нарушения, функциональные нарушения со стороны кишечника, синдром функциональной абдоминальной боли, функциональные нарушения со стороны желчного пузыря/сфинктера Одди и функциональные нарушения со стороны прямой кишки. Например, функциональные нарушения со стороны пищевода включают функциональную изжогу, функциональные гастродуоденальные нарушения включают функциональную диспепсию, и функциональные нарушения со стороны кишечника включают синдром раздраженного кишечника (IBS), функциональные запоры и запоры, вызванные опиоидами.

Кроме того, заболевания, при которых можно применять соединение по настоящему изобретению, включают ксеростомию. Примеры ксеростомии включают ксеростомию, вызванную предопределенным заболеванием, старением, нарушением слюнных желез вследствие облучения, умственным утомлением или побочными эффектами во время введения лекарственного средства. Примеры предопределенного заболевания включают аутоиммунные заболевания, вирусные заболевания, диабет, анемию, гипернатриемию и почечные нарушения.

Соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве терапевтического агента при различных нарушениях, как описано выше, например, у млекопитающих, таких как люди, мыши, крысы, кролики, собаки, кошки, коровы, лошади, свиньи и обезьяны, как таковое или путем смешивания соединения по настоящему изобретению с фармакологически приемлемым носителем или подобным для получения фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,001% до 99,5%, и предпочтительно, от 0,1% до 90% соединения по настоящему изобретению.

Дозу в качестве фармацевтической предпочтительно, корректируют с учетом таких соображений, как возраст, вес, тип и тяжесть заболевания пациента, путь введения, тип соединения по настоящему изобретению, является ли оно солью или нет, и тип соли. В общем, эффективное количество соединения по настоящему изобретению для взрослых в случае перорального введения, предпочтительно, находится в диапазоне от 0,01 мг до 5

г/сутки/взрослого человека, предпочтительно, от 1 мг до 500 мг/сутки/взрослого человека. В некоторых случаях, может быть достаточно меньшего количества или может потребоваться большее количество. Обычно дозу можно вводить один раз в сутки или можно разделить и ввести несколько раз в сутки, или, в случае внутривенного введения, дозу можно вводить быстро или устойчиво в течение 24 часов.

Один или несколько атомов водорода, углерода и/или других атомов в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены его изотопом. Примеры таких изотопов включают ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I и ^{36}Cl , то есть водород, углерод, азот, кислород, фосфор, серу, фтор, йод и хлор. Соединение, замещенное таким изотопом, также применимо в качестве фармацевтического агента и включает все радиомеченные соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение описано более подробно со ссылкой на следующие эталонные примеры, примеры и экспериментальные примеры, но не ограничены ими.

В примерах используются следующие сокращения.

ТФК: трифторуксусная кислота

Pt-C: платина-углерод

Pd-C: палладий-углерод

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$: аддукт трис(добензилиденацетона)биспалладия и хлороформа

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: Трис(добензилиденацетон)биспалладий

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: Аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II)•дихлорметана

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: Ацетат палладия(II)

dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

RuPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропилбифенил

PPh_3 : трифенилфосфин

Woc: трет-бутоксикарбонил

Бн: бензил

Ts: 4-толуолсульфонил

SEM: 2-(триметилсилил)этоксиметил

DAST: (диэтиламино)трифторид серы

HATU: гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурония

DEAD: Диэтилазодикарбоксилат

DMF: диметилформамид

DMCO: диметилсульфоксид

ТГФ: тетрагидрофуран

DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин

ТЭА: Триэтиламин

DBU: 1,8-диазабисцикло[5.4.0]-7-ундецен

CDCl_3 : Дейтерированный хлороформ

DMCO-d6: дейтерированный диметилсульфоксид

ТСХ: тонкослойная хроматография

МС: масс-спектрометрия

ЖХМС: высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

ИЭР: ионизация электронным распылением

М: Молярная концентрация (моль/л)

МС проводят с использованием ЖХМС. В качестве способа ионизации используют ИЭР. Полученные значения масс-спектрометрии выражают как m/z.

Условия измерения для ЖХМС следующие.

Инструмент: Система ACQUITY UPLC MS/PDA (Waters)

Масс-спектрометр: датчик Waters 3100 MS

Датчик с фотодиодной матрицей: датчик ACQUITY PDA (длина волны УФ-определения: от 210 до 400 нм)

Колонка: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Температура колонки: 40°C

Растворитель;

A: 0,1% муравьиная кислота/H₂O (об./об.; то же самое ниже)

B: 0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил

¹H ЯМР спектр получают с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса JNM-ECS400 (JEOL RESONANCE Ltd.). Полученные пики показаны в виде значений химического сдвига δ (ч./млн.) (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, шс=широкий синглет, м=мультиплет, дд=двойной дублет, дт=двойной триплет).

В эксперименте с использованием микроволн используют Initiator 60 (производства Biotage), который может достигать температуры от 40 до 250°C и давления до 20 бар.

Соединения, описанные в настоящем документе, называют с использованием программного обеспечения для наименования ACD/NAME (зарегистрированная торговая марка, Advanced Chemistry Development Inc.) в соответствии с правилами IUPAC, или ChemBioDraw (версия 14.0, Cambridge Soft) или называют в соответствии с номенклатурой IUPAC.

В наименовании соединения, дескрипторы «r» и «s» (нижний регистр) относятся к стереохимии псевдоасимметричного атома углерода в соответствии с правилами IUPAC.

Эталонный пример 1: гидрохлорид 1-[1-(этоксиметил)циклопентил]-N-метилметанамина

[Стадия 1] Получение 1-(этоксиметил)циклопентан-1-карбонитрила

60% гидрид натрия (16,5 г) добавляют к раствору 1-(гидроксиметил)циклопентан-1-карбонитрила (43,1 г) в ДМФ (1150 мл) при перемешивании, при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляют этилийодид (64,4 г) при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре. После подтверждения потребления исходного материала на ТСХ, к

реакционной смеси добавляют воду и этилацетат, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, и сушат над безводным сульфатом натрия, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (48,0 г).

[Стадия 2] Получение трет-бутил{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}метилкарбамата

Алюмогидрид лития (11,4 г) суспендируют в ТГФ (800 мл) и раствор 1-(этоксиметил)циклопентан-1-карбонитрила (46,0 г), полученного на стадии 1, в ТГФ (200 мл) по каплям добавляют к смеси при перемешивании при охлаждении льдом. После завершения добавления, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают льдом и последовательно добавляют воду (11,4 мл), 15% водный раствор гидроксида натрия (11,4 мл) и воду (34,2 мл) по каплям в реакционную смесь. После завершения добавления, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, нерастворимые вещества отфильтровывают через целит и трижды промывают ТГФ (220 мл). Триэтиламин (46,0 мл) и ди-трет-бутилкарбонат (72,1 г) добавляют к полученному фильтрату при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и затем концентрируют при пониженном давлении. Осадок растворяют в ДМФ (600 мл), к раствору добавляют 60% гидрид натрия (14,4 г) при перемешивании при охлаждении льдом, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают льдом, и к реакционной смеси по каплям добавляют метилйодид (22,5 мл). После завершения добавления, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждают льдом, разбавляют водой, затем экстрагируют смесью этилацетат-гексан (1:2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия, затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (71,2 г).

[Стадия 3] Получение гидрохлорида 1-[1-(этоксиметил)циклопентил]-N-метилметанамина

Раствор трет-бутил{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}метилкарбамата (71,2 г), полученного на стадии 2, в этилацетате (52,5 мл) перемешивают при комнатной температуре и к смеси добавляют гидрохлорид (4 М в этилацетате, 328 мл), и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, выпавшее в осадок твердое вещество собирают фильтрованием, промывают гексаном и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (50,3 г).

Эталонный пример 2: гидрохлорид 1-[1-(метоксиметил)циклопентил]-N-

метилметанамина

[Стадия 1] Получение трет-бутил{[1-(гидроксиметил)циклопентил]метил}карбамата

Триэтиламин (60,2 мл) добавляют к раствору [1-(аминометил)циклопентил]метанола (50,7 г) в ТГФ (304 мл) при перемешивании при охлаждении льдом. Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (94,2 г) в ТГФ (101 мл) добавляют по каплям к смеси. После завершения добавления, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и этилацетатом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток разбавляют смесью этилацетат-гексан (1:9) (700 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Нерастворимые вещества собирают фильтрованием, промывают гексаном и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (49,2 г). Кроме того, растворитель удаляют из фильтрата при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (15,9 г).

[Стадия 2] Получение трет-бутил{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}метилкарбамата

Метилиодид (47 мл) добавляют к раствору трет-бутил{[1-(гидроксиметил)циклопентил]метил}карбамата (58 г), полученному на стадии 1, в ДМФ. (505 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Затем к смеси порциями добавляют 60% гидрид натрия (30 г) при перемешивании при охлаждении льдом. Смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 30 мин, затем температуру смеси повышают до комнатной температуры, и смесь перемешивают в течение ночи. К реакционной смеси по каплям добавляют воду (800 мл) при охлаждении льдом, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (68 г).

[Стадия 3] Получение гидрохлорида 1-[1-(метоксиметил)циклопентил]-N-метилметанамина

Указанное в заголовке соединение (52 г) получают, как описано в эталонном примере 1, стадия 3, с использованием трет-бутил{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}метилкарбамата, полученного на стадии 2, вместо трет-бутил{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}метилкарбамата.

Эталонный пример 3: 4-хлор-6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин

1,4-Диоксан (9,6 мл) и воду (2,4 мл) добавляют к [3-фтор-5-(трифторметил)фенил]бороновой кислоте (0,6 г), 4,6-дихлорпиридин-2-амину (0,45 г) и карбонату калия (1,2 г), и смесь дегазируют. Затем к смеси добавляют Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (118 мг) при комнатной температуре при перемешивании в атмосфере аргона, и смесь

перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и этилацетатом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г).

Эталонный пример 4: 4-хлор-6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-3-нитропиридин-2-амин

Концентрированную серную кислоту (2,5 мл) добавляют к 4-хлор-6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амину (0,5 г) при охлаждении льдом, и затем нитрат калия (165 мг) добавляют порциями к смеси. Смесь перемешивают в течение 15 минут при охлаждении льдом, и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, 4 М водный раствор гидроксида натрия (25 мл) добавляют к смеси, затем смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г).

Эталонный пример 5: 6-хлор-N⁴-(3-метокси-2,2-диметилпропил)-N⁴-метил-3-нитропиридин-2,4-диамин

Смесь 4,6-дихлор-3-нитропиридин-2-амин (6,3 г), гидрохлорида 3-метокси-N,2,2-триметилпропан-1-амин (6,6 г), DIPEA (16 мл) и 2-пропанола (100 мл) перемешивают при 60 °C в течение 1 часа. Смесь охлаждают до комнатной температуры, к смеси добавляют воду (50 мл), осадок собирают фильтрованием, промывают последовательно 2-пропанолом и водой и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (8,0 г).

Эталонный пример 6: 6'-циклопропил-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-5-нитро-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,6-диамин

Смесь 6-хлор-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-3-нитропиридин-2,4-диамина (2,5 г), 2-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридина (2,7 г), карбоната калия (3,0 г), 1,4-диоксана (29 мл) и воду (11 мл) дегазируют, и к смеси добавляют Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0,24 г) при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивают при 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и этилацетатом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г).

Эталонный пример 7: 2'-этокси-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N⁴-метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамин

Хлорид аммония (234 мг) и восстановленное железо (порошок, 244 мг) добавляют

к смеси 2'-этокси-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N⁴-метил-5-нитро-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,6-диамин (684 мг), 2-пропанол (7,5 мл) и воду (2,5 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 90°C в течение ночи. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют этилацетатом и водой, и нерастворимые вещества отфильтровывают через Целит. Фильтрат экстрагируют этилацетатом, органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (570 мг).

Эталонный пример 8: 6'-циклопропил-N⁴-{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}-N⁴-метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамин

Порошок цинка (3,9 г) добавляют к смеси 6'-циклопропил-N⁴-{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}-N⁴-метил-5-нитро-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,6-диамина (5,8 г), хлорида аммония (1,9 г), 2-пропанола (39 мл) и воды (20 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют этилацетатом, и нерастворимые вещества отфильтровывают через Целит, Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,3 г).

Эталонный пример 9: Этил-3-[(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата

Смесь 5-хлорпиразин-2-карбальдегида (350 мг), трет-бутил-(3R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (541 мг), DIPEA (1,28 мл) и ТГФ (4,9 мл) перемешивают при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и этилацетатом, и затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (755 мг).

[Стадия 2] Получение этил 3-[(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата

Трет-бутил-(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (816 мг) растворяют в этилацетате (5,3 мл), гидрохлорид (4 М в этилацетате, 5,3 мл) добавляют к раствору при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток смешивают с ацетонитрилом (5 мл). DIPEA (2,31 мл) и этил-3-бромпропаноат (0,442 мл) добавляют к смеси при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением

указанного в заголовке соединения (676 мг).

Эталонный пример 10: Этил-1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

Смесь 5-хлорпиразин-2-карбальдегида (0,49 г), этилпиперидин-4-карбоксилата (0,54 г), ДМСО (10 мл) и бикарбоната натрия (1,4 г) перемешивают при 70°C в течение 17 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем охлаждают льдом, разбавляют водой, 2 М хлористоводородной кислотой (6 мл) и этилацетатом, и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,79 г).

Эталонный пример 11: Этил 3-[4-(5-формилпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропаноат

Смесь этил 3-(пиперазин-1-ил)пропаноата (0,142 мл), 5-хлорпиразин-2-карбальдегида (100 мг), карбоната калия (485 мг) и ДМСО (3,5 мл) перемешивают при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (138 мг).

Справочный пример 12: Этил {[1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}ацетат

Смесь 5-хлорпиразин-2-карбальдегида (0,55 г), гидрохлорида этил [(пиперидин-4-ил)окси]ацетата (0,92 г), ТГФ (7,7 мл) и DIPEA (2,7 мл) перемешивают при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г).

Эталонный пример 13: 2'-циклопропил-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамин

Смесь 6-хлор-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-3-нитропиридин-2,4-диамина (1,0 г), 2-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридина (1,1 г), карбоната калия (1,2 г), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (95 мг), 1,4-диоксана (12 мл) и воды (4,5 мл) дегазируют и перемешивают при 90°C в атмосфере аргона в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и этилацетатом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и затем концентрируют при

пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-циклопропил-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-5-нитро-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,6-диамина. Это соединение смешивают с 2-пропанолом (9,7 мл), водой (2,9 мл), хлоридом аммония (0,47 г) и порошком цинка (0,95 г), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Нерастворимые вещества отфильтровывают через целит, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г).

Эталонный пример 14: Этил[4-(3-фтор-4-формилфенокси)пиперидин-1-ил]ацетат

[Стадия 1] Получение трет-бутил-4-(3-фтор-4-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата

PPh₃ (782 мг) добавляют к смеси трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (400 мг), 2-фтор-4-гидроксибензальдегида (175 мг) и ТГФ (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и DEAD (1,4 мл) добавляют к смеси при охлаждении льдом. Температуру смеси повышают до комнатной температуры, и смесь перемешивают. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, затем органический слой сушат над безводным сульфатом магния, растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (175 мг).

[Стадия 2] Получение этил[4-(3-фтор-4-формилфенокси)пиперидин-1-ил]ацетата

Гидрохлорид (4 М в этилацетате, 0,68 мл) добавляют к раствору трет-бутил 4-(3-фтор-4-формилфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (175 мг), полученному на стадии 1, в метаноле (1,4 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов, перемешивают при 40°C в течение 2 часов и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и затем сушат с получением гидрохлорида 2-фтор-4-[(пиперидин-4-ил)окси]бензальдегида. Это соединение смешивают с ацетонитрилом (2 мл), к смеси добавляют DIPEA (0,47 мл) и этилбромацетат (0,078 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (130 мг).

Эталонный пример 15: Этил[4-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетат

Смесь 6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N⁴-метилпиридин-2,3,4-триамина (50 мг), этил[4-(5-формилпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетата (35 мг), дитионита натрия (53 мг) и ДМФ (1 мл) перемешивают при 100°C в течение 4 часов. Затем к смеси добавляют дитионит натрия (21 мг), и смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь

охлаждают до комнатной температуры и затем разбавляют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, и полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением указанного в заголовке соединения (67 мг).

Эталонный пример 16: Этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

Смесь 2'-этокси-N⁴-{1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N⁴-метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамина (2,30 г), этил 1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (1,45 г), дитионита натрия (2,30 г) и ДМФ (26 мл) перемешивают при 110°C в течение 4,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,06 г).

Эталонный пример 17: Этил {1-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}ацетат

Смесь 2'-циклопропил-N⁴-{1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N⁴-метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамина (115 мг), этил {1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}ацетата (79 мг), дитионита натрия (112 мг) и ДМФ (2,6 мл) перемешивают при 100°C в течение 5 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом-гексаном. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (142 мг).

Эталонный пример 18: Этил-1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[3-метокси-2,2-диметилпропил](метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

Смесь 2'-этокси-N⁴-(3-метокси-2,2-диметилпропил)-N⁴-метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамина (50 мг), этил-1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (32 мг), дитионита натрия (51 мг) и ДМФ (1 мл) перемешивают при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (75 мг).

Эталонный пример 19: Этил-1-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

Смесь 6'-циклопропил-N⁴-{1-(этоксиметил)циклопентил]метил}-N⁴-метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамина (50 мг), этил 1-(5-формилпиразин-2-

ил)пиперидин-4-карбоксилата (30 мг), дитионита натрия (23 мг) и ДМФ (0,72 мл) перемешивают при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (76 мг).

Эталонный пример 20: Этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат

Смесь 2'-этокси-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N⁴-метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамина (50 мг), этил-1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (31 мг), дитионита натрия (48 мг) и ДМФ (1 мл) перемешивают при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (75 мг).

Эталонный пример 21: Этил 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропаноат

Смесь 6'-циклопропил-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамина (1,12 г), этил 3-[4-(5-формилпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропаноата (0,742 г), дитионита натрия (1,05 г) и ДМФ (24 мл) перемешивают при 110°C в течение 4 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем к смеси дополнительно добавляют дитионит натрия (1,05 г) и смесь перемешивают при 100°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Осадок очищают хроматографией на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г).

Эталонный пример 22: Этил [4-(4-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил]ацетат

Смесь 6'-циклопропил-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N⁴-метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамина (35,6 мг), этил[4-(3-фтор-4-формилфенокси)пиперидин-1-ил]ацетата (25,7 мг), дитионита натрия (34,5 мг) и ДМФ (0,79 мл) перемешивают при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (40,7 мг).

Эталонный пример 23: Этил-3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-

ил]пропаноат

Смесь 6'-циклопропил-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамина (38 мг), этил 3-[(2S)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропаноата (29 мг), дитионита натрия (36 мг) и ДМА (0,82 мл) перемешивают при 110°C в течение 11 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Органический слой концентрируют при пониженном давлении, затем остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (48 мг).

Эталонный пример 24: Этил-3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-}[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил](метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат

Смесь 6'-циклопропил-N⁴-{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}-N⁴-метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамина (1,5 г), этил 3-[(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата (1,1 г), дитионита натрия (1,1 г) и ДМФ (15 мл) перемешивают при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и этилацетатом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия, и затем растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г).

Эталонный пример 25: Этил 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил](метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат

Смесь 2'-циклопропил-N⁴-{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N⁴-метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамина (50 мг), этил 3-[(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата (36 мг), дитионита натрия (47 мг) и ДМФ (0,5 мл) перемешивают при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (76 мг).

Пример 1: [4-(5-{5-[3-Фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил](метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]уксусная кислота

1 М водного гидроксида натрия (0,134 мл) добавляют к раствору этил [4-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-}[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил](метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетата (67 мг) в этаноле (1 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и нейтрализуют 2 М хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают

водой и затем сушат, с получением указанного в заголовке соединения (60 мг).

Пример 2: 4-фтор-1-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение (67 мг) получают, как описано в примере 1, с использованием этил 4-фтор-1-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (77 мг) вместо этил [4-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетата.

Пример 3: 1-(5-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

1 М водного гидроксида натрия (0,30 мл) добавляют к раствору этил 1-(5-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (41 мг) в этаноле (1 мл), и смесь перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и нейтрализуют 1 М хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат с получением указанного в заголовке соединения (30 мг).

Пример 4: дигидрохлорид 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты

[Стадия 1] Получение 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты

Смесь этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (285 мг), этанола (8 мл) и 1 М водного гидроксида натрия (2,1 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем растворитель концентрируют при пониженном давлении, и остаток разбавляют водой и нейтрализуют 1 М хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат с получения указанного в заголовке соединения (245 мг).

[Стадия 2] Получение дигидрохлорида 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты

1-(5-{5-[2-Этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}](метил)амино)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-

ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (245 мг), полученную на стадии 1, разбавляют этилацетатом (8 мл), хлороводород (4М в этилацетате, 0,47 мл) добавляют к разбавлению при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток разбавляют диэтиловым эфиром и нерастворимые вещества собирают фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (244 мг).

Пример 5: {[1-(5-{5-[2-Циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}уксусная кислота

Моногидрат гидроксида лития (32,8 мг) добавляют к смеси этил {[1-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}ацетата (141 мг), ТГФ (0,78 мл), метанола (0,78 мл) и воду (0,78 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, и затем перемешивают в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении, и остаток разбавляют, добавляя к нему воду. Разбавление нейтрализуют, добавляя к нему 2 М хлористоводородную кислоту при перемешивании при комнатной температуре. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (133 мг).

Пример 6: 1-(4-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (15 мг) добавляют к смеси этил 1-(4-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилата (58 мг), ТГФ (0,81 мл), метанола (0,81 мл) и воды (0,81 мл), и смесь перемешивают в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем концентрируют при пониженном давлении и остаток разбавляют добавлением воды. Разбавление нейтрализуют добавлением к нему 2 М хлористоводородной кислоты при перемешивании при комнатной температуре. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и затем сушат, с получением указанного в заголовке соединения (53 мг).

Пример 7: 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[(3-метокси-2,2-диметилпропил)(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

1 М водного гидроксида натрия (0,56 мл) добавляют к раствору этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[(3-метокси-2,2-диметилпропил)(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (75 мг) в этаноле (1 мл) и смесь перемешивают при 50°C в течение 2 часов. Смесь охлаждают до

комнатной температуры, затем разбавляют водой и нейтрализуют 1 М хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат с получением указанного в заголовке соединения (62 мг).

Пример 8: 1-(5-{5-[6-Циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

Моногидрат гидроксида лития (23 мг) добавляют к смеси этил 1-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (76 мг), этанола (0,54 мл), ТГФ (0,54 мл) и воды (0,18 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток разбавляют водой и затем нейтрализуют, добавляя к нему 6 М хлористоводородную кислоту. Полученный осадок собирают фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

Пример 9: 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота

1 М водного гидроксида натрия (0,54 мл) добавляют к раствору этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилата (75 мг) в этаноле (1 мл), и смесь перемешивают при 50°C в течение 2 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и нейтрализуют 1 М хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат с получением указанного в заголовке соединения (63 мг).

Пример 10: 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота

Моногидрат гидроксида лития (0,285 г) добавляют к смеси этил 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил]}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропаноата (1,24 г), ТГФ (8,4 мл), метанола (8,4 мл) и воды (8,4 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой и нейтрализуют, добавляя к нему 2 М хлористоводородную кислоту (3,4 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения. (1,14 г).

Пример 11: [4-(4-{5-[6-Циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-

(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфеноксипиперидин-1-ил]уксусная кислота

2 М водного гидроксида натрия (0,134 мл) добавляют к раствору этил [4-(4-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфеноксипиперидин-1-ил]ацетата (39,5 мг) в этаноле (1,1 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляют водой и нейтрализуют 2 М хлористоводородной кислотой. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (35,6 мг).

Пример 12: 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота

Моногидрат гидроксида лития (21,8 мг) добавляют к смеси этил 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропаноата (96,7 мг), ТГФ (0,74 мл), метанола (0,74 мл) и воды (0,74 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, остаток разбавляют водой и затем нейтрализуют 2 М хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения. (76,3 мг).

Пример 13: Натрий 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат

[Стадия 1] Получение 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановой кислоты

4 М водный гидроксид натрия (3 мл) добавляют к смеси этил 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата (1,82 г), этанола (9 мл) и воды (9 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют водой и нейтрализуют 6 М хлористоводородной кислотой. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат, с получением указанного в заголовке соединения (1,73 г).

[Стадия 2] Получение натрий 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-

1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата

Метоксид натрия (0,5 М в метаноле, 3,32 мл) добавляют к смеси 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановой кислоты (1,20 г), полученной на стадии 1 и метанол (30 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток разбавляют диэтиловым эфиром (20 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. К разбавленному раствору добавляют гексан (20 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Нерастворимые вещества собирают фильтрованием, промывают диэтиловым эфиром-гексаном (1:1) и сушат с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г).

Пример 14: Натрий 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил] пропаноат

[Стадия 1] Получение 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота

1 М водного гидроксида натрия (0,50 мл) добавляют к раствору этил 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата (76 мг) в этаноле (1 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нейтрализуют добавлением к ней 2 М хлористоводородной кислоты и концентрируют при пониженном давлении, и затем остаток разбавляют водой. Полученный осадок собирают фильтрованием, промывают водой и затем сушат, с получением указанного в заголовке соединения (68 мг).

[Стадия 2] Получение натрий 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил] пропаноата

Метоксид натрия (0,5 М в метаноле, 0,19 мл) добавляют к смеси 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановой кислоты (68 мг), полученной на стадии 1, и метанола (1 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток разбавляют смесью диэтиловый эфир-гексан (1:1) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Нерастворимые вещества собирают фильтрованием, промывают смесью диэтиловый эфир-гексан (1:1) и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (63 мг).

Пример 15: Натрий 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил] пропаноат

[Стадия 1] Получение этил 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат

Смесь 6'-циклопропил-N⁴-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил]-N⁴-метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамина (50 мг), этил 3-[(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата (38 мг), дитионита натрия (39 мг) и ДМФ (0,5 мл) перемешивают при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем очищают колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (75 мг).

[Стадия 2] Получение 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановой кислоты

4 М водный гидроксид натрия (0,127 мл) добавляют к смеси этил 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноата (75 мг), полученной на стадии 1, ТГФ (0,5 мл) и воды (0,5 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и нейтрализуют добавлением 1 М хлористоводородной кислоты. Образовавшийся осадок собирают фильтрованием, промывают водой и сушат с получением указанного в заголовке соединения (66 мг).

[Стадия 3] Получение натрий 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил] пропаноата

Метоксид натрия (0,5 М в метаноле, 0,184 мл) добавляют к смеси 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановой кислоты (65 мг), полученной на стадии 2, и метанола (2 мл) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 минут, растворитель удаляют при пониженном давлении, и остаток разбавляют смесью диэтиловый эфир-гексан (1:1) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Нерастворимые вещества собирают фильтрованием, промывают смесью диэтиловый эфир-гексан (1:1) и затем сушат с получением указанного в заголовке соединения (65 мг).

Соединения из эталонных примеров и примеров дополнительно представлены ниже в таблицах с 1 по 10. В таблицах, PREx означает Эталонный пример №, где соединение было получено в соответствии со способом, описанным в указанном

эталонном примере, с использованием соответствующего исходного материала. Например, соединение следующего эталонного примера с обозначением PREx № 1 получают с использованием способа, описанного в эталонном примере 1. Кроме того, в таблицах химическое название относится к названию соединения, соответствующему номеру эталонного примера (REx) или примера (Ex), и данные относятся к инструментальным аналитическим данным соединения, таким как данные масс-спектрометрии (значения m/z), данные ^1H ЯМР (δ (ч./млн.) пиков) и данные элементного анализа (композиция (%)) С, Н и N).

[Таблица 1]

REx	PREx	Название соединения	Данные
1	1	1-[1-(гидрохлорид (этоксиметил)циклопентил]-N-метилметанамина	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 3,58 (дд, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,02 (т, 2H), 2,74 (т, 3H), 1,76-1,58 (м, 8H), 1,21 (т, 3H)
2	2	1-[1-(гидрохлорид (метоксиметил)циклопентил]-N-метилметанамина	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,42 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,75 (т, 3H), 2,17-2,12 (м, 2H), 1,75-1,56 (м, 6H).
3	3	4-Хлор-6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин	МС (ИЭР+) m/z 291,0 (M+H) ⁺
4	4	4-Хлор-6-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-3-нитропиридин-2-амин	МС (ИЭР+) m/z 235,9 (M+H) ⁺
5	5	6-Хлор- N^4 -(3-метокси-2,2-диметилпропил)- N^4 -метил-3-нитропиридин-2,4-диамин	МС (ИЭР+) m/z 303,6 (M+H) ⁺
6	6	6'-Циклопропил- N^4 -{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}- N^4 -метил-5-нитро-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 494,4 (M+H) ⁺

7	7	2'-Этокси-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N ⁴ -метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 440,2 (M+H) ⁺
---	---	---	--

[Таблица 2]

REx	PREx	Название соединения	Данные
8	8	6'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 464,3 (M+H) ⁺
9	9	Этил-3-[(3R)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат	МС (ИЭР+) m/z 307,1 (M+H) ⁺
10	10	Этил-1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 264,2 (M+H) ⁺
11	11	Этил 3-[4-(5-формилпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропаноат	МС (ИЭР+) m/z 293,5 (M+H) ⁺
12	12	Этил {[1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}ацетат	МС (ИЭР+) m/z 294,1 (M+H) ⁺
13	13	2'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N ⁴ -метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 464,8 (M+H) ⁺
14	14	Этил [4-(3-фтор-4-формилфеноксипиперидин-1-ил]ацетат	МС (ИЭР+) m/z 310,2 (M+H) ⁺

[Таблица 3]

REx	PREx	Название соединения	Данные
15	15	Этил-[4-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетат	МС (ИЭР+) m/z 671,3 (M+H) ⁺

16	16	Этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 683,9 (M+H) ⁺
17	17	Этил {1-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-ил}окси}ацетат	МС (ИЭР+) m/z 724,4 (M+H) ⁺
18	18	Этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[(3-метокси-2,2-диметилпропил)(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 671,9 (M+H) ⁺

[Таблица 4]

REx	PREx	Название соединения	Данные
19	19	Этил 1-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 708,0 (M+H) ⁺
20	20	Этил 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 697,9 (M+H) ⁺
21	21	Этил 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропаноат	МС (ИЭР+) m/z 736,6 (M+H) ⁺
22	22	Этил-[4-(4-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо [4,5-b]пиридин-2-ил}-3-	МС (ИЭР+) m/z 740,2 (M+H) ⁺

		фторфеноксипиперидин-1-ил]ацетат	
--	--	----------------------------------	--

[Таблица 5]

REx	PREx	Название соединения	Данные
23	23	Этил 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропаноат	МС (ИЭР+) m/z 780,5 (M+H) ⁺
24	24	Этил 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат	МС (ИЭР+) m/z 751,0 (M+H) ⁺
25	25	Этил 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропаноат	МС (ИЭР+) m/z 751,0 (M+H) ⁺
26	2	гидрохлорид 1-[1-(метоксиметил)циклогексил]-N-метилметанамина	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 9,16 (шс, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,94 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,62 -1,39 (м, 10H)

[Таблица 6]

REx	PREx	Название соединения	Данные
27	5	6-Хлор-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N ⁴ -метил-3-нитропиридин-2,4-диамин	МС (ИЭР+) m/z 315,5 (M+H) ⁺

28	5	6-Хлор-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-3-нитропиридин-2,4-диамин	МС (ИЭР+) m/z 329,1 (M+H) ⁺
29	5	6-Хлор-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N ⁴ -метил-3-нитропиридин-2,4-диамин	МС (ИЭР+) m/z 343,5 (M+H) ⁺
30	5	6-Хлор-N ⁴ -{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-3-нитропиридин-2,4-диамин	МС (ИЭР+) m/z 343,2 (M+H) ⁺
31	6	6-[3-Фтор-5-(трифторметил)фенил]-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N ⁴ -метил-3-нитропиридин-2,4-диамин	МС (ИЭР+) m/z 443,6 (M+H) ⁺
32	6	6'-этокси-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N ⁴ -метил-5-нитро-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 470,2 (M+H) ⁺
33	6	6'-этокси-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-5-нитро-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 484,1 (M+H) ⁺

[Таблица 7]

REx	PREx	Название соединения	Данные
34	6	2'-этокси-N ⁴ -(3-метокси-2,2-диметилпропил)-N ⁴ -метил-5-нитро-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 458,7 (M+H) ⁺
35	6	2'-этокси-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклобутил]метил}-N ⁴ -метил-5-нитро-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 470,2 (M+H) ⁺
36	6	2'-этокси-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-5-нитро-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,6-	МС (ИЭР+) m/z 484,7 (M+H) ⁺

		диамин	
37	6	6'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-5-нитро-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 480,6 (M+H) ⁺
38	6	6'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(этоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-5-нитро-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 494,3 (M+H) ⁺
39	6	2'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-5-нитро-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,6-диамин	МС (ИЭР+) m/z 480,6 (M+H) ⁺
40	8	2'-Этокси-N ⁴ -(3-метокси-2,2-диметилпропил) - N ⁴ -метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 428,4 (M+H) ⁺

[Таблица 8]

REx	PREx	Название соединения	Данные
41	8	2'-этокси-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 454,4 (M+H) ⁺
42	8	6'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 450,6 (M+H) ⁺
43	8	6'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклогексил]метил}-N ⁴ -метил-5'-(трифторметил)[2,3'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 464,5 (M+H) ⁺

44	8	2'-Циклопропил-N ⁴ -{[1-(метоксиметил)циклопентил]метил}-N ⁴ -метил-6'-(трифторметил)[2,4'-бипиридин]-4,5,6-триамин	МС (ИЭР+) m/z 450,6 (M+H) ⁺
45	11	Этил-1-(3-фтор-4-формилфенил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 280,6 (M+H) ⁺
46	12	Метил {[1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}ацетат	МС (ИЭР+) m/z 280,1 (M+H) ⁺
47	12	Этил-3-[(2S)-4-(5-формилпиразин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропаноат	МС (ИЭР+) m/z 337,2 (M+H) ⁺

[Таблица 9]

REx	PREx	Название соединения	Данные
48	11	Этил[4-(5-формилпиразин-2-ил)пиперазин-1-ил]ацетат	МС (ИЭР+) m/z 279,3 (M+H) ⁺
49	11	Этил-4-фтор-1-(5-формилпиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 282,1 (M+H) ⁺
50	15	Этил 4-фтор-1-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил})(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 674,8 (M+H) ⁺
51	17	Этил 1-(5-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил})(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}пиразин-2-ил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 883,9 (M+H) ⁺
52	17	Этил 1-(4-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил})(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилат	МС (ИЭР+) m/z 714,0 (M+H) ⁺

[Таблица 10]

Ex	Данные
1	МС (ИЭР+) m/z 643,8 (M+H) ⁺

2	МС (ИЭР+) m/z 646,7 (M+H) ⁺
3	МС (ИЭР+) m/z 655,8 (M+H) ⁺
4	МС (ИЭР+) m/z 655,9 (M+H) ⁺ Значение элементного анализа для C ₃₂ H ₃₉ Cl ₂ F ₃ N ₈ O ₄ +0,8H ₂ O Рассчитано (%) С: 51,80 Н: 5,52 N: 15,10 Найдено (%) С: 51,83 Н: 5,50 N: 14,90
5	МС (ИЭР+) m/z 695,9 (M+H) ⁺
6	МС (ИЭР+) m/z 685,9 (M+H) ⁺
7	МС (ИЭР+) m/z 643,9 (M+H) ⁺
8	МС (ИЭР+) m/z 679,4 (M+H) ⁺
9	МС (ИЭР+) m/z 669,9 (M+H) ⁺
10	МС (ИЭР+) m/z 708,9 (M+H) ⁺
11	МС (ИЭР+) m/z 712,1 (M+H) ⁺
12	МС (ИЭР+) m/z 752,8 (M+H) ⁺
13	МС (ИЭР+) m/z 722,9 (M+H) ⁺ Значение элементного анализа для C ₃₇ H ₄₅ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3H ₂ O Рассчитано (%) С: 55,70 Н: 6,44 N: 15,80 Найдено (%) С: 55,92 Н: 6,82 N: 15,53
14	МС (ИЭР+) m/z 723,0 (M+H) ⁺ Значение элементного анализа как C ₃₇ H ₄₅ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3H ₂ O Рассчитано (%) С: 55,70 Н: 6,44 N: 15,80 Найдено (%) С: 55,33 Н: 6,29 N: 15,65
15	МС (ИЭР+) m/z 709,0 (M+H) ⁺ Значение элементного анализа как C ₃₆ H ₄₃ F ₃ N ₉ NaO ₃ +3,9H ₂ O Рассчитано (%) С: 54,05 Н: 6,40 N: 15,76 Найдено (%) С: 53,95 Н: 6,15 N: 15,54

Примеры фармакологического тестирования (биологического тестирования) соединений, используемых в настоящем изобретении, описаны ниже.

Фармакологическую активность соединения каждого примера исследуют с помощью следующих тестов. В нижеследующем описании соединение из каждого примера иногда называют «тестируемым соединением».

<Экспериментальный пример 1: Оценка активности МЗ РАМ>

Клетки СНО-К1, в которые введен ген мускаринового рецептора МЗ человека (регистрационный номер GenBank: NM_000740.2), и стабильно экспрессируются рецепторы МЗ (далее иногда называемые «МЗR-экспрессирующими клетками»), субкультивируют в условиях 37°C, 5% CO₂ с использованием среды для выращивания. В

качестве питательной среды используют альфа-модифицированную минимальную питательную среду Игла (α -MEM, D8042, производство Sigma), содержащую инактивированную фетальную бычью сыворотку (кат. № 172012, производство Sigma), имеющую конечную концентрацию 10%, GlutaMAX (зарегистрированный товарный знак) (кат. № 35050, производство GIBCO) с конечной концентрацией 2 мМ, пенициллин с конечной концентрацией 20 ЕД/мл и 20 мкг/мл стрептомицина (смешанный раствор пенициллина-стрептомицина, каталожный № 26253-84, производства NACALAI TESQUE, INC.) и G418 (кат. № 16513-26, производства NACALAI TESQUE, INC.), имеющий конечную концентрацию 0,2 мг/мл.

За день до измерения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , клетки, экспрессирующие M3R, суспендируют в питательной среде и высевают в количестве 40000 клеток/лунку на 96-луночный планшет с черным прозрачным дном (кат. № 215006, производства Corvair Sciences). M3R-экспрессирующие клетки, посеянные на 96-луночный планшет, культивируют в течение ночи в условиях 37°C, 5% CO_2 .

Используя набор для измерения содержания кальция (Screen QuestFluo-8 Medium Removal Calcium Assay Kit, кат. № 36309, производитель ААТ Bioquest), измеряют концентрацию Ca^{2+} в M3R-экспрессирующих клетках в соответствии с прилагаемыми инструкциями. В день измерения, среду для роста удаляют, в 96-луночный планшет добавляют загрузочный буфер в количестве 100 мкл/лунку, клетки культивируют в условиях 37°C, 5% CO_2 в течение 30 минут, и затем планшет выдерживают при комнатной температуре в течение 30 минут. Таким образом, M3R-экспрессирующие клетки загружают кальциевым индикатором, возбуждаемым видимым светом (Fluoro-8 (зарегистрированная торговая марка), производства ААТ Bioquest). В качестве загрузочного буфера, используют буфер, содержащий индикатор кальция. В качестве буфера, используют сбалансированный солевой раствор Хэнкса (HBSS буфер) с pH 7,4, содержащий HEPES (кат. № 340-01371, производства DOJINDO LABORATORIES), имеющий конечную концентрацию 20 мМ, и пробенецид (165-15472, производства FUJIFILM Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) с конечной концентрацией 2,5 мМ. Сбалансированный солевой раствор Хэнкса готовят путем разведения 10 x HBSS (кат. № 14065-056, производства GIBCO) в 10 раз сверхчистой водой.

Затем 96-луночный планшет переносят в систему скрининга флуоресценции (FLIPRTETRA (зарегистрированная торговая марка), производства Molecular Devices) и измеряют интенсивность флуоресценции тестируемого соединения, зависящую от концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . При измерении интенсивности флуоресценции, длину волны возбуждения устанавливают от 470 до 495 нм, и длину волны флуоресценции устанавливают 515 до 575 нм.

В 96-луночный планшет добавляют носитель, содержащий тестируемое соединение, или только носитель, и измеряют интенсивность флуоресценции в течение 2 минут. В качестве носителя используют буфер HBSS. Тестируемое соединение растворяют в диметилсульфоксиде и затем добавляют к HBSS буферу. В это время,

конечную концентрацию диметилсульфоксида устанавливают равной 2,5%. Кроме того, конечную концентрацию тестируемого соединения варьируют в диапазоне от 0 до 30 мкМ. Затем добавляют ацетилхолин с EC_{20} (20% эффективная концентрация), что дает действие примерно 20% от максимальной активности, и интенсивность флуоресценции измеряют в течение 1 минуты. В это время EC_{20} находится в диапазоне примерно 10-30 нМ.

Интенсивность флуоресценции L_b , когда вместо тестируемого соединения добавляют только буфер HBSS, и добавляют ацетилхолин, имеющий конечную концентрацию 100 мкМ, определяют как 100%, и интенсивность флуоресценции L_a , когда добавляют только буфер HBSS вместо тестируемого соединения, в присутствии ацетилхолина с EC_{20} , определяют как 0%. Кроме того, интенсивность флуоресценции при добавлении тестируемого соединения обозначают L_c , и коэффициент усиления Gr (единица: %) интенсивности флуоресценции тестируемым соединением рассчитывают в соответствии со следующим уравнением (1). Активность МЗ-РАМ тестируемого соединения оценивают на основе коэффициента усиления Gr .

$$Gr = 100 \times (L_c - L_a) / (L_b - L_a) \quad (1)$$

На основе коэффициента усиления Gr при каждой концентрации тестируемого соединения, EC_{50} (50% эффективную концентрацию) для коэффициента усиления Gr оценивают по логистической формуле с использованием статистической программы (система SAS, SAS Institute Japan). Результаты этого теста показаны в таблице 11. Было определено, что чем ниже EC_{50} для коэффициента усиления Gr , тем выше активность МЗ РАМ.

[Таблица 11]

Пример	EC_{50} (нМ)
1	0,930
2	0,690
3	0,949
4	2,66
5	0,288
6	1,96
7	2.14
8	3.04
9	2,59
10	1,40
11	4,58
12	4,92
13	2.17

14	2.07
15	2,33

Как показано в таблице 11, было обнаружено, что все тестируемые соединения (соединения примеров 1-15) демонстрируют высокую активность МЗ РАМ.

Интенсивность флуоресценции не увеличивается, когда тестируемое соединение добавляют отдельно в отсутствие ацетилхолина. Из этого было обнаружено, что тестируемые соединения не проявляют активности агониста МЗ-рецептора.

Как описано выше, было подтверждено, что тестируемые соединения обладают активностью МЗ РАМ *in vitro*.

<Экспериментальный пример 2: Оценка тестируемых соединений в тесте Магнуса>

Самок крыс SD в возрасте от 9 до 15 недель (Japan SLC, Inc.) обескровливают до смерти путем ампутации сонной артерии под анестезией изофлураном. Затем подвздошную кишку удаляют у каждой крысы и разрезают на куски по 2 см, одновременно иссекая брыжейку и соединительную ткань, чтобы подготовить образец кишечника. В резервуаре Магнуса этот образец погружают и суспендируют в 20 мл раствора Кребса при 37°C (118 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 1,2 mM KH₂PO₄, 11 mM D-глюкозы, 20 mM NaHCO₃), аэрируют смесью газов 95% O₂ и 5% CO₂. Затем к образцу применяют нагрузку 1 г для стабилизации натяжения.

Один конец образца подключают к изотоническому датчику (IT-10, Medical Agent), и данные напряжения (силы сокращения) импортируют в персональный компьютер через Power Lab (зарегистрированная торговая марка) (A&D Instruments Limited). Карбахол (хлорид карбамилхолина, кат. № 036-09841, производства FUJIFILM Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) добавляют к раствору Кребса в резервуаре Магнуса таким образом, чтобы его конечная концентрация составляла 1000 нМ, и проверяют сжатие образца. В этот момент силу сжатия T_b образца определяют как 100%. Затем резервуар Магнуса трижды промывают раствором Кребса для вымывания карбахола и, наконец, резервуар Магнуса заполняют 20 мл раствора Кребса.

Затем, диметилсульфоксид (ДМСО, кат. № 13445-74 производства NACALAI TESQUE, INC.) добавляют к раствору Кребса в резервуаре Магнуса, затем к раствору Кребса в резервуаре Магнуса добавляют карбахол так, чтобы его концентрация составляла 50 нМ, и проверяют сжатие образца. В этот момент силу сжатия T_a образца определяют как 0%. Затем резервуар Магнуса трижды промывают раствором Кребса для вымывания карбахола и ДМСО, и, наконец, резервуар Магнуса наполняют 20 мл раствора Кребса. Затем к раствору Кребса в резервуаре Магнуса добавляют тестируемое соединение, растворенное в ДМСО, так, чтобы его конечная концентрация составляла 10 мкМ, затем к раствору Кребса в резервуаре Магнуса добавляют карбахол так, чтобы его конечная концентрация составляла 50 нМ, и проверяют сжатие образца.

Как описано выше, сила сжатия T_b образца при добавлении карбахола в конечной концентрации 1000 нМ определена как 100%, и сила сжатия T_a образца при добавлении карбахола в конечной концентрации 50 нМ, при условии что ДМСО был добавлен первым

вместо тестируемого соединения, определена как 0%. Сила сжатия образца при добавлении карбахола в конечной концентрации 50 нМ, при условии, что тестируемое соединение было добавлено первым в конечной концентрации 10 мкМ, обозначена T_c , и коэффициент усиления P (единица: %) силы сжатия под действием тестируемого соединения рассчитывают в соответствии со следующим уравнением (2). Увеличение силы сжатия под действием тестируемого соединения оценивают на основе коэффициента усиления P . Количество случаев в каждой группе добавления составляет от 3 до 7.

$$P = 100 \times (T_c - T_a) / (T_b - T_a) \quad (2)$$

[Таблица 12]

Пример	Коэффициент усиления (%)
1	30,39 ± 8,34
2	61,50 ± 8,00
3	57,33 ± 7,24
4	59,29 ± 7,17
5	33,52 ± 3,39
6	26,70 ± 5,04
7	25,76 ± 6,38
8	12,40 ± 5,31
9	36,86 ± 6,43
10	19,27 ± 5,52
11	30,05 ± 3,79
12	49,28 ± 11,01
13	17,71 ± 12,74
14	65,06 ± 14,97
15	79,35 ± 12,20

Результаты теста Магнуса показаны в таблице 12. В таблице 12, коэффициент усиления P показан как среднее значение ± стандартная ошибка. Все тестируемые соединения увеличивают коэффициент усиления P . Соответственно, было обнаружено, что тестируемые соединения эффективны для улучшения работы желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, каждое тестируемое соединение не проявляет агонистической активности в отношении рецепторов МЗ при использовании отдельно, но обладает действием сокращения подвздошной кишки в присутствии карбахола. Соответственно, тестируемые соединения, обладающие активностью МЗ РАМ, могут повышать уровни сигналов рецепторов МЗ в более физиологических условиях, и ожидается, что они будут терапевтически перспективными для заболеваний, связанных с рецепторами МЗ (особенно желудочно-кишечных заболеваний). Кроме того, тестируемые соединения

могут избежать холинергического побочного эффекта (холинергического криза), о котором сообщалось для существующих фармацевтических препаратов (например, бромида дистигмина), и, таким образом, соединения могут быть терапевтическими лекарственными средствами, имеющими более высокую безопасность.

<Экспериментальный пример 3: Оценка тестируемых соединений в модели запора на мышах>

Лоперамид, агонист μ -опиоидных рецепторов, подавляет сокращение кишечного тракта и вызывает задержку транспортной способности кишечника. По этой причине мыши, которым вводили лоперамид, известны как экспериментальная модель запора (далее иногда называемая «моделью запора у мышей») (*Acta gastroenterologica latinoamericana*, 1991, Vol. 21, No. 1, p. 3-9.) Таким образом, исследуют эффективность тестируемых соединений, проявляющих активность M3 PAM, на модели запора у мышей.

Самцов мышей ICR в возрасте 7 недель (Japan SLC, Inc.) выращивают и приучают в клетке из проволочной сетки шириной 20 см, глубиной 23 см и высотой 15 см в течение 1 недели или дольше от время прибытия мышей. Затем лоперамид (гидрохлорид лоперамида, кат. № 129-05721, производства FUJIFILM Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), вводят перорально в дозе 5 мг/кг. Через 20 минут после введения лоперамида, тестируемое соединение или носитель (0,5% раствор метилцеллюлозы) вводят перорально в количестве 10 мг/кг и подсчитывают количество фекалий через 6 ч. В это время, лоперамид растворяют в воде (дистиллированная вода Otsuka, производства Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), тестируемое соединение суспендируют в 0,5% растворе метилцеллюлозы, и объем введения был устанавливается на уровне 10 мл/кг. В группе, не получавшей лоперамид (нормальная группа), перорально вводят только воду в дозе 10 мл/кг. Количество клеток в каждой группе введения составляет 5-6.

Результаты для мышей с моделью запора показаны на ФИГ. 1 - ФИГ. 8. На ФИГ. 1 и ФИГ. 5 показаны результаты, когда вводят соединения из примеров 1-4, на ФИГ. 2 показаны результаты, когда вводят соединения из примеров 6 и 7, на ФИГ. 3 и ФИГ. 7 показаны результаты, когда вводят соединения из примеров 8-11, и на ФИГ. 4 и ФИГ. 8 показаны результаты, когда вводят соединения из примеров 12-15. Вертикальная ось на ФИГ. 1 - ФИГ. 4 указывает количество фекалий на мышь (единица: штуки), и вертикальная ось на ФИГ. 5 - ФИГ. 8 указывает общую массу фекалий на мышь после сушки (единица: мг). На каждой фигуре, «N» и «Vh» обозначают нормальную группу и группу носителя соответственно. Кроме того, цифры от 1 до 4 и от 6 до 15 на фигурах обозначают соединения примеров 1- 4 и с 6 по 15, соответственно. В дальнейшем, общую массу фекалий после сушки иногда обозначают как «сухая масса». В группе, в которой только лоперамид и носитель (группа носителя), количество фекалий и сухая масса уменьшается по сравнению с таковыми в группе, не получавшей лоперамид (нормальная группа), что подтверждает установление модели запора.

В каждой группе введения тестируемого соединения, количество фекалий и сухая масса увеличивается по сравнению с группой, получавшей носитель, и улучшает запор.

Кроме того, в каждой группе введения тестируемого соединения как количество фекалий, так и сухая масса увеличивается по сравнению с группой, получавшей носитель. Таким образом, подтверждено, что введение каждого тестируемого соединения не только вызывает выделение большого количества мелких фекалий и увеличивает только количество раз дефекаций, но также увеличивает количество выделяемых фекалий.

На основании приведенных выше результатов было обнаружено, что тестируемые соединения демонстрируют эффективность при синдроме раздраженного кишечника, функциональных запорах и запорах, вызванных опиоидами. Было визуально подтверждено, что никакой диареи не наблюдается в любой из нормальной группы, группы носителя и группы введения тестируемого соединения.

< Экспериментальный пример 4: Эксперимент по измерению количества слюны у мышей под наркозом >

Самцов мышей ICR в возрасте 8 недель (Japan SLC, Inc.) анестезируют уретаном (1650 мг/кг, внутривенное введение). Примерно через 1 час, тестируемое соединение или носитель (физиологический раствор, содержащий 10% ДМСО (OTSUKA NORMAL SALINE, производства Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)) вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг и сразу после этого в рот вводят один или два абсорбирующих ватных шарика (0,1-0,2 мг) (Roller Cotton (ватный шарик) SS, производства Nichiei Co., Ltd.). Разницу между массой абсорбирующих ватных шариков через 30 минут после введения и массой абсорбирующих ватных шариков до введения определяют как количество выделенной слюны. В этот момент, тестируемое соединение растворяют в ДМСО, и затем разбавляют в 10 раз физиологическим раствором. Объемы введения тестируемого соединения и носителя устанавливают равными 5 мл/кг каждый. Эксперимент проводят в трех частях. Число клеток в каждой группе введения составляет 3-4.

[Таблица 13]

	Пример	Количество выделенной слюны (мг)
Эксперимент №1	Носитель	1,23±0,80
	1	9,63±2,90
	2	9,73±3,61
	3	27,23±5,94
	4	77,35±16,66
	5	66,30±15,32
Эксперимент №2	Носитель	1,73±1,68
	6	11,37±2,87
	7	73,40±28,54
	8	49,13±11,95
	9	34,73±11,39

	10	329,83±49,36
Эксперимент №3	Носитель	0,63±0,33
	11	51,85±7,37
	12	131,75±28,63
	13	214,40±51,06
	14	142,70±23,51
	15	304,98±58,25

Результаты теста измерения выделенного количества слюны показаны в таблице 13. В таблице 13 количество выделенной слюны (единица: мг) показано как среднее значение ± стандартная ошибка. Соединения примеров 1-5 оценивают в эксперименте № 1, соединения примеров 6-10 оценивают в эксперименте № 2, и соединения примеров 11-15 оценивают в эксперименте № 3. В каждой группе введения тестируемого соединения, количество секретируемой слюны увеличивается по сравнению с группой носителя (получавшей только носитель). В группе носителя и каждой группе тестируемого соединения не наблюдается аспирации слюны в трахею. В этом тесте, пилокарпин (агонист мускаринового рецептора, аналогичный карбахолу) также демонстрирует действие, стимулирующее слюноотделение.

Как показано в экспериментальных примерах 1-4, описанных выше, соединение по настоящему изобретению проявляет активность МЗ РАМ, а также проявляет эффективность в модели *in vivo* и применимо в качестве терапевтического агента или профилактического агента для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта или ксеростомии.

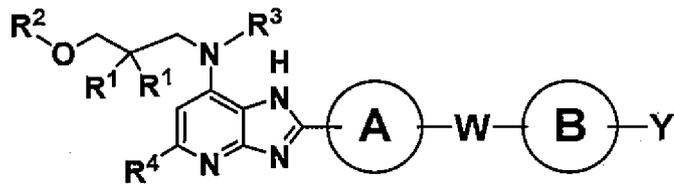
ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Настоящее изобретение может быть использовано для терапевтических агентов и профилактических агентов для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и ксеростомии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Терапевтический агент или профилактический агент для функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, содержащий соединение азабензимидазола, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента, где соединение азабензимидазола представляет собой соединение формулы [1]:

[Хим. 1]



[1]

где:

R^1 представляет собой атом водорода или алкил, или два R^1 объединяются с соседним атомом углерода с образованием 3-7-членного циклоалкила или кислородсодержащего неароматического гетероцикла;

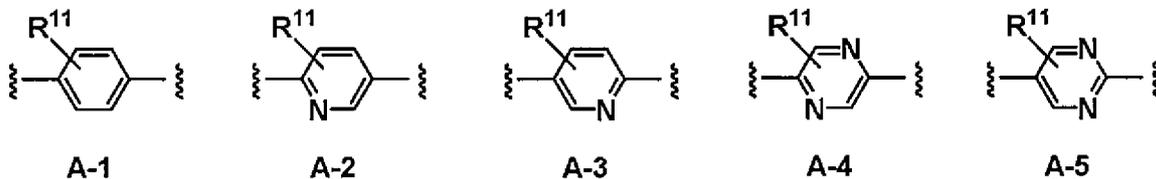
R^2 представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкил, замещенный циклоалкилом, или алкоксиалкил;

R^3 представляет собой атом водорода, алкил или алкоксиалкил;

R^4 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила, или фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из тригалогеналкила, галогена, алкокси и циклоалкила;

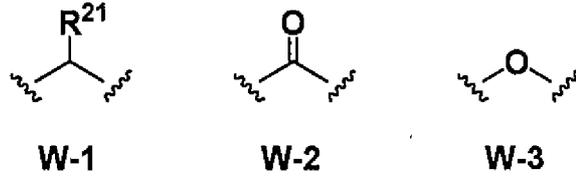
A представляет собой группу формулы A-1, A-2, A-3, A-4 или A-5:

[Хим. 2]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к положению 2 азабензимидазола в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к W в формуле [1], и R^{11} представляет собой группу, выбранную из атома водорода, галогена, алкила, алкокси и нитро; W представляет собой связь или группу формулы W-1, W-2 или W-3:

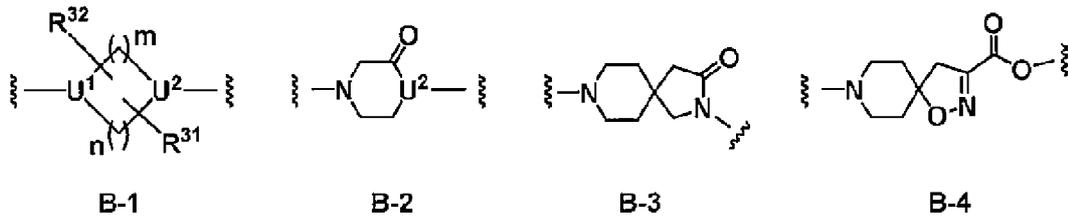
[Хим. 3]



где R^{21} представляет собой атом водорода или алкил;

В представляет собой группу формулы В-1, В-2, В-3 или В-4:

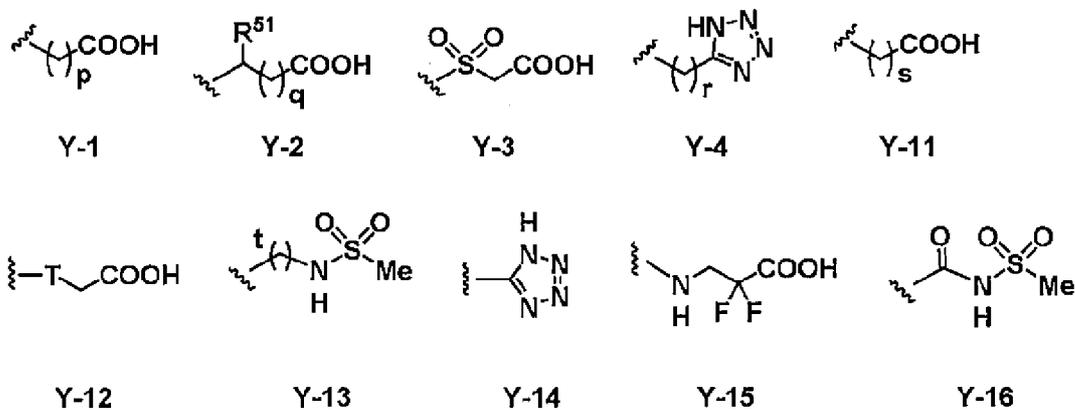
[Хим. 4]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к W в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к Y в формуле [1], U^1 представляет собой атом азота или CR^{41} , U^2 представляет собой атом азота или CR^{42} , R^{41} и R^{42} каждый независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или гидроксильную группу, m и n каждый представляет собой 1, 2 или 3, и R^{31} и R^{32} каждый независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или алкоксиалкил, или R^{31} и R^{32} объединяются с соседним атомом углерода с образованием алкиленового мостика, при условии, что R^{31} и R^{32} замещены в любых замещаемых положениях, отличных от U^1 и U^2 ; и

Y представляет собой атом водорода или группу любой из формул от Y-1 до Y-4, от Y-11 до Y-16:

[Хим. 5]



где R^{51} представляет собой алкил, p равно 1, 2 или 3, q равно 0, 1 или 2, r равно 1, 2

или 3, T представляет собой O, S, SO₂ или NR⁶¹, где R⁶¹ представляет собой атом водорода или алкил, s равно 0, 1, 2 или 3, и t равно 0 или 1, при условии, что выбран один из следующих случаев (a)-(d):

(a) когда W представляет собой связь,

если B представляет собой B-1 или B-2 и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если B представляет собой B-1 или B-2 и U² представляет собой CR⁴², где R⁴² имеет значение, определенное выше, тогда U¹ представляет собой атом азота, и Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, и

если B представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода;

(b) когда W равно W-1,

если B представляет собой B-1, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4, и

если B представляет собой B-1, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой CR⁴², где R⁴² имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16;

(c) когда W равно W-2,

если B представляет собой B-1 или B-2, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если B представляет собой B-1 или B-2, U¹ представляет собой атом азота и U² представляет собой CR⁴², где R⁴² имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, и

если B представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода; и

(d) когда W равно W-3,

если B представляет собой B-1, U¹ представляет собой CR⁴¹, где R⁴¹ имеет значение, определенное выше, и U² представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4.

2. Терапевтический агент или профилактический агент по п.1, отличающийся тем, что W представляет собой связь.

3. Терапевтический агент или профилактический агент по п.1 или 2, отличающийся тем, что

(1) B представляет собой B-1 или B-2, U² представляет собой атом азота и Y представляет собой Y-1, Y-2 или Y-3,

(2) B представляет собой B-1 или B-2, U² представляет собой CR⁴² и Y представляет собой Y-11, Y-12 или Y-15, или

(3) B представляет собой B-4, а Y представляет собой атом водорода.

4. Терапевтический агент или профилактический агент по п.3, отличающийся тем, что R⁴ представляет собой пиридил, замещенный тригалогеналкилом, и группу, выбранную из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила.

5. Терапевтический агент или профилактический агент по п.4, отличающийся тем, что А представляет собой А-4.

6. Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что соединение азабензимидазола представляет собой любое из следующих (1)-(15):

(1) [4-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил]уксусная кислота,

(2) 4-фтор-1-(5-{5-[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(3) 1-(5-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(4) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклобутил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(5) [[1-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-ил]окси]уксусная кислота,

(6) 1-(4-{5-[6-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(7) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[(3-метокси-2,2-диметилпропил)(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(8) 1-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(9) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(10) 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(11) [4-(4-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил}-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил]уксусная кислота,

(12) 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил} (метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-

ил} пиазирин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,



(этоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-Ь]пиридин-2-ил} пиазирин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота,



(метоксиметил)циклогексил]метил}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-Ь]пиридин-2-ил} пиазирин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота и



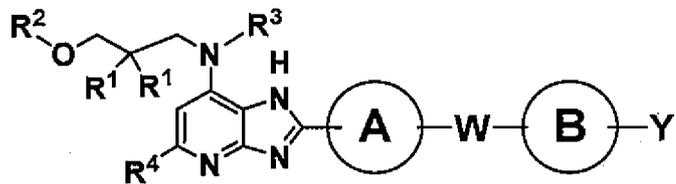
(метоксиметил)циклопентил]метил}(метил)амино]-1Н-имидазо[4,5-Ь]пиридин-2-ил} пиазирин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота.

7. Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что функциональное нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта представляет собой синдром раздраженного кишечника (IBS).

8. Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что функциональным желудочно-кишечным расстройством является функциональный запор.

9. А терапевтический агент или профилактический агент для ксеростомии, содержащий соединение азабензимидазола, или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват в качестве активного ингредиента, где соединение азабензимидазола представляет собой соединение формулы [1]:

[Хим. 6]



[1]

где:

R¹ представляет собой атом водорода или алкил, или два R¹ объединяются с соседним атомом углерода с образованием 3-7-членного циклоалкила или кислородсодержащего неароматического гетероцикла;

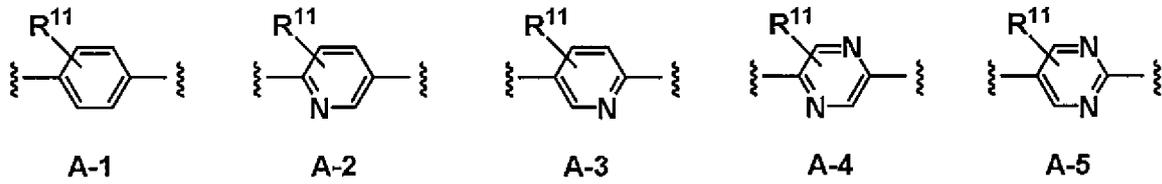
R² представляет собой атом водорода, алкил, циклоалкил, алкил, замещенный циклоалкилом, или алкоксиалкил;

R³ представляет собой атом водорода, алкил или алкоксиалкил;

R⁴ представляет собой пиридил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила, или фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из тригалогеналкила, галогена, алкокси и циклоалкил;

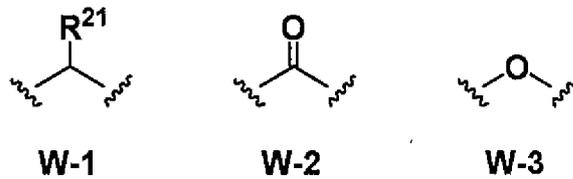
A представляет собой группу формулы A-1, A-2, A-3, A-4 или A-5:

[Хим. 7]



где связь с левой стороны каждой группы присоединена к положению 2 азабензимидазола в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к W в формуле [1], и R¹¹ представляет собой группу, выбранную из атома водорода, галогена, алкила, алкокси и нитро; W представляет собой связь или группу формулы W-1, W-2 или W-3:

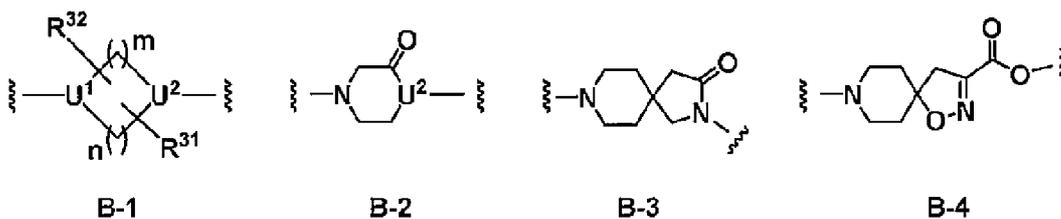
[Хим. 8]



где R²¹ представляет собой атом водорода или алкил;

B представляет собой группу формулы B-1, B-2, B-3 или B-4:

[Хим. 9]

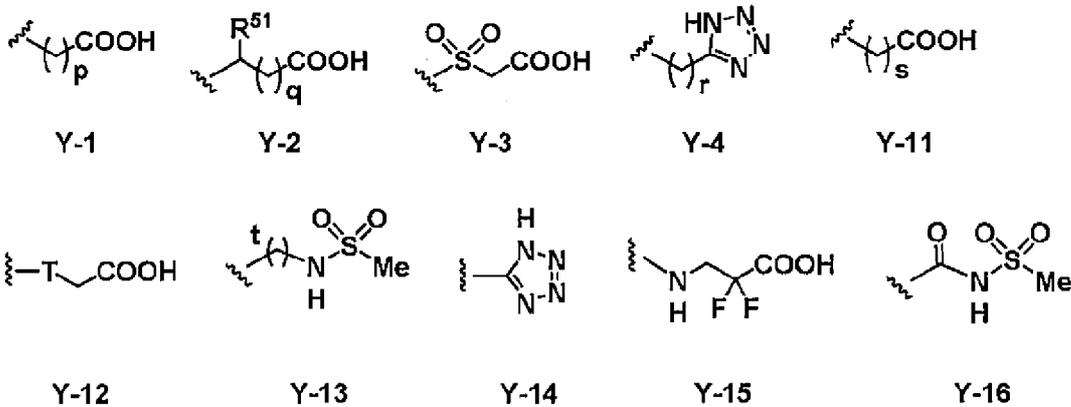


где связь с левой стороны каждой группы присоединена к W в формуле [1], связь с правой стороны присоединена к Y в формуле [1], U¹ представляет собой атом азота или CR⁴¹, U² представляет собой атом азота или CR⁴², R⁴¹ и R⁴² каждый независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или гидроксильную группу, m и n каждый представляет собой 1, 2 или 3, и R³¹ и R³² каждый независимо представляет собой атом водорода, алкил, галоген или алкоксиалкил, или R³¹ и R³² объединяются с соседним атомом углерода с образованием алкиленового мостика, при условии, что R³¹ и R³² замещены в любых замещаемых положениях, отличных от U¹ и U²; и

Y представляет собой атом водорода или группу любой из формул от Y-1 до Y-4,

от Y-11 до Y-16:

[Хим. 10]



где R^{51} представляет собой алкил, p равно 1, 2 или 3, q равно 0, 1 или 2, r равно 1, 2 или 3, T представляет собой O, S, SO_2 или NR^{61} , где R^{61} представляет собой атом водорода или алкил, s равно 0, 1, 2 или 3, и t равно 0 или 1, при условии, что выбран один из следующих случаев (a)-(d):

(a) когда W представляет собой связь,

если V представляет собой B-1 или B-2 и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если V представляет собой B-1 или B-2 и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда U^1 представляет собой атом азота, и Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, и

если V представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода;

(b) когда W равно W-1,

если V представляет собой B-1, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4, и

если V представляет собой B-1, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16;

(c) когда W равно W-2,

если V представляет собой B-1 или B-2, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой Y-1, Y-2, Y-3 или Y-4,

если V представляет собой B-1 или B-2, U^1 представляет собой атом азота и U^2 представляет собой CR^{42} , где R^{42} имеет значение, определенное выше, тогда Y представляет собой Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 или Y-16, и

если V представляет собой B-3 или B-4, то Y представляет собой атом водорода; и

(d) когда W равно W-3,

если V представляет собой B-1, U^1 представляет собой CR^{41} , где R^{41} имеет

значение, определенное выше, и U^2 представляет собой атом азота, тогда Y представляет собой $Y-1$, $Y-2$, $Y-3$ или $Y-4$.

10. Терапевтический агент или профилактический агент по п.9, отличающийся тем, что W представляет собой связь.

11. Терапевтический агент или профилактический агент по п.9 или 10, отличающийся тем, что

(1) B представляет собой $B-1$ или $B-2$, U^2 представляет собой атом азота и Y представляет собой $Y-1$, $Y-2$ или $Y-3$,

(2) B представляет собой $B-1$ или $B-2$, U^2 представляет собой CR^{42} и Y представляет собой $Y-11$, $Y-12$ или $Y-15$, или

(3) B представляет собой $B-4$, и Y представляет собой атом водорода.

12. Терапевтический агент или профилактический агент по п.11, отличающийся тем, что R^4 представляет собой пиридил, замещенный тригалогеналкилом, и группу, выбранную из группы, состоящей из алкила, тригалогеналкила, алкокси, циано и циклоалкила.

13. Терапевтический агент или профилактический агент по п.12, отличающийся тем, что A представляет собой $A-4$.

14. Терапевтический агент или профилактический агент по любому из пп.9-13, отличающийся тем, что соединение азабензимидазола представляет собой любое из следующих (1)-(15):

(1) $[4-(5-\{5-[3\text{-фтор-5-(трифторметил)фенил}]-7-\{[1-(\text{метоксиметил})\text{циклобутил}]\text{метил}\}(\text{метил)амино}\}-1\text{H-имидазо}[4,5-b]\text{пиридин-2-ил}\}\text{пиазин-2-ил})\text{пиперазин-1-ил}]\text{уксусная кислота}$,

(2) $4\text{-фтор-1-(5-\{5-[3\text{-фтор-5-(трифторметил)фенил}]-7-\{[1-(\text{метоксиметил})\text{циклобутил}]\text{метил}\}(\text{метил)амино}\}-1\text{H-имидазо}[4,5-b]\text{пиридин-2-ил}\}\text{пиазин-2-ил})\text{пиперидин-4-карбоновая кислота}$,

(3) $1-(5-\{5-[6\text{-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}]-7-\{[1-(\text{метоксиметил})\text{циклобутил}]\text{метил}\}(\text{метил)амино}\}-1\text{H-имидазо}[4,5-b]\text{пиридин-2-ил}\}\text{пиазин-2-ил})\text{пиперидин-4-карбоновая кислота}$,

(4) $1-(5-\{5-[2\text{-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил}]-7-\{[1-(\text{метоксиметил})\text{циклобутил}]\text{метил}\}(\text{метил)амино}\}-1\text{H-имидазо}[4,5-b]\text{пиридин-2-ил}\}\text{пиазин-2-ил})\text{пиперидин-4-карбоновая кислота}$,

(5) $\{[1-(5-\{5-[2\text{-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил}]-7-\{[1-(\text{метоксиметил})\text{циклопентил}]\text{метил}\}(\text{метил)амино}\}-1\text{H-имидазо}[4,5-b]\text{пиридин-2-ил}\}\text{пиазин-2-ил})\text{пиперидин-4-ил}\}\text{окси}\}\text{уксусная кислота}$,

(6) $1-(4-\{5-[6\text{-этокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил}]-7-\{[1-(\text{метоксиметил})\text{циклопентил}]\text{метил}\}(\text{метил)амино}\}-1\text{H-имидазо}[4,5-b]\text{пиридин-2-ил}\}-3\text{-фторфенил})\text{пиперидин-4-карбоновая кислота}$,

(7) $1-(5-\{5-[2\text{-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил}]-7-\{(3\text{-метокси-2,2-диметилпропил})(\text{метил)амино}\}-1\text{H-имидазо}[4,5-b]\text{пиридин-2-ил}\}\text{пиазин-2-ил})\text{пиперидин-}$

4-карбоновая кислота,

(8) 1-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(9) 1-(5-{5-[2-этокси-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперидин-4-карбоновая кислота,

(10) 3-[4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,

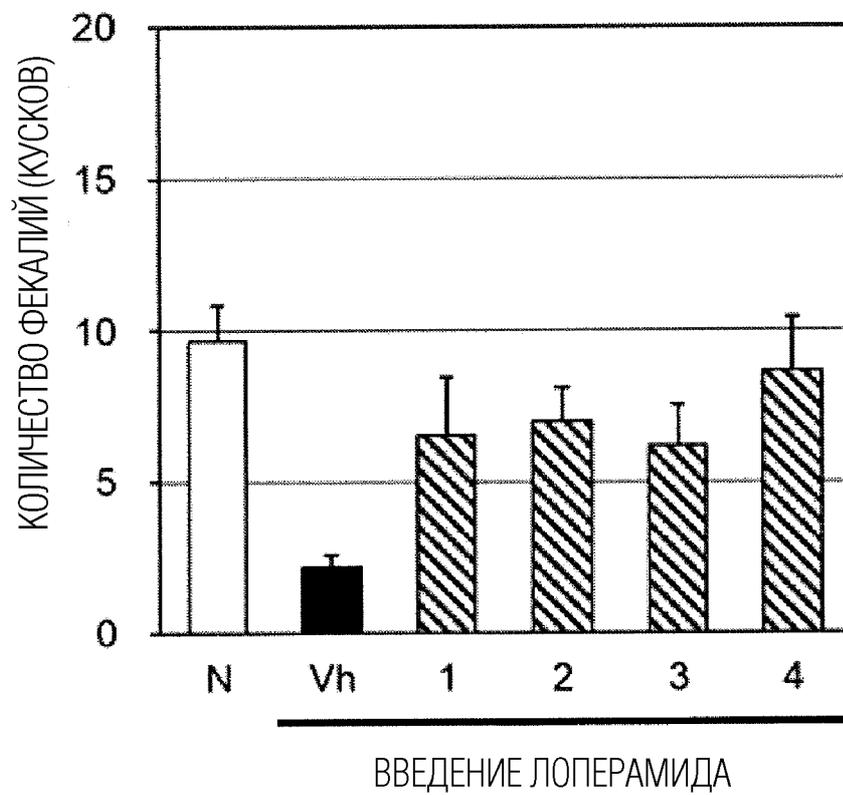
(11) [4-(4-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил}-3-фторфенокси)пиперидин-1-ил]уксусная кислота,

(12) 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил]пропановая кислота,

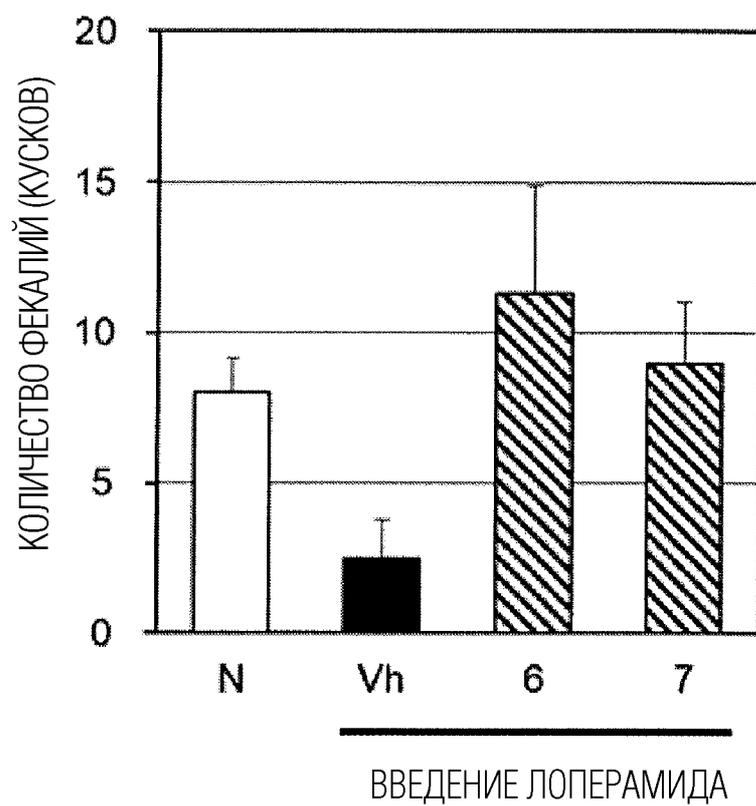
(13) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(этоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота,

(14) 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-циклопропил-6-(трифторметил)пиридин-4-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклогексил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота и

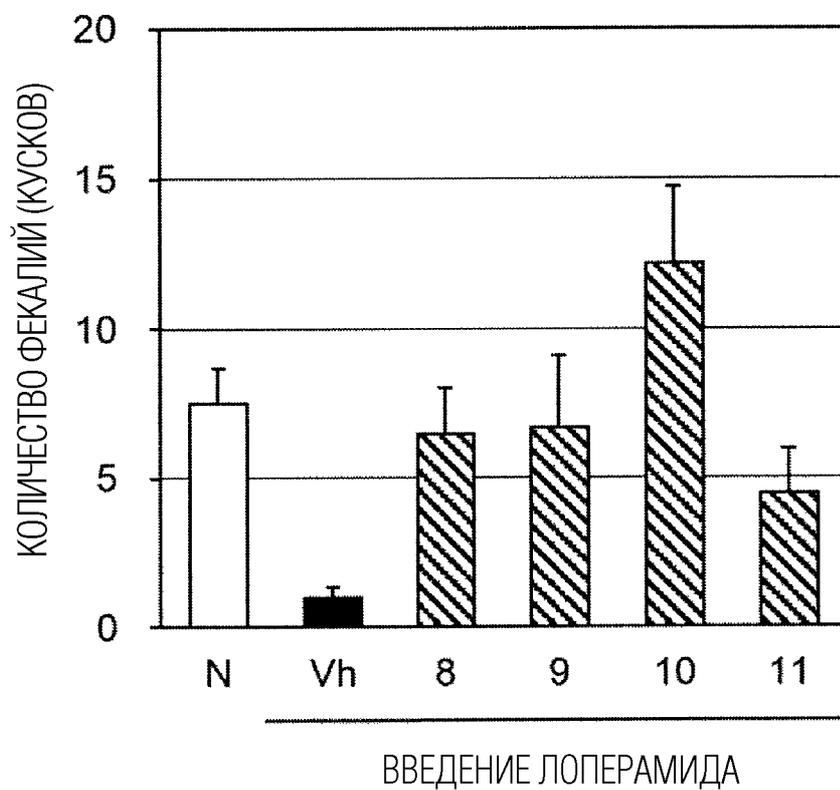
(15) 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-циклопропил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-7-[[1-(метоксиметил)циклопентил]метил]}(метил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил} пиазин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил]пропановая кислота.



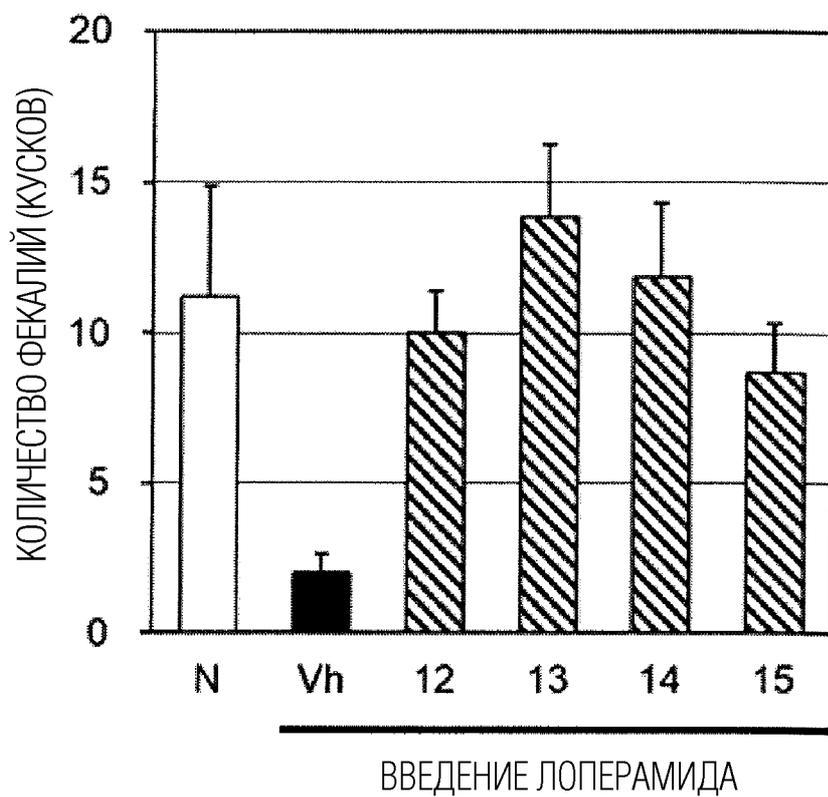
ФИГ. 1



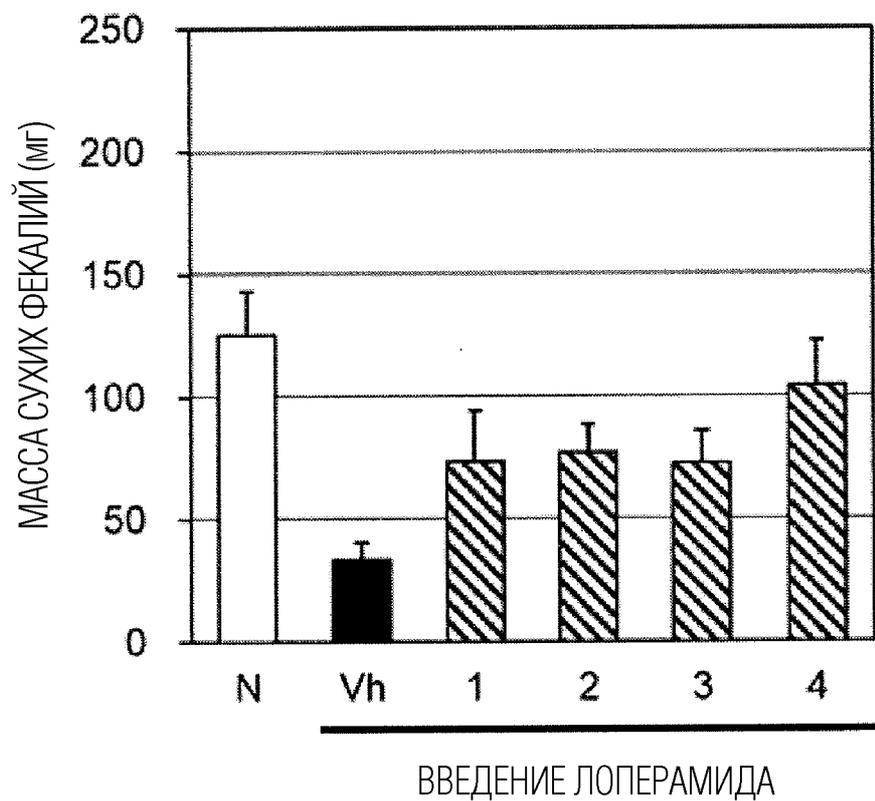
ФИГ. 2



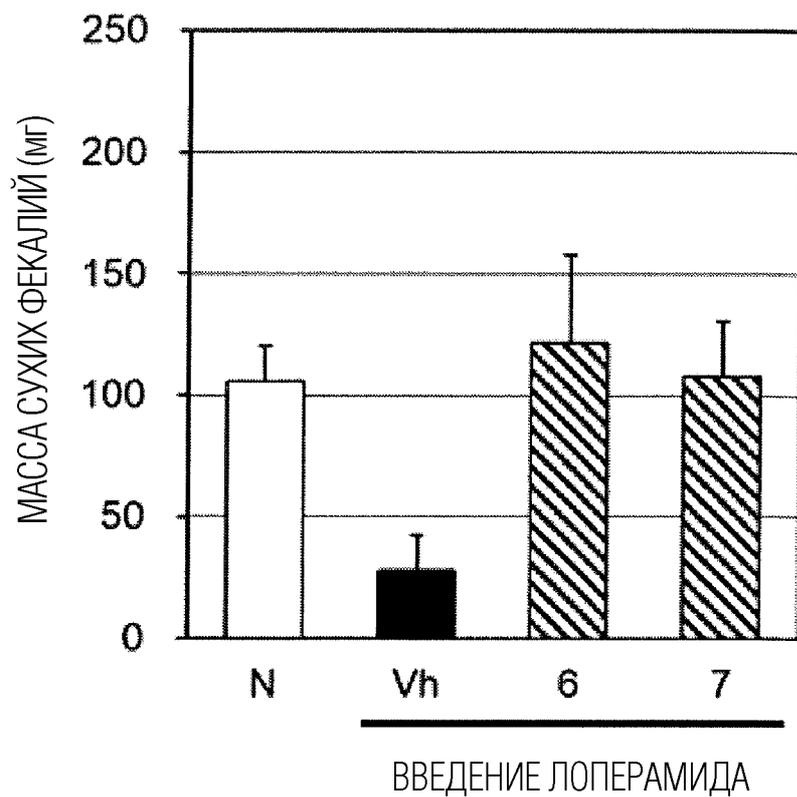
ФИГ. 3



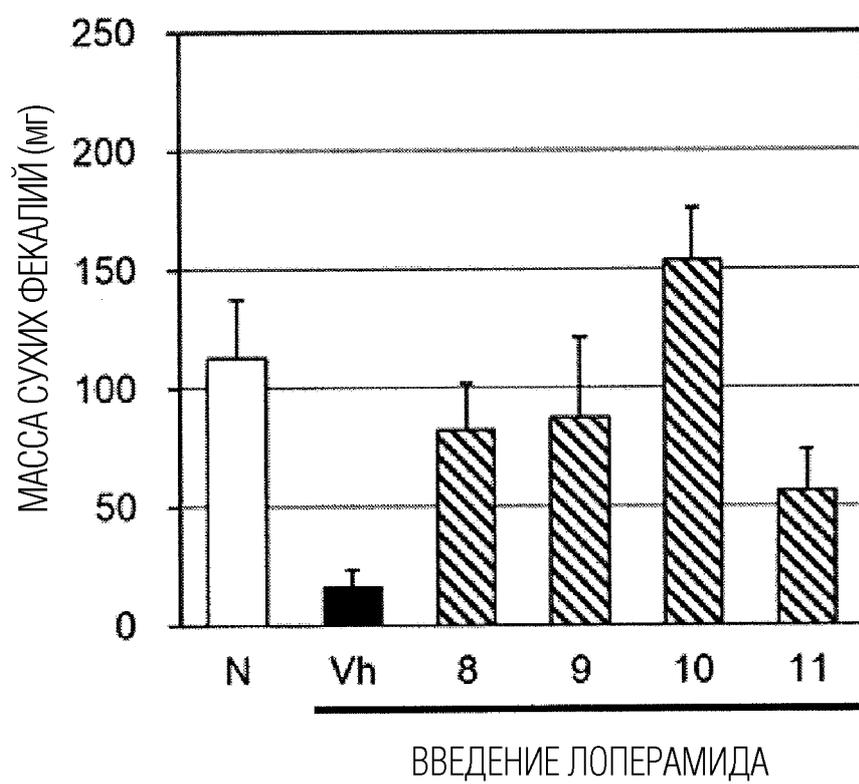
ФИГ. 4



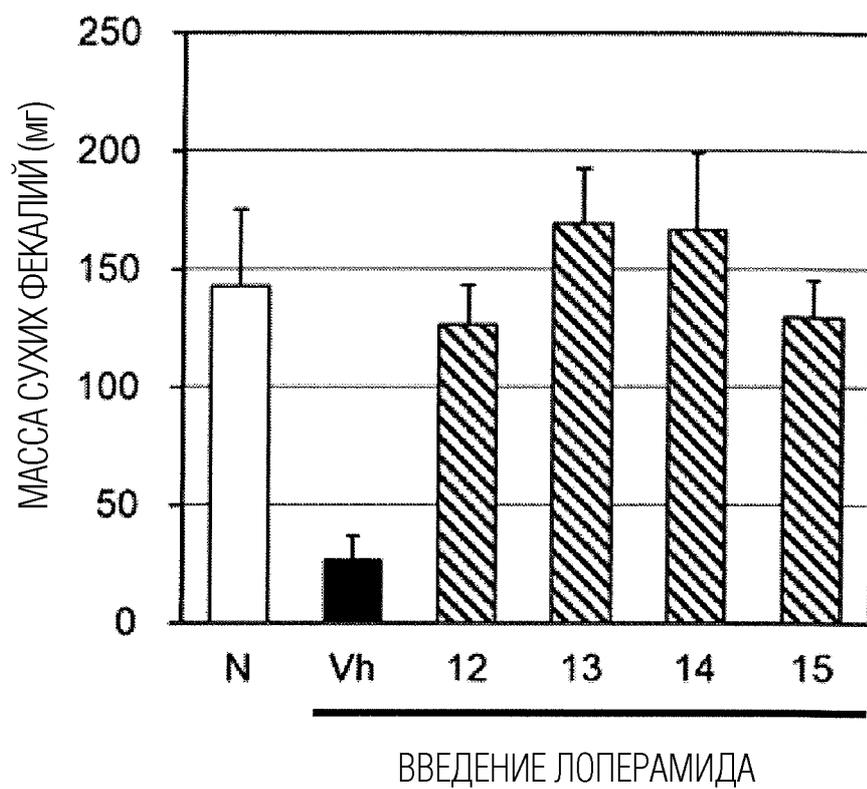
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8