



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121651** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)

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

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 07433**
(22) Дата подання заявки: **10.12.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.07.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/914,128, 62/040,750**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10.12.2013, 22.08.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.08.2016, Бюл.№ 16**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.07.2020, Бюл.№ 13**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2014/069469, 10.12.2014**

(72) Винахідник(и):
Кейн Джон Л. мол. (US),
Метьюз Глорія (US),
Метз Маркус (US),
Кот Майкл (US),
Лю Цзіньюй (US),
Сколт Ендрю (US)
(73) Власник(и):
ДЖЕНЗАИМ КОРПОРЕЙШН,
500 Kendall Street, Cambridge,
Massachusetts 02142, United States of
America (US)
(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 0 186 190 A2, 02.07.1986
EP 0 132 606 A1, 13.02.1985
WO 02/092575 A1, 21.11.2002
WO 99/01454 A1, 14.01.1999
CASSIA S. MIZUNO ET AL, "Design,
Synthesis, and Docking Studies of Novel
Benzimidazoles for the Treatment of Metabolic
Syndrome", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, (20100211), vol. 53, no. 3,
doi:10.1021/jm901272d, ISSN 0022-2623,
pages 1076 - 1085, XP055165928 [X] 1-
3,6,8,11,12,17,18,20,21,24-31,48 * page 1077;
figure 1; compound 3 *
US 2008/242695 A1, 02.10.2008
US 2012/184535 A1, 19.07.2012

UA 121651 C2

(54) ІНГІБІТОРИ ТРОПОМІОЗИН-ЗАЛЕЖНИХ КІНАЗ (ТРК)

(57) Реферат:

Інгібітори тропоміозин-залежних кіназ (Trk-інгібітори) є сполуками-малими молекулами, придатними у лікуванні захворювання. Trk-інгібітори можна застосовувати як фармацевтичні засоби та у фармацевтичних композиціях. Trk-інгібітори придатні у лікуванні запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині та/або раку та особливо придатні у лікуванні остеоартриту (ОА), болю та болю, пов'язаного з ОА. Trk-інгібітори також придатні для інгібування тропоміозин-залежної кінази А (TrkA), тропоміозин-залежної кінази В (TrkB), тропоміозин-залежної кінази С (TrkC) та/або c-FMS (клітинного рецептора для колонієстимулюючого фактора-1 (CSF-1)).

Даний винахід стосується інгібіторів тропоміозин-залежних кіназ ("Trk-інгібіторів"). Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять Trk-інгібітори, та застосування Trk-інгібіторів та фармацевтичних композицій, що містять Trk-інгібітори, для лікування захворювання. Крім того, даний винахід стосується застосування Trk-інгібіторів для лікування запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині та раку. Trk-інгібітори за даним винаходом можна застосовувати для лікування остеоартриту (ОА), для лікування болю, для лікування післяопераційного болю, для лікування болю, пов'язаного з ОА, та для інгібування тропоміозин-залежної кінази А (TrkA), тропоміозин-залежної кінази В (TrkB) та/або тропоміозин-залежної кінази С (TrkC) та для інгібування c-FMS (клітинного рецептора для колонієстимулюючого фактора-1 (CSF-1)).

Визначення

Як застосовується у даному документі, термін "аміно" означає функціональну групу, що має атом азоту та 1-2 атоми водню. "Аміно" здебільшого може бути застосований у даному документі для опису первинного, вторинного або третинного аміну, та фахівці у даній галузі легко зможуть ідентифікувати їх з урахуванням контексту, у якому даний термін застосовується у даному розкритті. Термін "амін", або "аміногрупа", або "амонійна група" означає функціональну групу, що містить атом азоту, одержаний із аміаку (NH_3). Аміногрупи переважно являють собою первинні аміни, що означає, що атом азоту зв'язаний із двома атомами водню й однією замінною групою, що включає заміщену або незаміщену алкільну або арильну групу або аліфатичну або ароматичну групу. Аміногрупи можуть являти собою вторинні аміни, що означає, що атом азоту зв'язаний із одним атомом водню та двома замінними групами, що включають заміщені або незаміщені алкільні або арильні групи або аліфатичну або ароматичну групу, що визначені нижче. Аміногрупи можуть являти собою третинні аміни, що означає, що атом азоту зв'язаний із трьома замінними групами, що включають заміщені або незаміщені алкільні або арильні групи або аліфатичну або ароматичну групу. Аміногрупи також можуть являти собою четвертинні аміни, що означає, що зазначена аміногрупа зв'язана з четвертою групою, що спричиняє позитивно заряджену амонійну групу.

Мається на увазі, що будь-який або всі із амінів у даному винаході можуть бути у формі вільного аміну (тобто у вигляді $-\text{NH}_2$ для первинного аміну) або у протонованій формі із фармацевтично прийнятним аніоном (тобто у вигляді $-\text{NH}_3^+\text{Y}^-$ для первинного аміну, де Y^- являє собою фармацевтично прийнятний аніон).

Як застосовується у даному документі, термін "амідна група" означає функціональну групу, що містить карбонільну групу, зв'язану з атомом азоту. "Карбонільна група" означає функціональну групу, що містить атом вуглецю, з'єднаний подвійним зв'язком з атомом кисню, наведену у вигляді ($\text{C}=\text{O}$).

Термін "алкан" означає насичений вуглеводень, з'єднаний одинарними зв'язками. Алкани можуть бути лінійними або розгалуженими. "Циклоалкани" являють собою насичені вуглеводневі кільця, з'єднані одинарними зв'язками.

Як застосовується у даному документі, термін " $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкіл" означає насичений вуглеводень із прямим або розгалуженим ланцюгом або насичений циклічний вуглеводень, який складається, по суті, із 1-10 атомів вуглецю та відповідної кількості атомів водню. Здебільшого групи з прямим або розгалуженим ланцюгом мають від одного до десяти атомів вуглецю або частіше від одного до п'яти атомів вуглецю. Ілюстративні $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкільні групи включають метил (наведений у вигляді $-\text{CH}_3$), етил (наведений у вигляді $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$), н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил тощо. Інші $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкільні групи будуть досить очевидні для фахівців у даній галузі із врахуванням переваги даного розкриття.

Як застосовується у даному документі, термін " $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероалкіл" означає насичений вуглеводень із прямим або розгалуженим ланцюгом або насичений циклічний вуглеводень, що складається, по суті, із 2-10 атомів, де 2-9 із атомів являють собою атоми вуглецю й інший(і) атом(и) вибрані з групи, що складається з азоту, сірки та кисню. Ілюстративні $(\text{C}_2\text{-C}_9)$ гетероалкільні групи будуть досить очевидні для фахівців у даній галузі, враховуючи перевагу даного розкриття.

Як застосовується у даному документі, термін " $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкіл" означає неароматичну насичену вуглеводневу групу, яка утворює щонайменше одне кільце, що складається, по суті, із 3-10 атомів вуглецю та відповідної кількості атомів водню. $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкільні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Окремі кільця поліциклічних циклоалкільних груп можуть мати різні можливості зв'язування, наприклад, злиті, такі, що поєднані містковим зв'язком, спіро- тощо, окрім приєднання за допомогою ковалентного зв'язку. Ілюстративні $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнаніл, біцикло-октаніл, октагідро-пенталеніл, спіро-деканіл, циклопропіл, заміщений

циклобутилом, циклобутил, заміщений циклопентилом, циклогексил, заміщений циклопропілом, тощо. Інші (C_3 - C_{10})циклоалкільні групи будуть очевидні для фахівців у даній галузі техніки із врахуванням даного розкриття.

Як застосовується у даному документі, термін " $(C_2$ - C_9)гетероциклоалкіл" означає неароматичну групу з 3-10 атомами, що утворюють щонайменше одне кільце, де 2-9 з атомів кільця являють собою атоми вуглецю, та інший(і) атом(и) кільця вибраний(і) з групи, що складається з атомів азоту, сірки та кисню. (C_2 - C_9)гетероциклоалкільні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Окремі кільця таких поліциклічних гетероциклоалкільних груп можуть мати різні можливості зв'язування, наприклад, злиті, такі, що поєднані містковим зв'язком, спіро- тощо, окрім приєднання за допомогою ковалентного зв'язку. Ілюстративні (C_2 - C_9)гетероциклоалкільні групи включають піролідініл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азиридиніл, азетидиніл, оксираніл, метилендіоксил, хроменіл, барбітурил, ізоксазолідиніл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, піперидиніл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, тетрагідрозепініл, піперазиніл, піперизин-2-оніл, піперизин-3-оніл, хроманіл, 2-піролініл, 3-піролініл, імідазолідиніл, 2-імідазолідиніл, 1,4-діоксаніл, 8-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3-азабіцикло[3.2.1]октаніл, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептаніл, 2,5-діазабіцикло[2.2.2]октаніл, октагідро-2H-піридо[1,2-a]піразиніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 2-азаспіро[4.4]нонаніл, 7-окса-1-аза-спіро[4.4]нонаніл, 7-азабіцикло[2.2.2]гептаніл, октагідро-1H-індоліл тощо. (C_2 - C_9)гетероциклоалкільна група здебільшого приєднана до головної структури через атом вуглецю або атом азоту. Інші (C_2 - C_9)гетероциклоалкільні групи будуть досить очевидні для фахівців у даній галузі із врахуванням переваги даного розкриття.

Термін "аліфатична група" або "аліфатичний" означає неароматичну групу, що складається з атомів вуглецю та водню, та необов'язково може включати один або декілька подвійних та/або потрійних зв'язків. Інакше кажучи, аліфатична група являє собою будь-яку групу, що складається з атомів вуглецю та водню, що не містить ароматичну функціональну групу. Аліфатична група може бути з прямим ланцюгом, розгалуженим ланцюгом або циклічною та здебільшого містить від приблизно одного до приблизно 24 атомів вуглецю.

Термін "арильна група" може бути застосований взаємозамінно з термінами "арил", "арильне кільце", "ароматичний", "ароматична група" й "ароматичне кільце". Арильні групи включають карбоциклічні ароматичні групи здебільшого з шістьма-чотирнадцятьма атомами вуглецю у кільці. Арильні групи також включають гетероарильні групи, що здебільшого мають п'ять-чотирнадцять атомів у кільці з одним або декількома гетероатомами, вибраними з атомів азоту, кисню та сірки.

Як застосовується у даному документі, термін " $(C_6$ - $C_{14})$ арил" означає ароматичну функціональну групу з 6-14 атомами вуглецю, що утворюють щонайменше одне кільце.

Як застосовується у даному документі, термін " $(C_2$ - C_9)гетероарил" означає ароматичну функціональну групу з 5-10 атомами, що утворюють щонайменше одне кільце, де 2-9 з атомів кільця являють собою атоми вуглецю, й інший(і) атом(и) кільця вибраний(і) з групи, що складається з атомів азоту, сірки та кисню. (C_2 - C_9)гетероарильні групи можуть бути моноциклічними або поліциклічними. Окремі кільця таких поліциклічних гетероарильних груп можуть мати різні можливості зв'язування, наприклад, злиті тощо, окрім приєднання за допомогою ковалентного зв'язку. Ілюстративні (C_2 - C_9)гетероарильні групи включають фурил, тієніл, тіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піроліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, 1,3,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,3,5-тіадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,3,5-триазиніл, піразоло[3,4-b]піридиніл, цинолініл, птеридиніл, пуриніл, 6,7-дигідро-5H-[1]піриндиніл, бензо[b]тіофеніл, 5,6,7,8-тетрагідро-хінолін-3-іл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензизотіазоліл, бензизоксазоліл, бензімідазоліл, тіанафтеніл, ізотіанафтеніл, бензофураніл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, індоліл, індолізиніл, індазоліл, ізохінолініл, хінолініл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл та бензоксазиніл тощо. (C_2 - C_9)гетероарильна група здебільшого приєднана до головної структури через атом вуглецю, однак фахівці у даній галузі розуміють, коли інші певні атоми, наприклад, гетероатоми кільця, можуть бути приєднані до головної структури. Інші (C_2 - C_9)гетероарильні групи будуть досить очевидні для фахівців у даній галузі із врахуванням переваги даного розкриття.

Як застосовується у даному документі, термін "алкіламін" означає (C_1 - C_{10})алкіл, що містить первинну, вторинну або третинну аміногрупу замість одного атома водню, наведений як (C_1 - C_{10})алкіламін та $((C_1$ - $C_{10})$ алкіл)₂-амін.

Термін "алкільний естер" означає (C_1-C_{10}) алкіл, що містить естерну групу замість одного атома водню, наведений як $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ алкіл.

Термін "алкільна кислота" означає (C_1-C_{10}) алкіл, що містить групу карбонової кислоти замість одного атома водню, наведений як (C_1-C_{10}) алкіл- $COOH$.

5 Термін "аліфатична кислота" означає кислоту неароматичних вуглеводнів, наведену як (C_1-C_{10}) алкіл- $COOH$ та (C_3-C_{10}) циклоалкіл- $COOH$.

Термін "галоген" означає іон фтору (F), хлору (Cl), бром (Br), йоду (I) або аstatу (At).

Термін "метокси" означає (C_1) алкіл, що містить атом кисню замість одного атома водню, наведений як $-(O)CH_3$.

10 Термін "поліол" означає спирт, що містить декілька гідроксильних $(-OH)$ груп.

"Заміщений" означає заміщення атома вуглецю в алкільних, гетероциклічних або арильних групах з одним або декількома замісниками, що відрізняються від вуглецю. Замісники, що відрізняються від вуглецю, вибрані з атомів азоту, кисню та сірки.

"Незаміщений" означає групу, що складається тільки з атомів водню та вуглецю.

15 3-10-членне кільце означає замкнуте кільце; 3-10-членне кільце може бути ациклічним, ароматичним або гетероциклічним.

Термін "фармацевтично прийнятний аніон" означає аніон, що є придатним для фармацевтичного застосування. Фармацевтично прийнятні аніони включають без обмеження галогеніди, карбонат, бікарбонат, сульфат, бісульфат, гідроксид, нітрат, персульфат, фосфат, сульфат, ацетат, аскорбат, бензоат, цитрат, дигідрогенцитрат, гідрогенцитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, таурохолат, глікохлат та холат.

Термін "дикарбоніл" стосується органічної молекули, що містить дві або більше суміжних карбонільних груп. Карбонільні групи, наведені у вигляді $C=O$, можуть бути, наприклад, альдегідами, кетонами й іншими групами з атомом кисню, з'єднаним подвійним зв'язком з атомом вуглецю. Приклади включають без обмеження гліоксаль, метилгліоксаль, диметилгліоксаль та 3-дезоксиглюкозон.

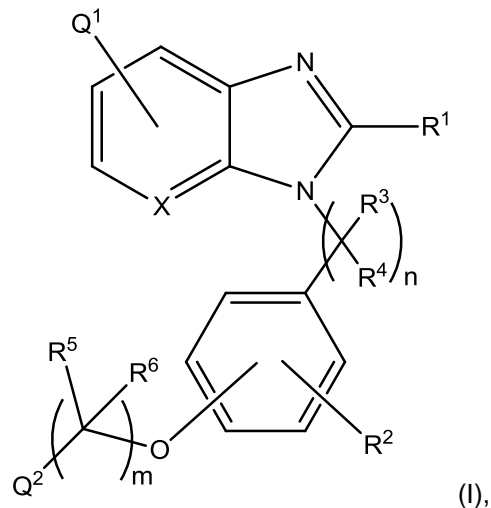
Термін "пацієнт" означає тварину, у тому числі людину й інших ссавців, що потребує

Відомий рівень техніки

Не передбачено

30 КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується сполуки зі структурою формули (I):



де

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

35 m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

Q¹ являє собою H, галоген або (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл,

де (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл або (C_2-C_9) гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл- $C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, $(C_2-$

- C_9)гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл- O_2S -, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- O_2S -, (C_6-C_{14}) арил- O_2S -, (C_2-C_9) гетероалкіл- O_2S -, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл- O_2S -, (C_2-C_9) гетероарил- O_2S - або $R^7R^8NO_2S$ -, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил;
- 5 Q^2 являє собою (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл або (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, де (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл або (C_2-C_9) гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F_3C -, NC -, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл- O_2S -, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- O_2S -, (C_6-C_{14}) арил- O_2S -, (C_2-C_9) гетероалкіл- O_2S -, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл- O_2S -, (C_2-C_9) гетероарил- O_2S - або $R^7R^8NO_2S$ -, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил;
- 10 Х являє собою CH, N, галоген або CR^9 , де R^9 являє собою (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил, (C_1-C_{10}) алкіламін, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкіл, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂;
- 15 R^1 являє собою H, галоген, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_1-C_{10}) алкіламін або NH₂; R^2 являє собою H, галоген, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_1-C_{10}) алкіламін, (C_1-C_{10}) алкіл-O- або NH₂;
- 20 кожний із R^3 та R^4 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_1-C_{10}) алкіламін, O- (C_1-C_{10}) алкіл або NH₂, або R^3 та R^4 взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням 3-10-членного кільця, де 3-10-членне кільце необов'язково заміщене однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂; та
- 25 кожний із R^5 та R^6 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_1-C_{10}) алкіламін, O- (C_1-C_{10}) алкіл або NH₂, або R^5 та R^6 взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням 3-10-членного кільця, де 3-10-членне кільце необов'язково заміщене однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂;
- 30 або її фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід також стосується сполуки формул (I), де n дорівнює 1, 2 або 3. Даний винахід також стосується сполуки формул (I), де m дорівнює 0, 1 або 2. Даний винахід також стосується сполуки формули (I), де n дорівнює 1 та m дорівнює 1.
- 35 Даний винахід також стосується сполуки формули (I), де Q^1 являє собою H, або (C_6-C_{14}) арил, або (C_2-C_9) гетероарил, де (C_6-C_{14}) арил або (C_2-C_9) гетероарил необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F_3C -, NC -, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл- O_2S -, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- O_2S -, (C_6-C_{14}) арил- O_2S -, (C_2-C_9) гетероалкіл- O_2S -, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл- O_2S -, (C_2-C_9) гетероарил- O_2S - або $R^7R^8NO_2S$ -, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил.
- 40 Даний винахід також стосується сполуки формули (I), де Q^2 являє собою (C_6-C_{14}) арил або (C_2-C_9) гетероарил, необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂;
- 45 (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂;
- 50 (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂;
- 55 (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂;
- 60 (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл-C(O)O-, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, -NH₂;

C_{10})циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл-O-, -OH, $-NH_2$, R^7R^8N -, $R^7R^8N(O)C$ -, $R^7(O)CR^8N$ -, F_3C -, NC -, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл-O₂S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-O₂S-, (C_6-C_{14}) арил-O₂S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-O₂S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-O₂S-, (C_2-C_9) гетероарил-O₂S- або $R^7R^8NO_2S$ -, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил.

Даний винахід також стосується сполуки формул (I), де X являє собою CH або N.

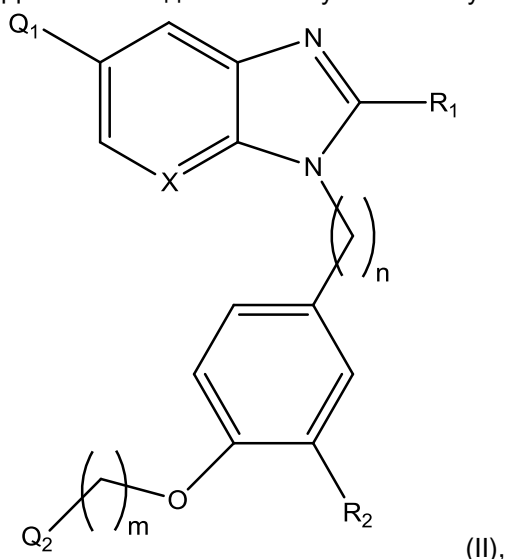
Даний винахід також стосується сполуки формули (I), де R^1 являє собою H, галоген, NH_2 або (C_1-C_{10}) алкіл.

Даний винахід також стосується сполуки формули (I), де R^2 являє собою H, галоген, (C_1-C_{10}) алкіл або (C_1-C_{10}) алкіл-O-. Даний винахід також стосується сполуки формули, де R^2 являє собою CH_3-O - або CH_3-CH_2-O -.

Даний винахід також стосується сполуки формули (I), де кожний із R^3 та R^4 являє собою H.

Даний винахід також стосується сполуки формули (I), де кожний із R^5 та R^6 являє собою H.

Даний винахід також стосується сполуки формули (I) зі структурою формули (II):



або її фармацевтично прийнятної солі.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули (I).

Даний винахід також стосується способів лікування запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині або раку у пацієнта, що потребує цього, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Даний винахід також стосується способів лікування остеоартриту у пацієнта, що потребує цього, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Даний винахід також стосується способів лікування болю у пацієнта, що потребує цього, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Даний винахід також стосується способів лікування болю, пов'язаного з остеоартритом, у пацієнта, що потребує цього, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінази А у пацієнта, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінази В у пацієнта, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінази С у пацієнта, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Даний винахід також стосується способів інгібування c-FMS у пацієнта, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I).

Короткий опис деяких зображень графічного(их) матеріалу(ів)

Не передбачено

Детальний опис винаходу

Даний винахід стосується інгібіторів тропоміозин-залежних кіназ (Trk-інгібіторів). Даний

винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять Trk-інгібітори, та застосування Trk-інгібіторів та фармацевтичних композицій, що містять Trk-інгібітори, для лікування захворювання. Крім того, даний винахід стосується застосування Trk-інгібіторів для лікування запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині та раку. Trk-інгібітори за даним винаходом можна застосовувати для лікування остеоартриту (OA), для лікування болю, пов'язаного з OA, та для інгібування тропоміозин-залежної кінази A (TrkA), тропоміозин-залежної кінази B (TrkB), тропоміозин-залежної кінази C (TrkC) та для інгібування c-FMS (клітинного рецептора для колонієстимулюючого фактора-1 (CSF-1)).

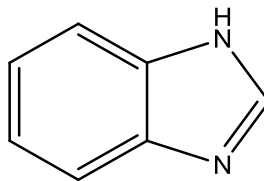
Тропоміозин-залежні кінази (Trk) є високоафінними рецепторами, активованими розчинними факторами росту, що називаються нейтрофінами (NT). TrkA, також відомий як нейротрофна тирозинкіназа, рецептор, тип 1, активується фактором росту нервів (NGF). TrkB активується фактором росту головного мозку та NT-4/5. TrkC активується за допомогою NT3. Активація Trk спричиняє активацію наступних кіназ, що залучені до сигнальної системи клітини, у тому числі проліферації, виживання, ангиогенезу та метастазування клітин. Trk залучений до низки захворювань, у тому числі OA.

Даний винахід також стосується інгібіторів c-FMS (клітинного рецептора для колонієстимулюючого фактора-1 (CSF-1)). C-FMS відіграє роль у регуляції функціонування макрофагів та, як вважають, відіграє роль у розвитку запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині та раку (Burns and Wilks, 2011, Informa Healthcare).

OA є широко розповсюдженим та виснажливим захворюванням суглобів, що характеризується хронічним болем та руйнуванням суглобового хряща. Нещодавні клінічні випробування підтвердили значення блокування NGF під час болю у коліні під час OA, демонструючи значне полегшення болю та високі коефіцієнти позитивної відповіді у пацієнтів, яких лікували за допомогою внутрішньовенної інфузії антитіл, що блокують, до NGF (Lane, 2010, N Engl J Med). Однак, така методика може призводити до підвищеного ризику виникнення побічних ефектів унаслідок системного інгібування сигнального шляху NGF (FDA Arthritis Advisory Committee Meeting to Discuss Safety Issues Related to the Anti-Nerve Growth Factor Agents; <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm286556.htm>). Відповідно, був прийнятий новий підхід щодо цілеспрямованої дії на біль під час опосередкованого NGF OA шляхом розробки Trk-інгібіторів, а саме інгібіторів TrkA, високоафінного рецептора для NGF (Nicol, 2007, Molecular Interv). Trk-інгібітори за даним винаходом доставляють місцево та, таким чином, уникають системного розподілення, що спостерігається під час внутрішньовенного введення антитіл до NGF. Така стратегія лікування передбачає переважно підвищені дози, а також більшу безпеку завдяки можливості збереження фізіологічно необхідного сигнального шляху NGF (тобто збереження чутливих/симпатичних нервів, ангиогенезу) у ділянках, що відрізняються від ділянок місцевого застосування.

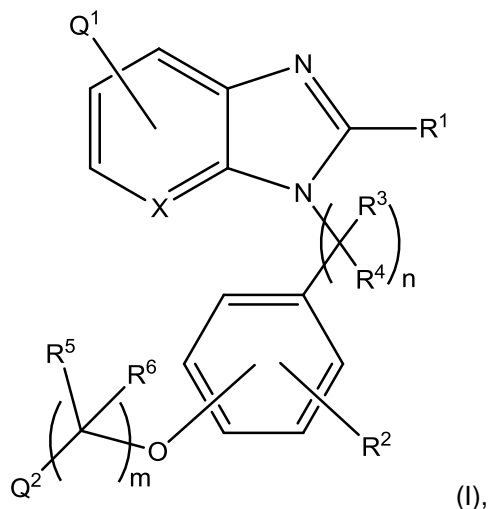
Trk-інгібітори за даним винаходом являють собою похідні бензимидазолу. Trk-інгібітори являють собою малі молекули для місцевого введення.

Фігура 1: бензимидазол.



Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять Trk-інгібітори. Даний винахід також стосується способів інгібування Trk за допомогою Trk-інгібіторів та способів лікування захворювання за допомогою Trk-інгібіторів. Даний винахід також стосується способів лікування OA, способів лікування болю, та способів лікування післяопераційного болю, та способів лікування болю, пов'язаного з OA, за допомогою Trk-інгібіторів. Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна вводити за допомогою декількох лікарських форм, у тому числі ін'єкції для місцевої доставки. Trk-інгібітори є активним фармацевтичним інгредієнтом у фармацевтичних композиціях, що містять Trk-інгібітори; Trk-інгібітори також можна сумісно вводити та/або сумісно складати з іншими активними інгредієнтами для лікування захворювання, у тому числі OA та болю, пов'язаного з OA.

Даний винахід стосується сполуки зі структурою формули (I):



де

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

Q¹ являє собою H, галоген або (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл,

де (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або (C₂-C₉)гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіну, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)P-, (C₃-C₁₀)алкіл-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкіл-O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил-O₂S- або R⁷R⁸NO₂S-,

де кожний із R⁷ та R⁸ незалежно являє собою H, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;

Q² являє собою (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або (C₂-C₉)гетероциклоалкіл,

де (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або (C₂-C₉)гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіну, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)P-, (C₃-C₁₀)алкіл-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкіл-O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил-O₂S- або R⁷R⁸NO₂S-,

де кожний із R⁷ та R⁸ незалежно являє собою H, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил;

X являє собою CH, N, галоген або CR⁹,

де R⁹ являє собою (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₁-C₁₀)алкіламін, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкіл, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -OH, -NH₂;

R¹ являє собою H, галоген, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₁-C₁₀)алкіламін або NH₂;

R² являє собою H, галоген, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₁-C₁₀)алкіламін, (C₁-C₁₀)алкіл-O- або NH₂;

кожний із R³ та R⁴ незалежно являє собою H, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₁-C₁₀)алкіламін, O-(C₁-C₁₀)алкіл або NH₂, або R³ та R⁴ взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням 3-10-членного кільця,

де 3-10-членне кільце необов'язково заміщене однією - чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу,

(C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіні, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -ОН, -NH₂; та

кожний із R⁵ та R⁶ незалежно являє собою Н, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₁-C₁₀)алкіламін, О-(C₁-C₁₀)алкіл або NH₂, або R⁵ та R⁶ взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням 3-10-членного кільця,

де 3-10-членне кільце необов'язково заміщене однією - чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіні, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -ОН, -NH₂;

або її фармацевтично прийнятної солі.

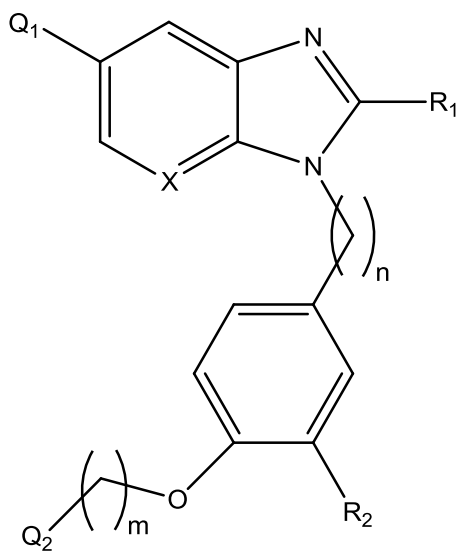
У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n дорівнює 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n дорівнює 2. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n дорівнює 3.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де m дорівнює 0, 1 або 2. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де m дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де m дорівнює 1. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де m дорівнює 2.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де n дорівнює 1 та m дорівнює 1.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (I), де Q¹ являє собою Н, або (C₆-C₁₄)арил, або (C₂-C₉)гетероарил, необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіні, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -ОН, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкіл(OP)-, (C₃-C₁₀)алкіл-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкіл(OS)-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл(OS)-, (C₆-C₁₄)арил(OS)-, (C₂-C₉)гетероалкіл(OS)-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл(OS)-, (C₂-C₉)гетероарил(OS)-, (C₃-C₁₀)алкіл-O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил-O₂S- або R⁷R⁸NO₂S-, де кожний із R⁷ та R⁸ незалежно являє собою Н, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил. В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (I), де Q¹ являє собою Н. У ще одному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (I), де Q¹ являє собою (C₆-C₁₄)арил, необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіні, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -ОН, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкіл(OP)-, (C₃-C₁₀)алкіл-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкіл(OS)-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл(OS)-, (C₆-C₁₄)арил(OS)-, (C₂-C₉)гетероалкіл(OS)-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл(OS)-, (C₂-C₉)гетероарил(OS)-, (C₃-C₁₀)алкіл-O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил-O₂S- або R⁷R⁸NO₂S-, де кожний із R⁷ та R⁸ незалежно являє собою Н, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил. У ще одному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (I), де Q¹ являє собою (C₂-C₉)гетероарил, необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіні, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -ОН, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкіл(OP)-, (C₃-C₁₀)алкіл-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкіл(OS)-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл(OS)-, (C₆-C₁₄)арил(OS)-, (C₂-C₉)гетероалкіл(OS)-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл(OS)-, (C₂-C₉)гетероарил(OS)-, (C₃-C₁₀)алкіл-O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил-O₂S- або R⁷R⁸NO₂S-, де кожний із R⁷ та R⁸ незалежно являє собою Н, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (I), де



або її фармацевтично прийнятної солі.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де n дорівнює 1, 2 або 3. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де n дорівнює 1. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де n дорівнює 2. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де n дорівнює 3.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де m дорівнює 0, 1 або 2. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де m дорівнює 0. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де m дорівнює 1. У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де m дорівнює 2.

У переважному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де n дорівнює 1 та m дорівнює 1.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (II), де Q^1 являє собою H, або (C_6-C_{14}) арил, або (C_2-C_9) гетероарил, необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл- $C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл- O_2S- , (C_3-C_{10}) циклоалкіл- O_2S- , (C_6-C_{14}) арил- O_2S- , (C_2-C_9) гетероалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероциклоалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероарил- O_2S- або $R^7R^8NO_2S-$, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил. В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (II), де Q^1 являє собою H. У ще одному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (II), де Q^1 являє собою (C_6-C_{14}) арил, необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл- $C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл- O_2S- , (C_3-C_{10}) циклоалкіл- O_2S- , (C_6-C_{14}) арил- O_2S- , (C_2-C_9) гетероалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероциклоалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероарил- O_2S- або $R^7R^8NO_2S-$, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил. У ще одному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (II), де Q^1 являє собою (C_2-C_9) гетероарил, необов'язково заміщений однією - чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл- $C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-$

іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де R^2 являє собою (C_1-C_{10}) алкіл-О-. В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (II), де R^2 являє собою CH_3-O- або CH_3-CH_2-O- .

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується сполуки формули (I), де сполука вибрана з:

- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- (5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,
- 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
- 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу,
- 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,
- (5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,
- 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
- 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,
- 4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)морфоліну,
- 6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
- 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
- (S)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піролідин-2-карбонової кислоти,
- 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
- 3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
- 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,
- 2-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,
- 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та
- 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно з формулою (I). У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
- (5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу,
 5 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,
 (5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,
 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 10 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,
 4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)морфоліну,
 15 6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 (S)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піролідин-2-карбонової кислоти,
 20 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 25 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,
 2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,
 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та
 30 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині або раку, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). У ще одному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині або раку, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині або раку, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
 45 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
 (5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,
 50 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу,
 55 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,
 (5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,
 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,
 60

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,

4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)морфоліну,

5 6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

10 (S)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піролідин-2-карбонової кислоти,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

15 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,

2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,

20 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування остеоартриту, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування остеоартриту, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування остеоартриту, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

30 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

35 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

(5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

40 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазолу,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну,

45 (5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,

50 4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)морфоліну,

6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

55 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

(S)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піролідин-2-карбонової кислоти,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

60 3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-

3H-імідазо[4,5-b]піридину,

3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,

2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування болю, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). В одному варіанті здійснення біль, що лікують за допомогою сполуки згідно з формулою (I), є післяопераційним болем. У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування болю, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення біль, що лікують за допомогою сполуки згідно з формулою (II), є післяопераційним болем. В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування болю та способів лікування післяопераційного болю, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-

бензо[d]імідазол-2-аміну,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,

(5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину та

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування болю, пов'язаного з остеоартритом, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування болю, пов'язаного з остеоартритом, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів лікування болю, пов'язаного з остеоартритом, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-

бензо[d]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,

(5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,

(5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,

4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)морфоліну,

6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

(*S*)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піролідін-2-карбонової кислоти,

5 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

10 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,

2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та

15 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінази А, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінази А, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінази А, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

25 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

30 (5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

35 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазолу,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну,

40 (5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,

45 4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)морфоліну,

6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

50 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

(*S*)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піролідін-2-карбонової кислоти,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

55 3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,

60 2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та
3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінрази В, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінрази В, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінрази В, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну,

(5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазолу,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну,

(5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,

4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)морфоліну,

6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

(*S*)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піролідин-2-карбонової кислоти,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину,

3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,

2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінрази С, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінрази С, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування тропоміозин-залежної кінрази С, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-

бензо[d]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,
1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,

(5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,

(5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну,

4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)морфоліну,

6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

(S)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піролідин-2-карбонової кислоти,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину,

3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,

2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину.

У переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування с-FMS, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I). У ще одному переважному варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування с-FMS, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (II). В іншому варіанті здійснення даний винахід також стосується способів інгібування с-FMS, що передбачають введення пацієнту сполуки згідно з формулою (I), де сполука вибрана з:

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,

(5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду,

3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину та

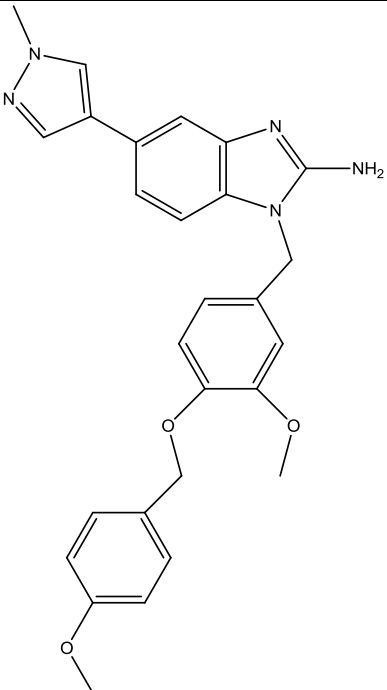
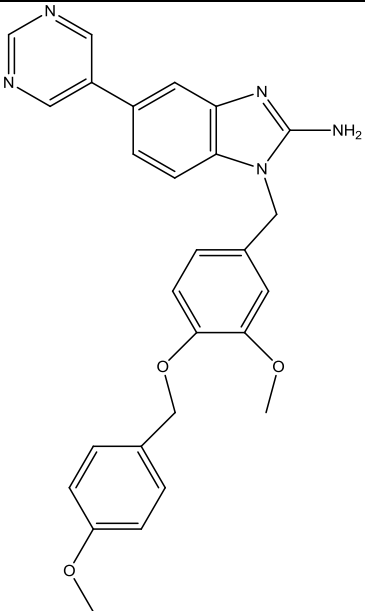
3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину.

Необмежувальні приклади придатних Trk-інгібіторів згідно з формулою (I) наведені у таблиці 1. Мається на увазі, що будь-які структури, наведені у таблиці 1, також включають їхні фармацевтично прийнятні солі. Переважні фармацевтично прийнятні аніони включають без обмеження галогеніди, карбонат, бікарбонат, сульфат, бісульфат, гідроксид, нітрат,

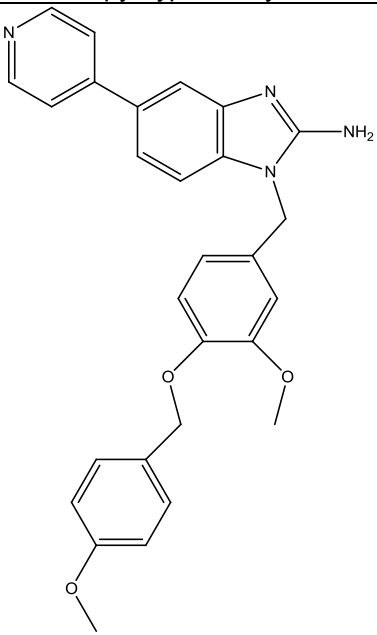
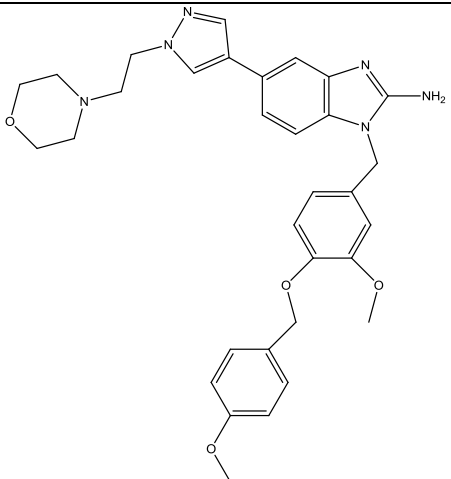
персульфат, фосфат, сульфiт, ацетат, аскорбат, бензоат, цитрат, дигiдроксид, гiдроксид, оксалат, сукцинат, тартрат, таурохолат, глiкохолат та холат. Найбiльш переважнi фармацевтично прийнятнi аниони включають хлорид, карбонат та бiкарбонат.

Таблиця 1

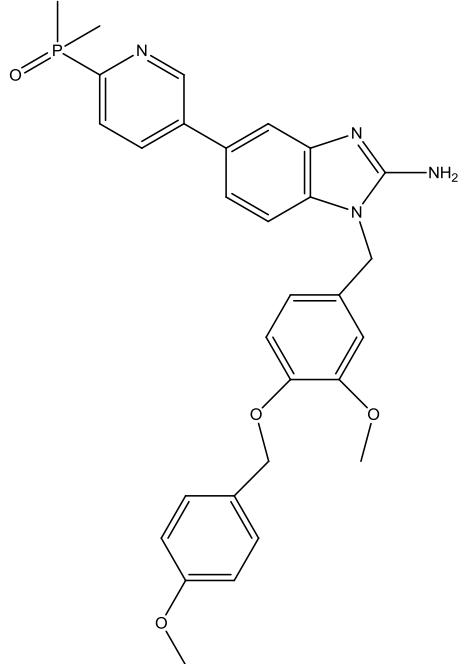
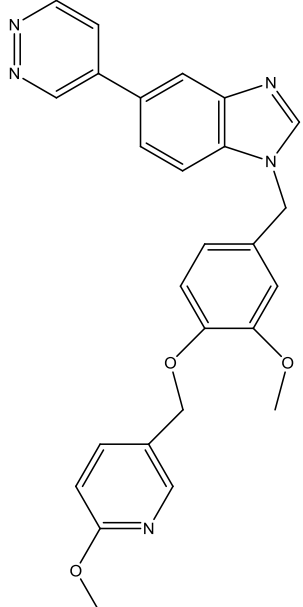
Trk-iнгiбiтори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-1	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін	
Пр. 3-2-1	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін	

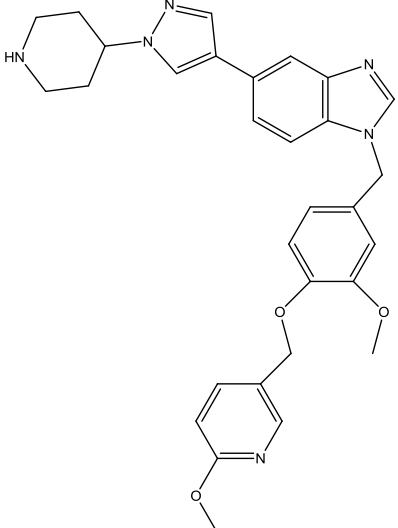
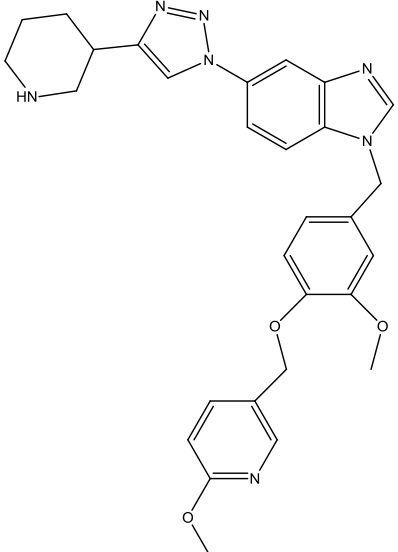
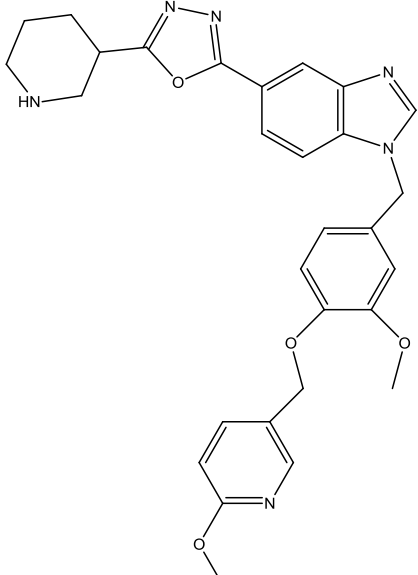
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-2-2	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін	
Пр. 3-2-3	1-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін	

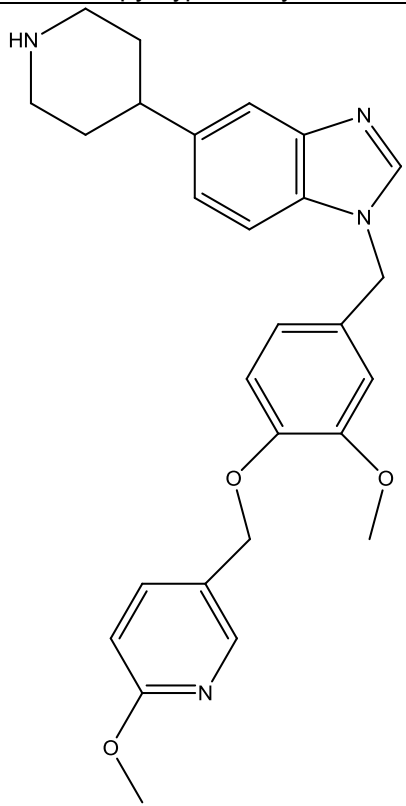
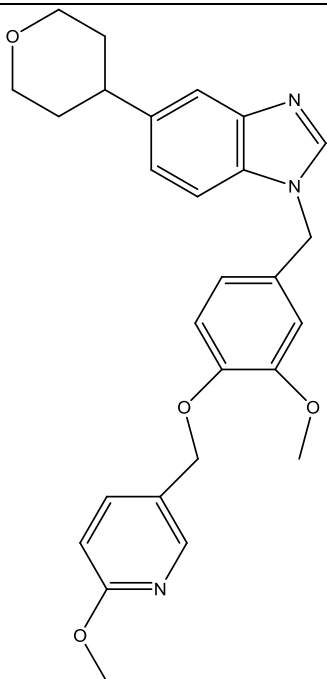
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-3	(5-(2-Аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксид	
Пр. 3-4	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазол	

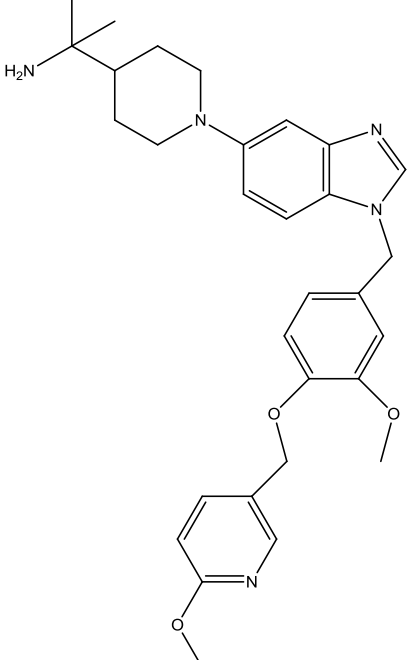
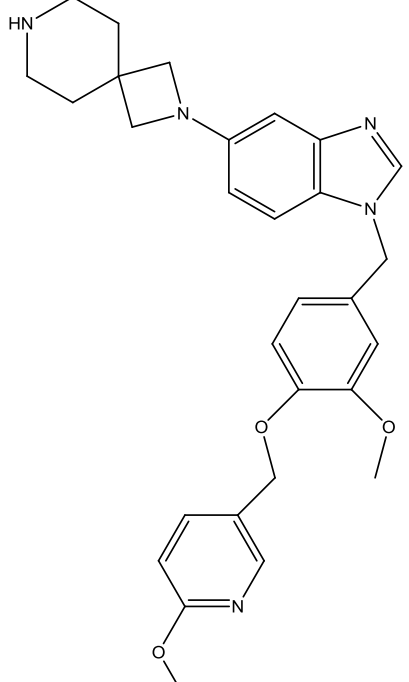
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-5	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин	
Пр. 3-6	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазол	
Пр. 3-7	2-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол	

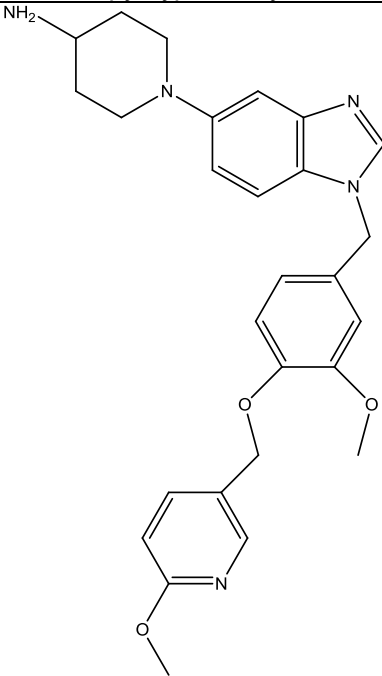
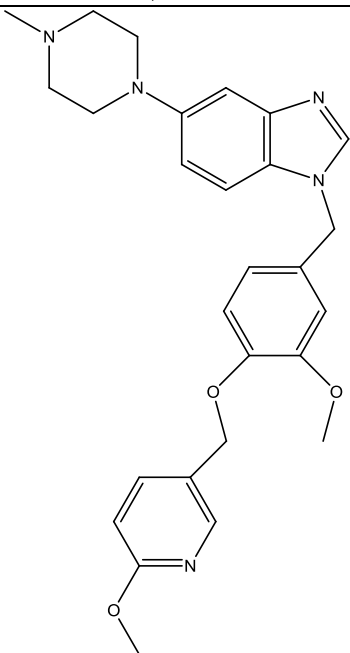
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-8	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(піперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол	
Пр. 3-9	4-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)морфолін	

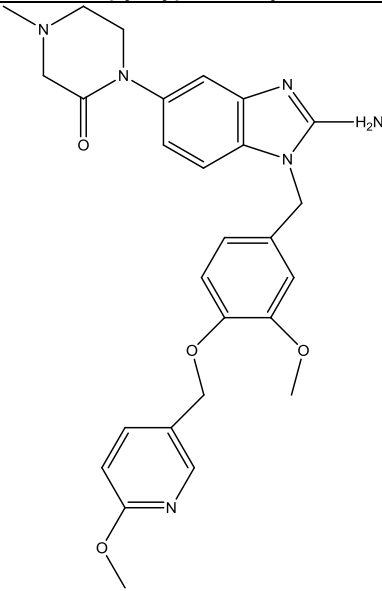
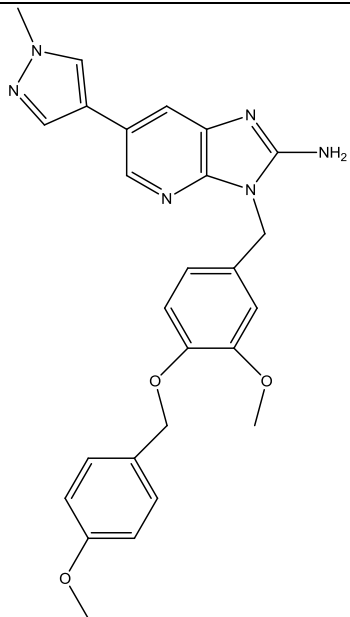
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-10	2-(1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-амін	
Пр. 3-11	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазол	

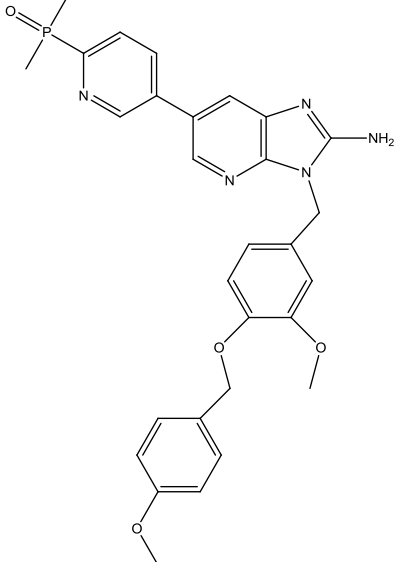
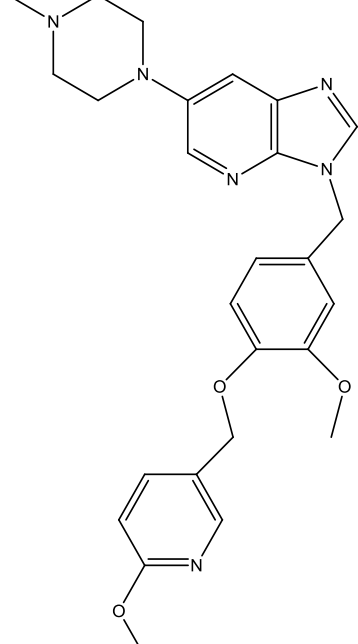
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-12	1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-4-амін	
Пр. 3-13	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол	

Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-14	1-(2-Аміно-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-метилпіперазин-2-он	
Пр. 3-15	3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	

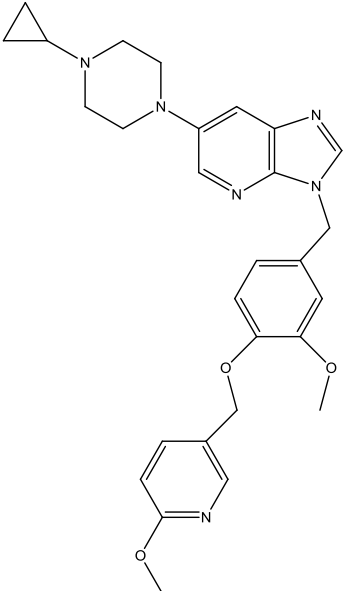
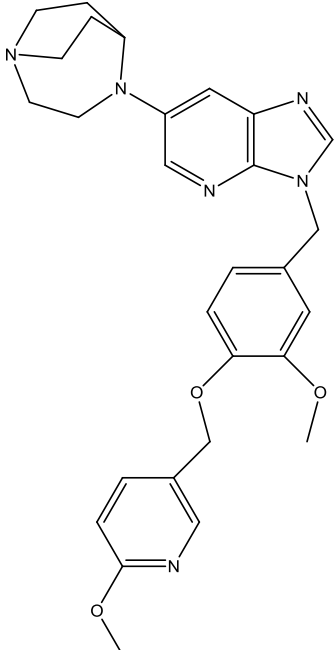
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-16	(5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксид	
Пр. 3-17	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин	

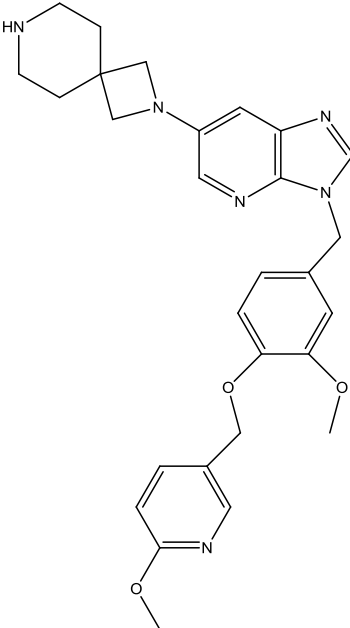
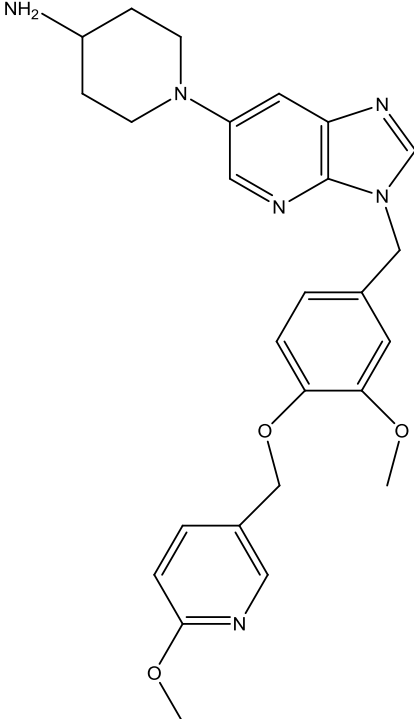
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-18-1	2-(1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-амін	
Пр. 3-18-2	4-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-6-іл)морфолін	

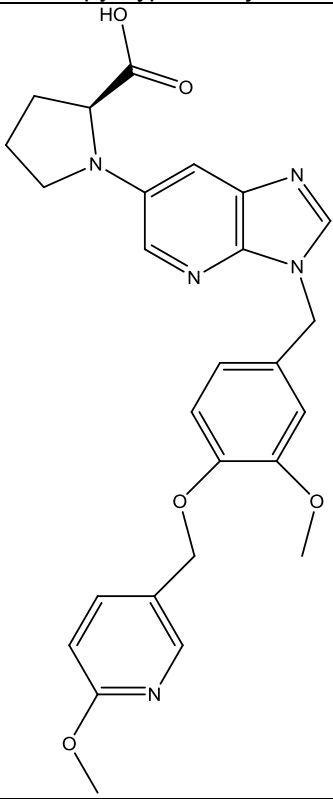
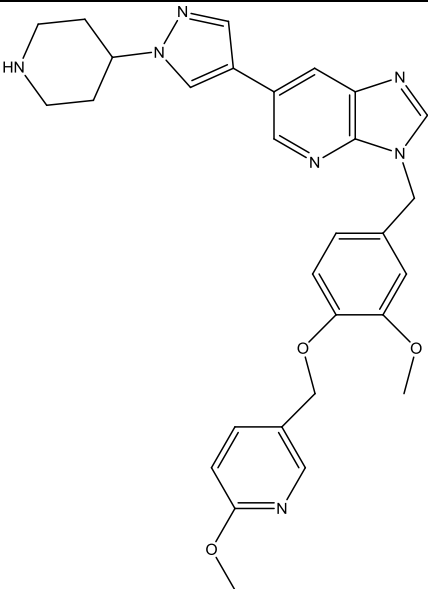
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-18-3	6-(4-Циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин	
Пр. 3-18-4	4-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан	

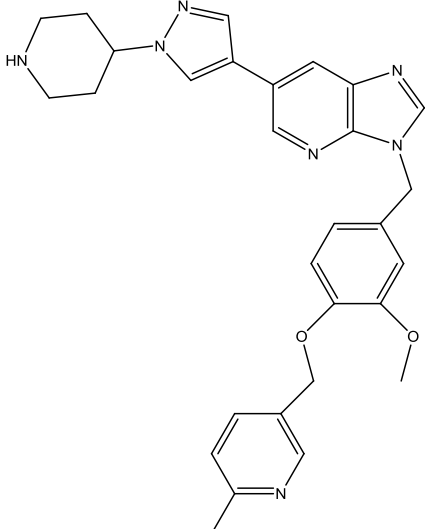
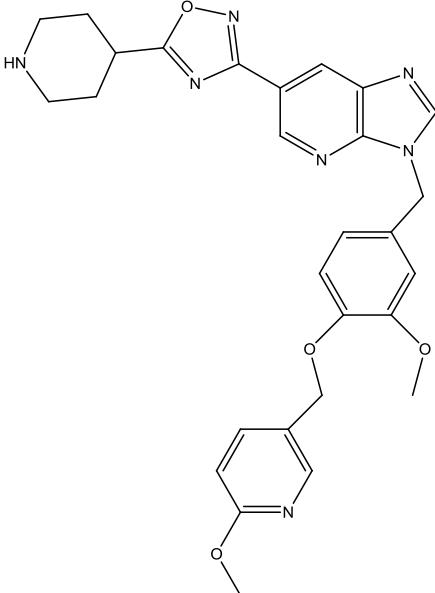
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-18-5	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин	
Пр. 3-18-6	1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піперидин-4-амін	

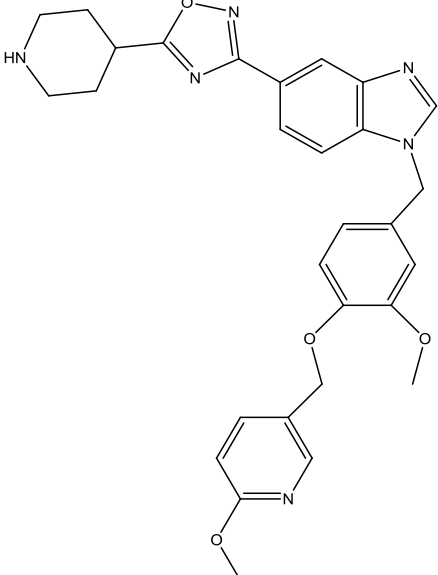
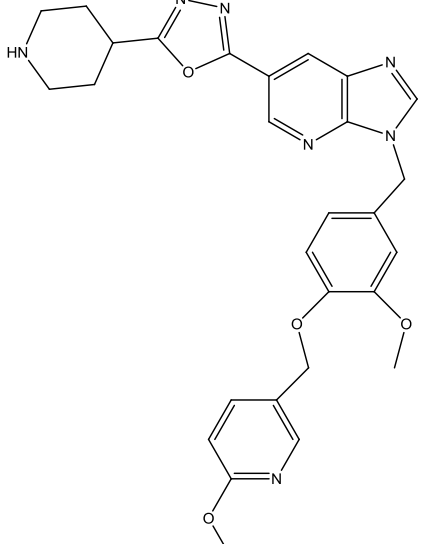
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-18-7	(S)-1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-6-іл)піролідин-2-карбонова кислота	
Пр. 3-19	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин	

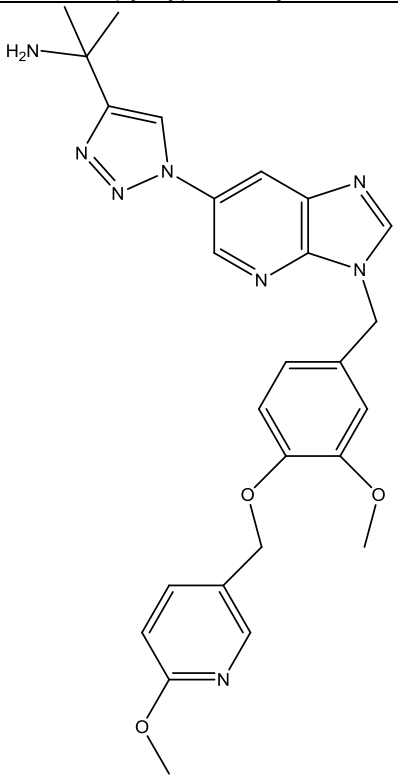
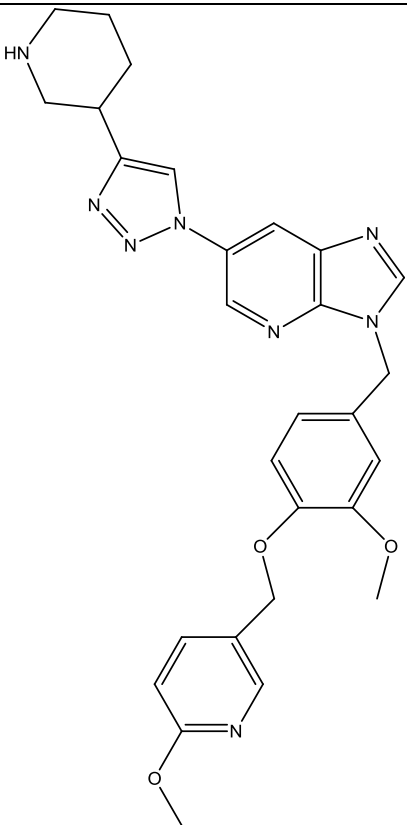
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-20	3-(3-Метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин	
Пр. 3-21	3-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол	

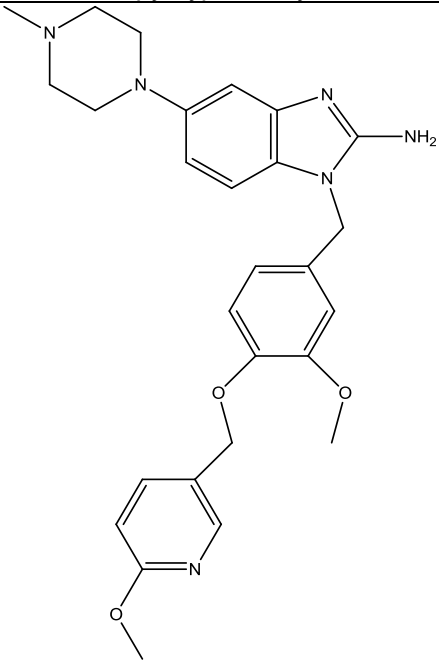
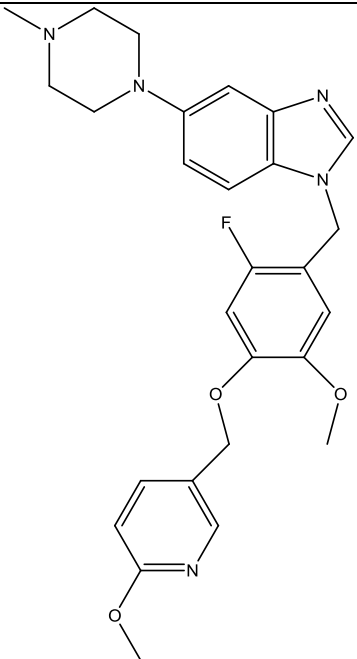
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-22	3-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол	
Пр. 3-23	2-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол	

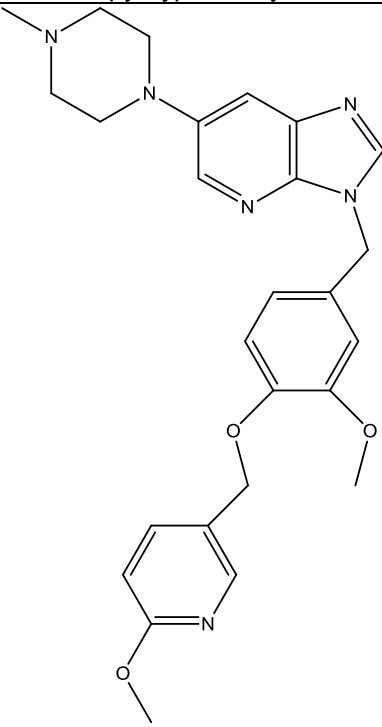
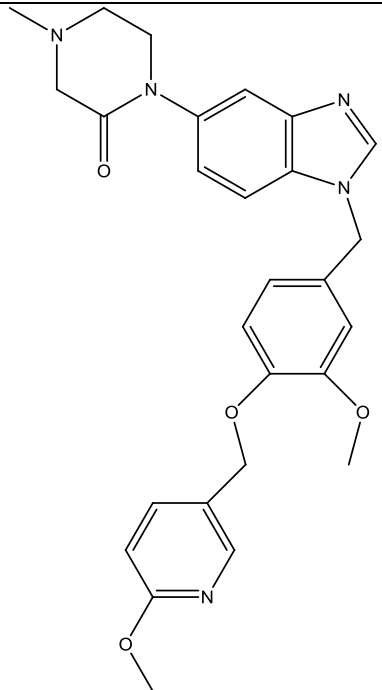
Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-24	2-(1-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-амін	
Пр. 3-25	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин	

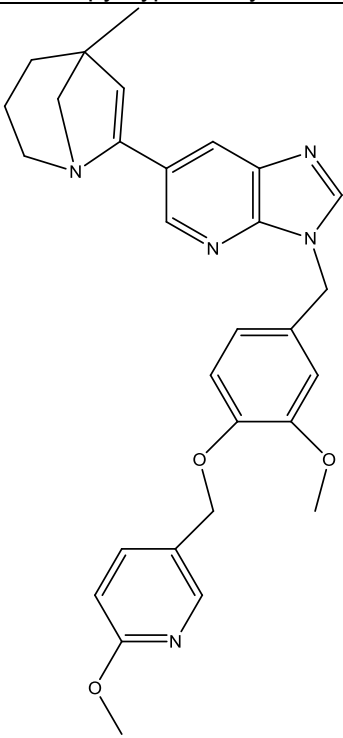
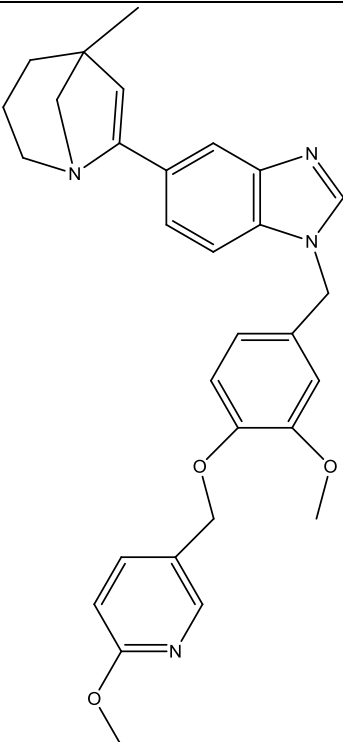
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-26	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін	
Пр. 3-27	1-(2-Фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазол	

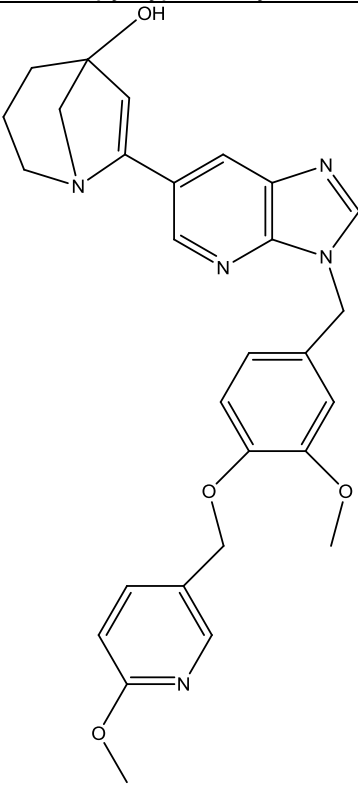
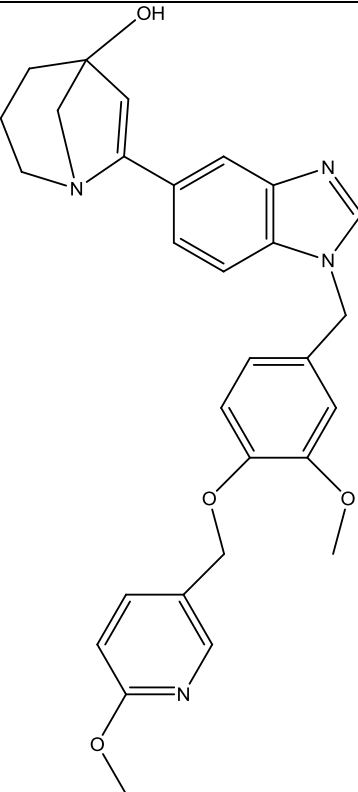
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-28	3-(3-Етоксипіридин-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин	
Пр. 3-29	1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-метилпіперазин-2-он	

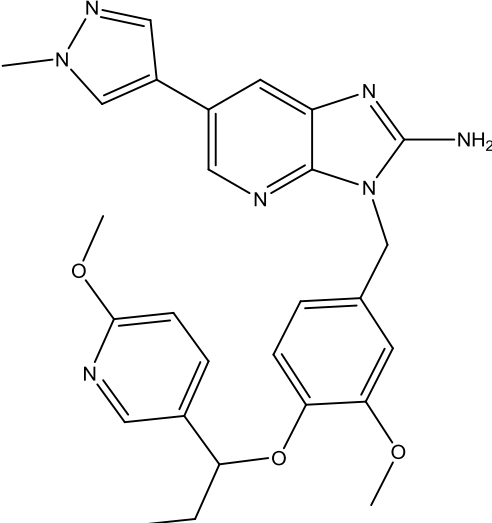
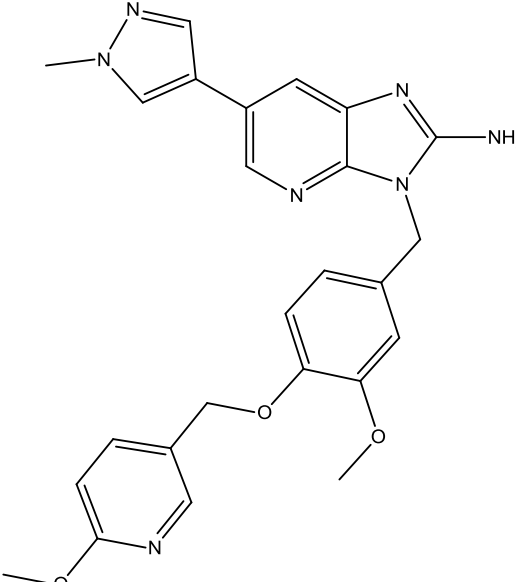
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-30	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин	
Пр. 3-31	1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл)-1H-бензо[d]імідазол	

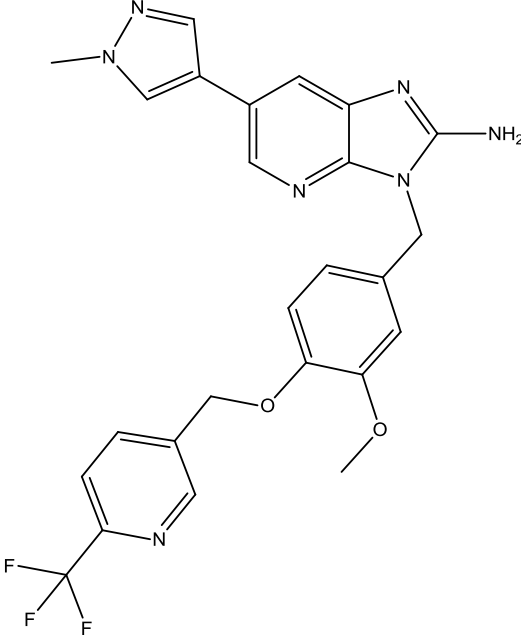
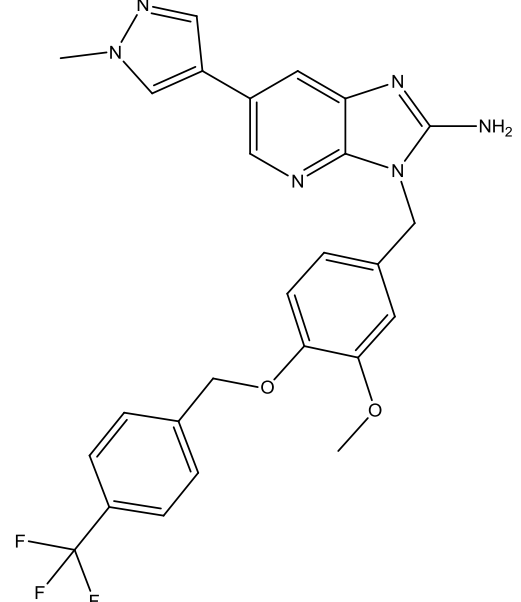
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-32	7-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол	
Пр. 3-33	7-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол	

Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-34	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	
Пр. 3-35-1	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	

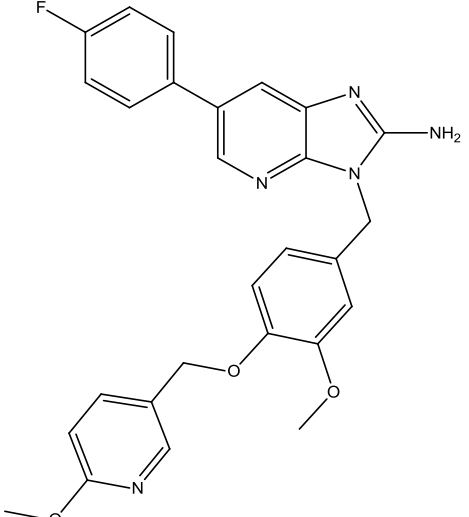
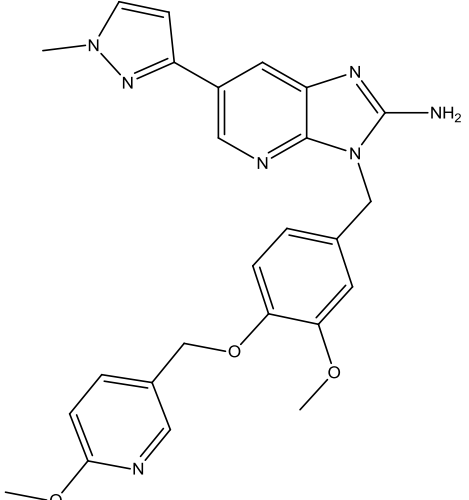
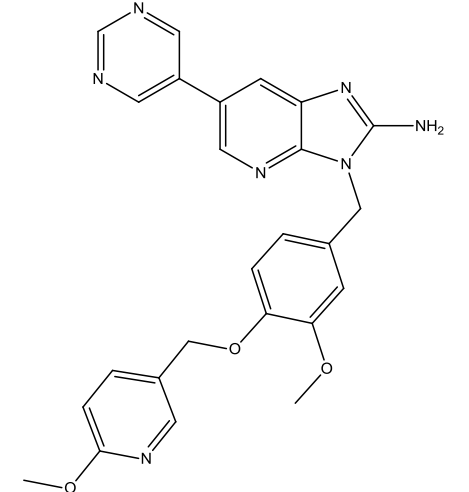
Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-35-2	3-(3-Метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	
Пр. 3-35-3	3-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	

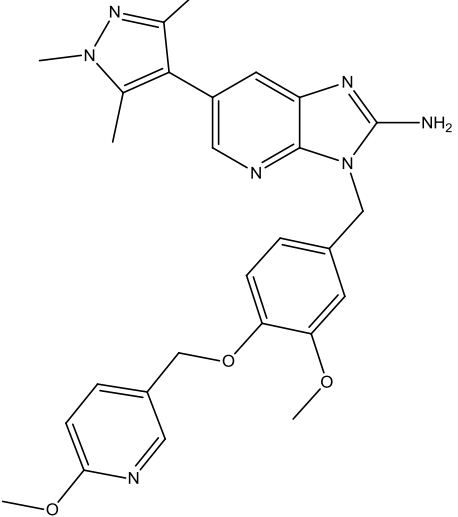
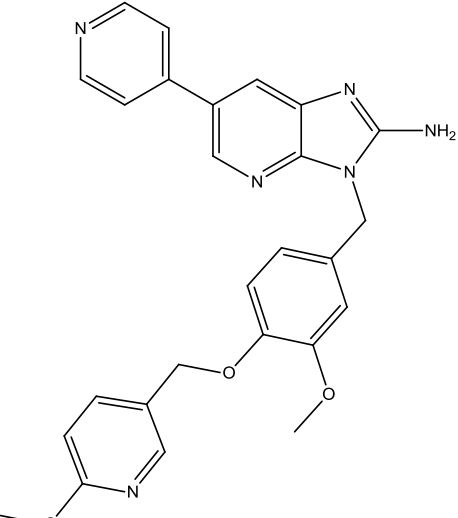
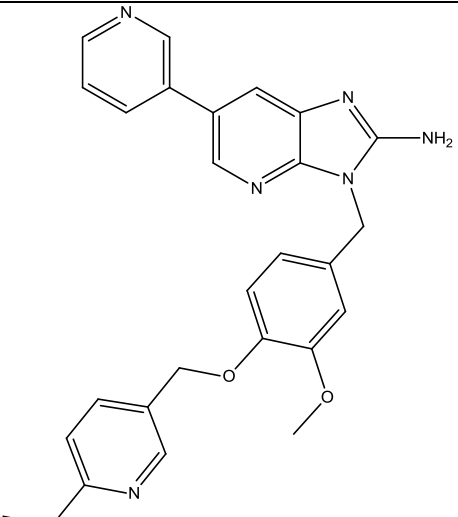
Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-35-4	3-(4-((6-Циклопропілпіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-35-5	3-(3-Метокси-4-((2-метилтіазол-4-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-36	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-феніл-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	

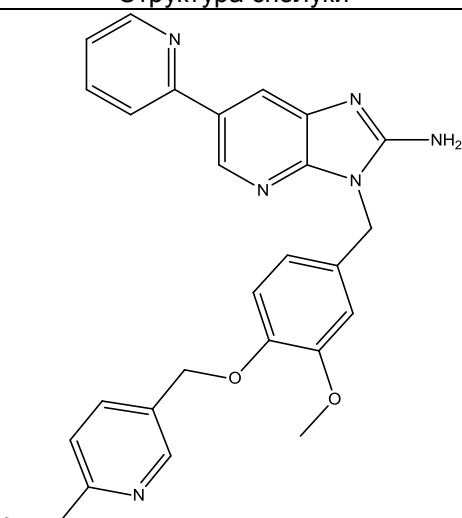
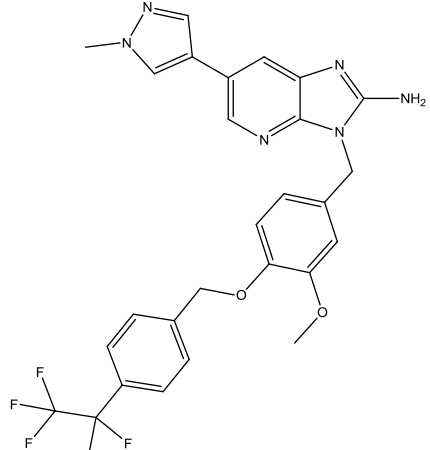
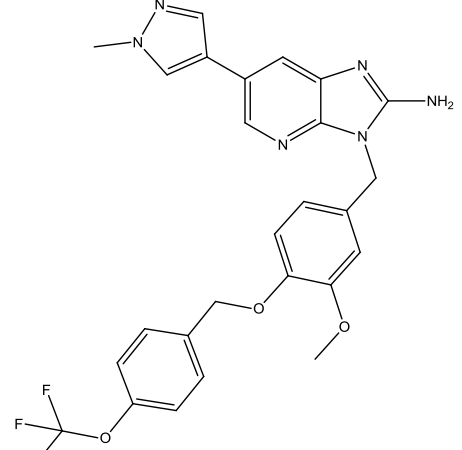
ТГК-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-37-1	6-(4-Фторфеніл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-37-2	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-37-3	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піримідин-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	

Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-37-4	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-37-5	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піридин-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-37-6	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піридин-3-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	

Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-38	3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піридин-2-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	
Пр. 3-39	3-(3-Метокси-4-((4-(перфторетил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	
Пр. 3-40-1	3-(3-Метокси-4-((4-(трифторметокси)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	

Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-40-2	3-(3-Метокси-4-((4-((трифторметил)тіо)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	
Пр. 3-40-3	3-(4-((6-Ізопропілпіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	
Пр. 3-40-4	3-(3-Метокси-4-((4-(2,2,2-трифторетил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	

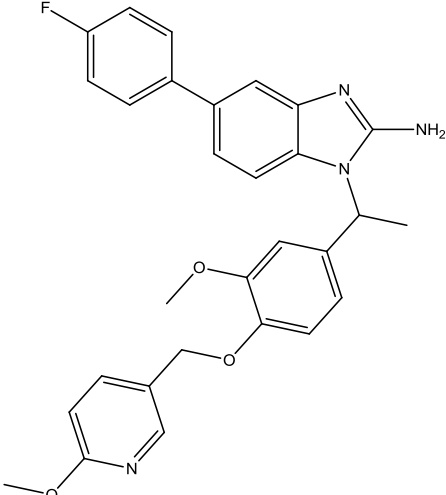
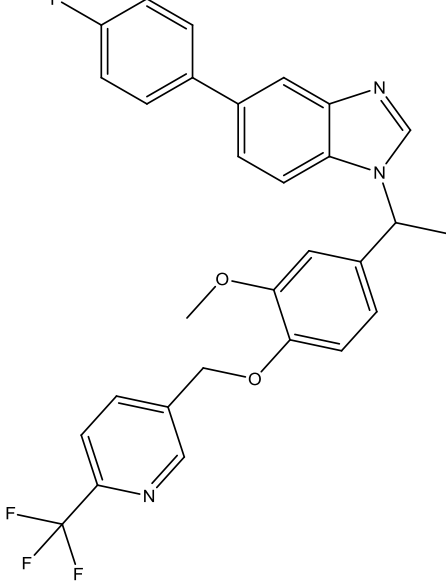
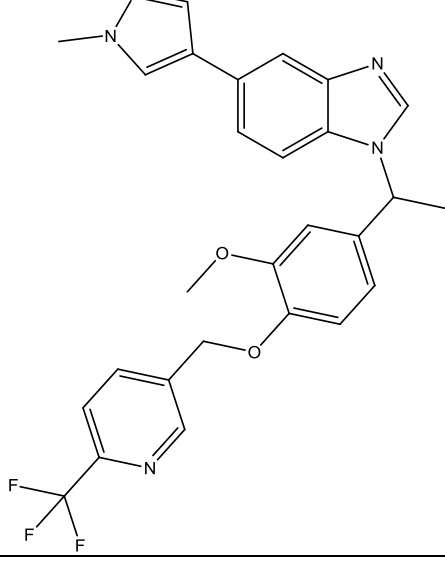
ТГК-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-40-5	3-(3-Метокси-4-((2-(трифторметил)тіазол-4-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-41	6-(Циклогексилетиніл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	
Пр. 3-42	4-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)бут-3-ин-1-ол	

Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-43	3-(4-(Циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	
Пр. 3-44	3-(3-Метокси-4-((3-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-8-іл)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	
Пр. 3-45	1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-амін	

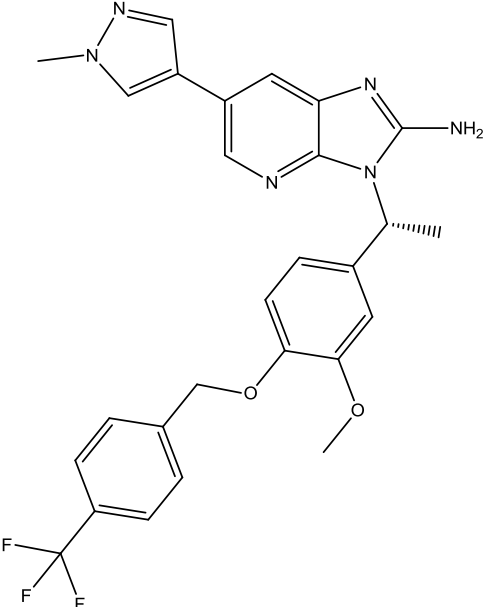
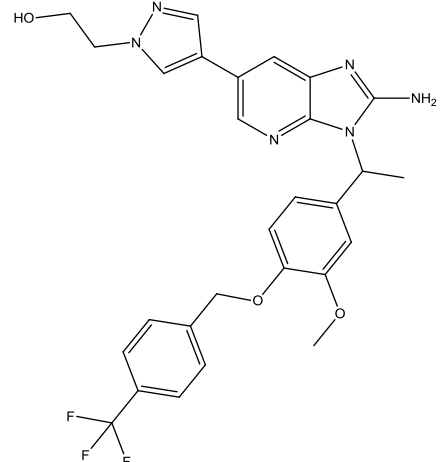
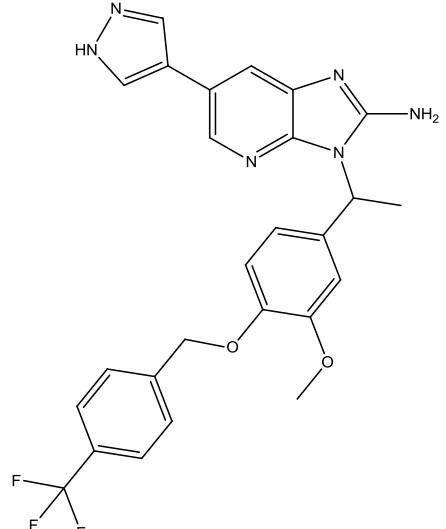
ТГК-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-46	5-(4-Фторфеніл)-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	
Пр. 3-47	5-(4-Фторфеніл)-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1Н-бензо[d]імідазол	
Пр. 3-48-1	1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[d]імідазол	

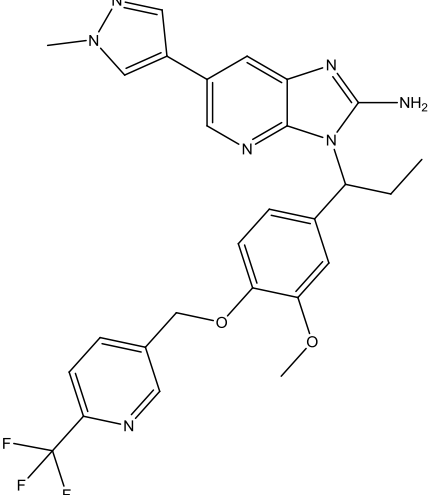
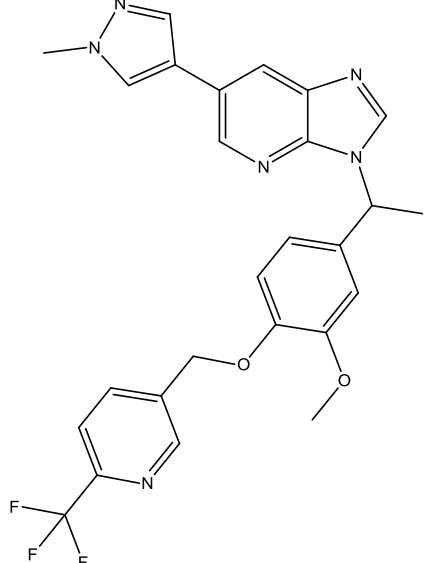
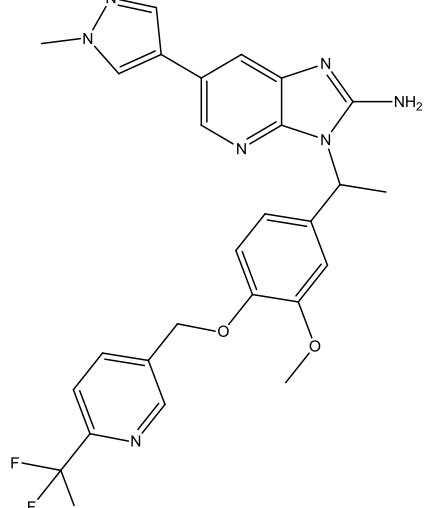
Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-48-2	4-(1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бут-3-ин-1-ол	
Пр. 3-49	3-(1-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	
Пр. 3-49-6a	3-(1-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (енантиомер а)	

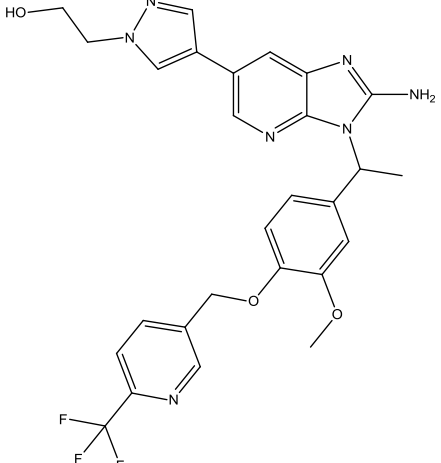
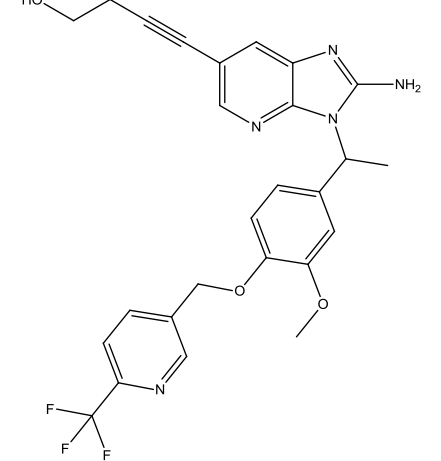
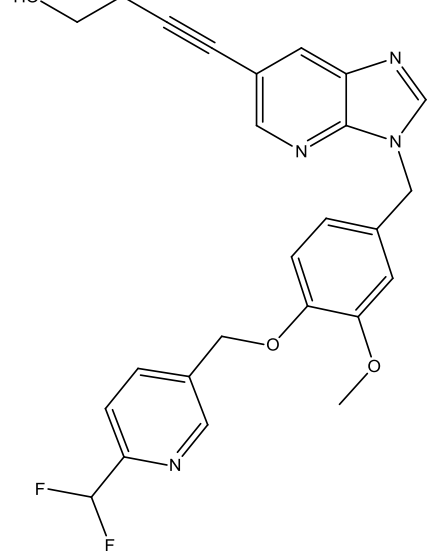
Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-49-6b	3-(1-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (енантіомер b)	
Пр. 3-50-1	2-(4-(2-Аміно-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1H-піразол-1-іл)етан-1-ол	
Пр. 3-50-2	3-(1-(3-Метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	

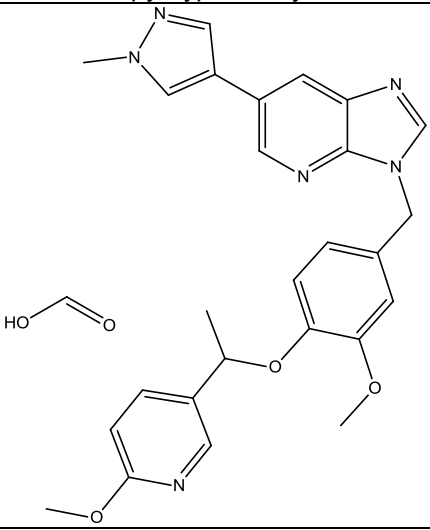
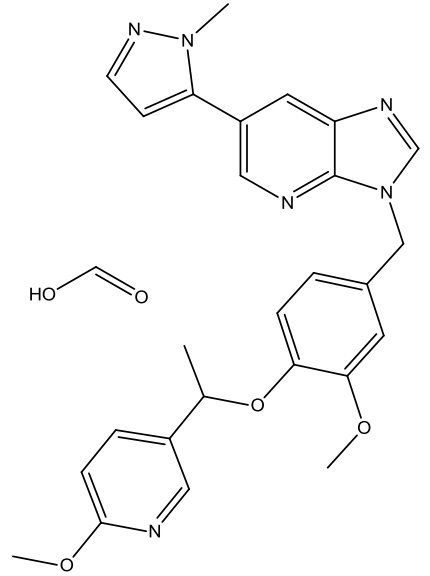
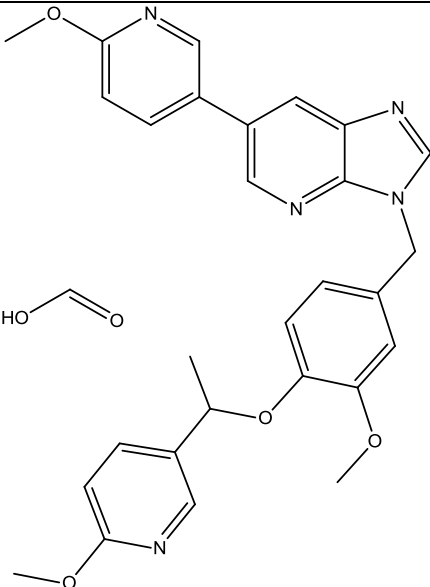
Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-51	3-(1-(3-Метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	
Пр. 3-52	3-(1-(3-Метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин	
Пр. 3-53	3-(1-(3-Метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5- <i>b</i>]піридин-2-амін	

Тrk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-54	2-(4-(2-Аміно-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1Н-піразол-1-іл)етан-1-ол	
Пр. 3-55	4-(2-Аміно-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)бут-3-ин-1-ол	
Пр. 3-56	4-(3-(4-((6-(Дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)бут-3-ин-1-ол	

Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-57	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину форміат	
Пр. 3-58-1	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину форміат	
Пр. 3-58-2	3-(3-Метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину форміат	

Trk-інгібітори

№ прикладу	Назва сполуки	Структура сполуки
Пр. 3-58-3	6-(2-Фторпіридин-4-іл)-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину форміат	

В одному варіанті здійснення даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить Trk-інгібітори формули (I). В іншому варіанті здійснення даного винаходу фармацевтичну композицію, що містить Trk-інгібітори формули (I), вводять в ефективній кількості для досягнення необхідного терапевтичного ефекту. Фахівець у даній галузі зможе визначити ефективну кількість фармацевтичної композиції, що містить Trk-інгібітори формули (I), залежно від індивідууму та стану, що підлягають лікуванню.

В одному варіанті здійснення даного винаходу Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна застосовувати для лікування болю. В іншому варіанті здійснення даного винаходу Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна застосовувати у лікуванні болю, пов'язаного з остеоартритом. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна застосовувати у лікуванні остеоартриту.

В одному варіанті здійснення даного винаходу Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна застосовувати для інгібування тропоміозин-залежної кінази. В іншому варіанті здійснення даного винаходу Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна застосовувати для інгібування TrkA. В іншому варіанті здійснення даного винаходу Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна застосовувати для інгібування TrkB. У ще одному варіанті здійснення даного винаходу Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна застосовувати для інгібування TrkC.

Trk-інгібітори за даним винаходом можна вводити окремо або у фармацевтичній композиції, що містить Trk-інгібітор або декілька Trk-інгібіторів. Придатні фармацевтичні композиції можуть містити Trk-інгібітор та один або декілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. Форма, у якій вводять Trk-інгібітори, наприклад, порошок, таблетка, капсула, розчин, суспензія або емульсія, залежить частково від шляху, за допомогою якого їх вводять. Trk-інгібітори можна вводити, наприклад, перорально або за допомогою ін'єкції. Придатні наповнювачі включають без обмеження неорганічні або органічні матеріали, такі як желатин, альбумін, лактозу, крохмаль, стабілізатори, засоби для розчинення, емульгуювальні засоби, солі та буфери. Придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі для внутрішньосуглобових складів, таких як розчини або суспензії, включають без обмеження комерційно доступні інертні гелі або рідини.

Trk-інгібітори та фармацевтичні композиції, що містять Trk-інгібітори, можна вводити окремо або у комбінації з одним або декількома додатковими лікарськими засобами. Додаткові лікарські засоби, що вводять у комбінації з Trk-інгібіторами та фармацевтичними композиціями, що містять Trk-інгібітори за даним винаходом, включають терапевтичні препарати для лікування болю й остеоартриту. Додаткові лікарські засоби можна вводити одночасно з Trk-інгібіторами та фармацевтичними композиціями, що містять Trk-інгібітори. Додаткові лікарські засоби також

можна вводити послідовно з Trk-інгібіторами та фармацевтичними композиціями, що містять Trk-інгібітори.

In vitro й in vivo ефекти Trk-інгібіторів та способи одержання переважних Trk-інгібіторів за даним винаходом описані у прикладах.

5 Приклади

Приклад 1: in vitro дослідження

Приклад 1-1: активність TrkA

Реагенти та витратні матеріали придбали у Sigma Aldrich, Carina Biosciences або Caliper Life Sciences. Усі умови аналітичних реакцій для визначень IC_{50} містилися у лінійній області по відношенню до часу та концентрації ферменту. У 384-лунковому поліпропіленовому планшеті TrkA (0,4 нМ, Carina 08-186) попередньо інкубували у 100 мМ буфера Hepes-NaOH, pH 7,5, що містив 0,01 % Triton X-100, 10 мМ $MgCl_2$, 0,1 % BSA, 1 мМ DTT, 10 мкМ ортованадату натрію, та 10 мкМ бета-гліцерофосфаті, та сполуку з концентрацією 2,5 % DMSO протягом 15 хвилин за кімнатної температури. Реакцію ініціювали рівним об'ємом пептидного субстрату (Caliper Life Sciences, номер за каталогом 760430) та ATP у наведеному вище буфері. Кінцеві концентрації у реакційній суміші становили 200 пМ TrkA, 1,5 мкМ пептидного субстрату та 55 мкМ ATP (ATP Km). Реакційну суміш інкубували за кімнатної температури протягом 180 хвилин та реакцію закінчували за допомогою буфера, що містив надлишок EDTA (100 мМ Hepes-NaOH, pH 7,5, 0,02 % Brij, 0,1 % CR-3, 0,36 % DMSO та 100 мМ EDTA). Планшет аналізували протягом одного циклу на LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Хопкінтон, Массачусетс) в аналізі за типом аналізу зі зсувом рухливості, що проходить поза чіпом, з "висхідною" напругою – 2250 вольт, "нисхідною" напругою -500 вольт та вакууметричним тиском -1,6 фунта/кв. дюйм (psi). За допомогою LabChip 3000 розділяли та вимірювали флуоресцентний сигнал міченого флуорисцеїном пептидного субстрату та міченого флуорисцеїном пептидного продукту, що присутні у кожній лунці. Результати виражали у вигляді відсоткового перетворення шляхом вимірювання висоти піків як для субстрату, так і для продукту, та поділу висоти піку для продукту на суму значень висоти піку як для субстрату, так і для продукту. У кожному планшеті для вичислення відсоткового перетворення інгібування сполук, що тестувалися, та величини Z' -фактора (Z' prime value) застосовували контролю зі 100 % інгібуванням (з насиченою концентрацією стауроспорину) та 0 % інгібуванням (субстрат із ферментом та DMSO).

У таблиці 2 наведена IC_{50} TrkA для вибраних сполук.

Приклад 1-2: активність TrkB

Реагенти та витратні матеріали придбали у Sigma Aldrich, Carina Biosciences або Caliper Life Sciences. Усі умови аналітичних реакцій для визначень IC_{50} містилися у лінійній області по відношенню до часу та концентрації ферменту. У 384-лунковому поліпропіленовому планшеті TrkB (0,6 нМ, Carina 08-187) попередньо інкубували у 100 мМ буфера Hepes-NaOH, pH 7,5, що містив 0,01 % Triton X-100, 10 мМ $MgCl_2$, 0,1 % BSA, 1 мМ DTT, 10 мкМ ортованадату натрію, та 10 мкМ бета-гліцерофосфаті, та сполуку з концентрацією 2,5 % DMSO протягом 15 хвилин за кімнатної температури. Реакцію ініціювали рівним об'ємом пептидного субстрату (Caliper Life Sciences, номер за каталогом 760430) та ATP у наведеному вище буфері. Кінцеві концентрації у реакційній суміші становили 300 пМ TrkB, 1,5 мкМ пептидного субстрату та 70 мкМ ATP (ATP Km). Реакційну суміш інкубували за кімнатної температури протягом 180 хвилин та реакцію закінчували за допомогою буфера, що містив надлишок EDTA (100 мМ Hepes-NaOH, pH 7,5, 0,02 % Brij, 0,1 % CR-3, 0,36 % DMSO та 100 мМ EDTA). Планшет аналізували протягом одного циклу на LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Хопкінтон, Массачусетс) в аналізі за типом аналізу зі зсувом рухливості, що проходить поза чіпом, з "висхідною" напругою – 2250 вольт, "нисхідною" напругою -500 вольт та вакууметричним тиском -1,6 фунта/кв. дюйм (psi). За допомогою LabChip 3000 розділяли та вимірювали флуоресцентний сигнал міченого флуорисцеїном пептидного субстрату та міченого флуорисцеїном пептидного продукту, що присутні у кожній лунці. Результати виражали у вигляді відсоткового перетворення шляхом вимірювання висоти піків як для субстрату, так і для продукту, та поділу висоти піку для продукту на суму значень висоти піку як для субстрату, так і для продукту. У кожному планшеті для вичислення відсоткового перетворення інгібування сполук, що тестувалися, та величини Z' -фактора (Z' prime value) застосовували контролю зі 100 % інгібуванням (з насиченою концентрацією стауроспорину) та 0 % інгібуванням (субстрат із ферментом та DMSO).

У таблиці 2 наведена IC_{50} TrkB для вибраних сполук.

Приклад 1-3: активність TrkC

TrkC людини, каталітичний домен [456-825(кінець)] амінокислот із номером доступу NP_002521.2] експресували як N-кінцевий GST-злитий білок (69 кДа) за допомогою бакуловirusної системи експресії. GST-TRKC очищали за допомогою хроматографії на

глутатіон-сефарозі та зберігали у 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 0,05 % Brij35, 1 mM DTT, 10 % гліцерину, pH 7,5, за -80°C. Кіназну активність вимірювали за допомогою аналізу зі зсувом рухливості, що проходить поза чіпом. Фермент інкубували з міченим флуорисцеїном субстратом, SrcTide за присутності 100 мкМ ATP (Mg або Mn/ATP). Фосфорильовані та нефосфорильовані субстрати розділяли та визначали за допомогою LabChip™3000.

У таблиці 2 показана IC₅₀ TrkC для вибраних сполук.

Приклад 1-4: активність c-FMS

Реагенти та витратні матеріали придбали у Sigma Aldrich, Carma Biosciences або Caliper Life Sciences. Усі умови аналітичних реакцій для визначень IC₅₀ містилися у лінійній області по відношенню до часу та концентрації ферменту. У 384-лунковому поліпропіленовому планшеті c-FMS (0,14 нМ, Carma 08-155) попередньо інкубували у 100 mM буфера Hepes-NaOH, pH 7,5, що містив 0,01 % Triton X-100, 10 mM MgCl₂, 0,1 % BSA, 1 mM DTT, 10 мкМ ортованадату натрію, та 10 мкМ бета-гліцерофосфаті, та сполуку з концентрацією 2,5 % DMSO протягом 15 хвилин за кімнатної температури. Реакцію ініціювали рівним об'ємом пептидного субстрату (Caliper Life Sciences, номер за каталогом 760430) та ATP у наведеному вище буфері. Кінцеві концентрації у реакційній суміші становили 70 пМ c-FMS, 1,5 мкМ пептидного субстрату та 500 мкМ ATP (ATP Km). Реакційну суміш інкубували за кімнатної температури протягом 120 хвилин та реакцію закінчували за допомогою буфера, що містив надлишок EDTA (100 mM Hepes-NaOH, pH 7,5, 0,02 % Brij, 0,1 % CR-3, 0,36 % DMSO та 100 mM EDTA). Планшет аналізували протягом одного циклу на LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Хопкінтон, Массачусетс) в аналізі за типом аналізу зі зсувом рухливості, що проходить поза чіпом, з "висхідною" напругою – 2250 вольт, "нисхідною" напругою -500 вольт та вакууметричним тиском -1,6 фунта/кв. дюйм (psi). За допомогою LabChip 3000 розділяли та вимірювали флуоресцентний сигнал міченого флуорисцеїном пептидного субстрату та міченого флуорисцеїном пептидного продукту, що присутні у кожній лунці. Результати виражали у вигляді відсоткового перетворення шляхом вимірювання висоти піків як для субстрату, так і для продукту, та поділу висоти піку для продукту на суму значень висоти піку як для субстрату, так і для продукту. У кожному планшеті для вичислення відсоткового перетворення інгібування сполук, що тестувалися, та величини Z' - фактора (Z' prime value) застосовували контролю зі 100 % інгібуванням (з насиченою концентрацією стауроспорину) та 0 % інгібуванням (субстрат із ферментом та DMSO).

У таблиці 2 показана IC₅₀ c-FMS для вибраних сполук.

Таблиця 2

Результати in vitro досліджень відповідних Trk-інгібіторів
[IC₅₀ TrkA, TrkB та c-FMS]

№ прикладу	Назва сполуки	IC ₅₀ TrkA (мкМ)	IC ₅₀ TrkB (мкМ)	IC ₅₀ TrkC (нМ)	IC ₅₀ c-FMS (мкМ)
Пр. 3-1	1- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	0,001	0,0005	--	0,002
Пр. 3-2-1	1- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (піримідин-5-іл) -1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	0,086	0,023	--	0,004
Пр. 3-2-2	1- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (піридин-4-іл) -1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	0,008	0,004	--	0,002
Пр. 3-2-3	1- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -5- (1- (2-морфоліноетил) -1Н-піразол-4-іл) -1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	0,003	0,001	--	0,004
Пр. 3-3	(5- (2-Аміно-1- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) піридин-2-іл) диметилфосфіноксид	0,007	0,006	--	0,001
Пр. 3-4	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (піримідин-5-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	0,836	0,252	--	0,03
Пр. 3-5	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (1- (піперидин-4-іл) -1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,006	0,005	--	0,002
Пр. 3-6	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (4- (піперидин-3-іл) -1Н-1,2,3-триазол-1-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	0,175	0,086	--	0,006
Пр. 3-7	2- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) -5- (піперидин-4-іл) -1,3,4-оксадіазол	0,434	0,439	--	0,028
Пр. 3-8	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (піперидин-4-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	11,1	3,46	--	0,359
Пр. 3-9	4- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) морфолін	0,793	0,257	--	0,027

Таблиця 2

Результати in vitro досліджень відповідних Trk-інгібіторів
[IC₅₀ TrkA, TrkB та c-FMS]

№ прикладу	Назва сполуки	IC ₅₀ TrkA (мкМ)	IC ₅₀ TrkB (мкМ)	IC ₅₀ TrkC (нМ)	IC ₅₀ c-FMS (мкМ)
Пр. 3-10	2- (1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) піперидин-4-іл) пропан-2-амін	0,652	0,574	--	0,013
Пр. 3-11	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	0,135	0,12	--	0,012
Пр. 3-12	1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) піперидин-4-амін	1,03	0,637	--	0,031
Пр. 3-13	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (4-метилпіперазин-1-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	1,13	0,443	--	0,032
Пр. 3-14	1- (2-Аміно-1- (3-метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) -4-метилпіперазин-2-он	8,98	4,37	--	0,33
Пр. 3-15	3- (3-Метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0003	0,0001	0,503	0,002
Пр. 3-16	(5- (2-Аміно-3- (3-метокси-4- ((4-метоксибензил) окси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) піридин-2-іл) диметилфосфіноксид	0,0005	0,0002	--	0,002
Пр. 3-17	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (4-метилпіперазин-1-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,179	0,066	--	0,016
Пр. 3-18-1	2- (1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) піперидин-4-іл) пропан-2-амін	0,054	0,057	--	0,005
Пр. 3-18-2	4- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) морфолін	0,09	0,031	--	0,008
Пр. 3-18-3	6- (4-Циклопропілпіперазин-1-іл) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,113	0,052	--	0,016
Пр. 3-18-4	4- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) -1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан	0,47	0,349	--	0,036
Пр. 3-18-5	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,025	0,021	--	0,007
Пр. 3-18-6	1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) піперидин-4-амін	0,232	0,133	--	0,012
Пр. 3-18-7	(S) -1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) піролідін-2-карбонова кислота	0,008	0,013	--	0,032
Пр. 3-19	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (1- (піперидин-4-іл) -1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,001	0,0009	--	0,002
Пр. 3-20	3- (3-Метокси-4- ((6-метилпіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (1- (піперидин-4-іл) -1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,0009	0,0006	--	0,003
Пр. 3-21	3- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) -5- (піперидин-4-іл) -1,2,4-оксадіазол	0,026	0,024	--	0,007
Пр. 3-22	3- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) -5- (піперидин-4-іл) -1,2,4-оксадіазол	0,306	0,317	--	0,015
Пр. 3-23	2- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) -5- (піперидин-4-іл) -1,3,4-оксадіазол	0,051	0,057	--	0,013
Пр. 3-24	2- (1- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) -1Н-1,2,3-триазол-4-іл) пропан-2-амін	0,088	0,043	--	0,007
Пр. 3-25	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (4- (піперидин-3-іл) -1Н-1,2,3-триазол-1-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,032	0,018	--	0,003
Пр. 3-26	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (4-метилпіперазин-1-іл) -1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	0,59	0,315	--	0,03
Пр. 3-27	1- (2-Фтор-5-метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (4-метилпіперазин-1-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	0,852	0,305	--	0,379
Пр. 3-28	3- (3-Етокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (4-метилпіперазин-1-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,337	0,179	--	0,012

Результати in vitro досліджень відповідних Trk-інгібіторів
[IC₅₀ TrkA, TrkB та c-FMS]

№ прикладу	Назва сполуки	IC ₅₀ TrkA (мкМ)	IC ₅₀ TrkB (мкМ)	IC ₅₀ TrkC (нМ)	IC ₅₀ c-FMS (мкМ)
Пр. 3-29	1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) -4-метилпіперазин-2-он	6,02	4,28	--	0,431
Пр. 3-30	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин	0,201	0,118	--	0,015
Пр. 3-31	1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -5- (5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	1,48	0,889	--	0,161
Пр. 3-32	7- (3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл) -1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол	0,36	0,15	--	0,041
Пр. 3-33	7- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) -1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол	1,16	0,372	--	0,151
Пр. 3-34	3- (3-Метокси-4- (1- (6-метоксипіридин-3-іл) пропоксид) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,032	0,026	--	0,059
Пр. 3-35-1	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0006	0,0003	--	0,003
Пр. 3-35-2	3- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0002	0,0002	--	0,005
Пр. 3-35-3	3- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) оксид) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0002	0,0003	--	0,005
Пр. 3-35-4	3- (4- ((6-Циклопропілпіридин-3-іл) метокси) -3-метоксибензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0002	0,0002	--	0,003
Пр. 3-35-5	3- (3-Метокси-4- ((2-метилтіазол-4-іл) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0005	0,0002	--	0,005
Пр. 3-36	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6-феніл-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,006	0,004	--	0,007
Пр. 3-37-1	6- (4-Фторфеніл) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,009	0,004	--	0,009
Пр. 3-37-2	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-3-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,003	0,002	--	0,005
Пр. 3-37-3	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (піримідин-5-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,051	0,016	--	0,011
Пр. 3-37-4	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,014	0,013	--	0,005
Пр. 3-37-5	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (піридин-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,002	0,0007	--	0,002
Пр. 3-37-6	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (піридин-3-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,005	0,002	--	0,006
Пр. 3-38	3- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -6- (піридин-2-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,004	0,002	--	0,005
Пр. 3-39	3- (3-Метокси-4- ((4- (перфторетил) бензил) оксид) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0003	0,0006	--	0,028
Пр. 3-40-1	3- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметокси) бензил) оксид) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0002	0,0002	--	0,008
Пр. 3-40-2	3- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) тіо) бензил) оксид) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін	0,0002	0,0006	--	0,018

Таблиця 2

Результати in vitro досліджень відповідних Trk-інгібіторів
[IC₅₀ TrkA, TrkB та c-FMS]

№ прикладу	Назва сполуки	IC ₅₀ TrkA (мкМ)	IC ₅₀ TrkB (мкМ)	IC ₅₀ TrkC (нМ)	IC ₅₀ c-FMS (мкМ)
Пр. 3-40-3	3- (4- ((6-Ізопропілпіридин-3-іл) метокси) -3-метоксибензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	0,0002	0,0002	--	0,005
Пр. 3-40-4	3- (3-Метокси-4- ((4- (2,2,2-трифторетил) бензил) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	0,0002	0,0003	--	0,01
Пр. 3-40-5	3- (3-Метокси-4- ((2- (трифторметил) тіазол-4-іл) метокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	0,0002	0,0002	--	0,007
Пр. 3-41	6- (Циклогексилетиніл) -3- (3-метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	0,065	0,08	--	0,213
Пр. 3-42	4- (2-Аміно-3- (3-метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл) бут-3-ин-1-ол	0,007	0,003	--	0,013
Пр. 3-43	3- (4- (Циклопропіл (6-метоксипіридин-3-іл) метокси) -3-метоксибензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	0,058	0,051	--	0,794
Пр. 3-44	3- (3-Метокси-4- ((3-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-8-іл) окси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	0,039	0,041	--	0,765
Пр. 3-45	1- (1- (3-Метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -5- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	0,003	0,001	--	0,073
Пр. 3-46	5- (4-Фторфеніл) -1- (1- (3-метокси-4- ((6-метоксипіридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -1Н-бензо[d]імідазол-2-амін	0,085	0,037	--	0,686
Пр. 3-47	5- (4-Фторфеніл) -1- (1- (3-метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -1Н-бензо[d]імідазол	1,24	0,427	--	4,13
Пр. 3-48-1	1- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -5- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -1Н-бензо[d]імідазол	0,102	0,014	--	0,16
Пр. 3-48-2	4- (1- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -1Н-бензо[d]імідазол-5-іл) бут-3-ин-1-ол	0,692	0,127	--	4,68
Пр. 3-49	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) феніл) етил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	н/д	н/д	--	н/д
Пр. 3-49-6a	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) феніл) етил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін (енантиомер а)	0,0003	0,0006	--	0,019
Пр. 3-49-6b	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) феніл) етил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін (енантиомер b)	0,005	0,003	--	0,096
Пр. 3-50-1	2- (4- (2-Аміно-3- (1- (3-метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) феніл) етил) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл) -1Н-піразол-1-іл) етан-1-ол	н/д	н/д	--	н/д
Пр. 3-50-2	3- (1- (3-Метокси-4- ((4- (трифторметил) бензил) окси) феніл) етил) -6- (1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	н/д	н/д	--	н/д
Пр. 3-51	3- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) пропіл) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	н/д	н/д	--	н/д
Пр. 3-52	3- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин	0,007	0,001	--	0,056
Пр. 3-53	3- (1- (3-Метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	0,0004	0,0006	--	0,019
Пр. 3-54	2- (4- (2-Аміно-3- (1- (3-метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл) -1Н-піразол-1-іл) етан-1-ол	н/д	н/д	--	н/д
Пр. 3-55	4- (2-Аміно-3- (1- (3-метокси-4- ((6- (трифторметил) піридин-3-іл) метокси) феніл) етил) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл) бут-3-ин-1-ол	0,001	0,001	--	0,137
Пр. 3-56	4- (3- (4- ((6- (Дифторметил) піридин-3-іл) метокси) -3-метоксибензил) -3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл) бут-3-ин-1-ол	0,017	0,004	--	0,025

Таблиця 2

Результати in vitro досліджень відповідних Trk-інгібіторів
[IC₅₀ TrkA, TrkB та c-FMS]

№ прикладу	Назва сполуки	IC ₅₀ TrkA (мкМ)	IC ₅₀ TrkB (мкМ)	IC ₅₀ TrkC (нМ)	IC ₅₀ c-FMS (мкМ)
Пр. 3-57	3- (3-Метокси-4- (1- (6-метоксипіридин-3-іл) етокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-4-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридину форміат	0,035	0,013	--	0,058
Пр. 3-58-1	3- (3-Метокси-4- (1- (6-метоксипіридин-3-іл) етокси) бензил) -6- (1-метил-1Н-піразол-5-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридину форміат	0,449	0,219	--	0,082
Пр. 3-58-2	3- (3-Метокси-4- (1- (6-метоксипіридин-3-іл) етокси) бензил) -6- (6-метоксипіридин-3-іл) -3Н-імідазо[4,5-б]піридину форміат	0,16	0,061	--	0,103
Пр. 3-58-3	6- (2-Фторпіридин-4-іл) -3- (3-метокси-4- (1- (6-метоксипіридин-3-іл) етокси) бензил) -3Н-імідазо[4,5-б]піридину форміат	0,215	0,068	--	0,102

н/д немає даних.

-- означає не тестували.

Приклад 2: in vivo дослідження

Приклад 2-1: Ефект Trk-інгібіторів на реактивований за допомогою пептидоглікану-полісахариду артрит колінного суглобу

5 Самці щурів лінії Lewis аклімувалися до умов випробувальної лабораторії протягом 7 днів. Щурів поміщали по 5 особин на клітку у клітки з полікарбонату за типом коробки для взуття з кришками із дроту, підстилкою з деревної стружки та підвішеними пляшками з їжею та водою.

10 На -21 день самців щурів лінії Lewis рандомізували у групи обробки за масою тіла. Щурів піддавали анестезії та їм вводили пептидоглікан-полісахарид (PGPS) у праве коліно для індукції PGPS-артриту. Артрит реактивували на 0 та 14 дні за допомогою IV ін'єкції PGPS у хвіст. Тваринам вводили дозами внутрішньосуглобово носій, триамцінолон та тестову сполуку на -7 день. Групи обробки наведені у таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Групи обробки з PGPS-артритом колінного суглобу

Група	Обробка	Доза
1	Носій (Відсутність реактивації)	Не застосовується
2	Носій	Не застосовується
3	Триамцінолон	0,06 мг
4	3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін	1 мг

15 Щурів зважували на стадії включення та на 0, 4, 14 та 18 дні. Товщину коліна вимірювали за допомогою циркуля на стадії включення та на 0, 2, 4, 14, 16 та 18 дні. Аналіз ходи проводили на 0-4 та 14-18 дні з відеозаписом вибраних тварин на 3 та 17 дні. Аналіз ходи виконували шляхом нанесення чорнила на вентральну поверхню ступні та запису маси, що переноситься під час руху на папері.

20 Тварин виводили з експерименту на 18 день. Праві коліна видаляли, обрізали зайву тканину та збирали у 10 % нейтральний буферний формалін. Через два дні у формаліновому буфері та три дні у 10 % мурашиній кислоті, засобі для декальцифікації, коліна розрізали на дві приблизно однакові половини у фронтальній площині, піддавали заливці у парафін та забарвлювали за допомогою T.Blue. Потім проводили гістологічні дослідження щодо резорбції кістки, запалення, пануса та пошкодження хряща.

25 Значення маси тіла, дефект ходи та вимірювання за допомогою циркуля аналізували із застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу (1-факторного ANOVA) з апостеріорним критерієм множинного порівняння Даннета. Бали за ходу аналізували із застосуванням критерію Краскала-Уоліса (непараметричного ANOVA) з апостеріорним критерієм множинного порівняння

Данна. Бали за гістопатологію аналізували із застосування критерію Краскела-Уоліса (непараметричного ANOVA) з апостеріорним критерієм множинного порівняння Данна.

Тварини у групі з контролем-носієм досягали у середньому маси тіла приблизно 96 грам у процесі дослідження, що була істотно зниженою порівняно з групою контролю без реактивації.

5 Під час порівняння будь-яких груп обробки не спостерігали істотних відмінностей. Після другої реактивації у декількох тварин розвинулось систематичне PGPS-запалення, що вражало гомілковостопні суглоби та ставило під загрозу вимірювання ступеня виявлення болю. Бали за

10 ходу та дефект ходи для групи з контролем-носієм досягали максимуму на другий день після першої реактивації та на перший день після другої реактивації, та вони були істотно вищі порівняно з групою контролю без реактивації у всі моменти часу, за винятком двох моментів часу перед реактивацією (0 та 14 дні). Перша реактивація досягала більш високого максимуму, але падала різкіше. Характер повністю змінювався для вимірювань коліна за допомогою циркуля з набагато більш високим максимумом та більш різким падінням після другої реактивації. На гістопатологічних зрізах спостерігалось запалення зі ступенем виявлення від

15 помітного до серйозного з панусом та пошкодження хряща зі ступенем виявлення від найменшого до легкого та резорбція кістки зі ступенем виявлення від найменшого до помірного. Всі параметри були істотно підвищені порівняно з групою контролю без реактивації, що мала найменші враження, за винятком резорбції кістки, що перебувала у діапазоні від найменшої до помітної.

20 Тварини, оброблені 0,06 мг триамцінолону, мали істотно знижені бали за ходу та дефект ходи протягом першої реактивації (1-4 дні) та на 15, 17 та 18 дні другої реактивації. Величини AUC також були істотно знижені незалежно від того, чи вираховували кожну реактивацію окремо (74-99 %) або їх додавали (88-92 %). Вимірювання колін за допомогою циркуля були істотно знижені на 2, 4, 16 та 18 дні, а також перед першою реактивацією на 0 день із

25 відповідними 53-106 % зниженнями AUC. На гістопатологічних зрізах спостерігали істотні 61-88 % зниження щодо всіх параметрів з істотним 74 % зниженням доданих балів.

Тварини, оброблені 1 мг 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну, характеризувалися істотними зниженнями у балах за ходу та дефекті ходи протягом першої реактивації. Бали були істотно знижені протягом

30 другої реактивації, та зниження дефекту були істотними на 15, 17 та 18 дні. Величини AUC для першої (92-93 %) та другої (85-86 %) реактивації були істотно знижені як щодо балів, так і щодо дефекту, та додана AUC була значно нижче для дефекту (84 %). Значення вимірювання колін за допомогою циркуля були істотно знижені на 14 день (безпосередньо перед другою реактивацією). Величини AUC здебільшого не змінювалися під дією обробки. На

35 гістопатологічних зрізах спостерігалися істотні 49-94 % зниження щодо всіх параметрів з істотним 70 % зниженням доданих балів.

Приклад 2-2: ефект Trk-інгібіторів на індукований моноіодацетатом натрію остеоартрит

Самці щурів лінії Wistar аклімувалися до умов випробувальної лабораторії протягом 5 днів.

Щурів окремо поміщали у клітки з полікарбонату за типом коробки для взуття-мікроізолятори з підстилкою із стрижнів кукурудзяних початків та пляшки з водою. Їжа відомої композиції у

40 вигляді сухих гранул та харчові компоненти були доступні ad libitum.

Тварин рандомізували за типом обробки за допомогою он-лайн генератора випадкових чисел. Кожній групі обробки присвоювали номер, вводили до генератору випадкових чисел, записували, а потім транслювали назад до відповідної обробки. Всі ін'єкції вводили у ліву ногу, якщо обробка зазначена як "на протилежному боці", у цьому випадку ін'єкцію вводили у праву

45 ногу. На момент введення ін'єкцій з обробками обидві ноги у всіх тварин обголювали для приховання інформації для виконавця випробування.

Щурів зважували за день до ін'єкції моноіодацетату натрію (MIA), засобу, застосовуваного для індукції остеоартриту у тварин. У день ін'єкції щури з груп 2-8 одержували підшкірну (SC) дозу бупренорфіну щонайменше за одну годину до індукції. Індукцію анестезії одержували всі

50 групи. Необроблюваних тварин потім поміщали для повернення у нормальний стан. Всі інші тварини одержували ін'єкцію MIA. У тварин, що одержували MIA, задня кінцівка була зігнута, й ін'єкцію MIA (25 мкл) впорскували у внутрішньосуглобовий простір за допомогою голки 27 калібру ½ дюйма. Здійснювали типові ведення післяопераційного періоду (двічі на день

55 протягом 48 годин).

Група	Обробка	Тварини / Група	Тварини / Момент часу
1	Необроблювані	8	8
2	MIA / LRS*	8	8
3	MIA / 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (100 мкг), "на тому ж боці"	8	8
4	MIA / 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (100 мкг), "на протилежному боці"	8	8
5	MIA / 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (30 мкг), "на тому ж боці"	8	8
6	MIA / 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (30 мкг), "на протилежному боці"	8	8
7	MIA / 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (10 мкг), "на тому ж боці"	8	8
8	MIA / 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (10 мкг), "на протилежному боці"	8	8

* Лактований розчин Рінгера: ін'єкція контроль/плацебо.

На 8 день виріб, що тестували, вводили, як описано вище. На -1, 7, 14, 21, 28 та 35 дні після індукції оцінювали вагове навантаження. Застосовували шкалу вагового навантаження із застосуванням камери із плексигласу для оцінки кількості маси, що розподілялася на кожну задню кінцівку. Тварини аклімувалися до умов камери протягом щонайменше 5 хвилин до випробування, та розподіл маси записували 5 раз.

Жодних побічних ефектів щодо маси тіла у результаті обробки не було виявлено. MIA/LRS було істотно гірше, ніж MIA/3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін, "на тому ж боці", 100 мкг та 30 мкг на 35 день ($p < 0,05$).

3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін, 100 та 30 мкг, ін'єкції "на тому ж боці" були ефективними через чотири тижня після введення. 3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін, 10 мкг, "на тому ж боці", ефективність можна було спостерігати на 2-4 тижнях після введення. 3-(3-Метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін, 100 мкг, "на протилежному боці", не продемонстрував системного полегшення болю у будь-який момент часу протягом дослідження (1-4 тижнів), водночас введення 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну, 30 мкг, "на протилежному боці", давало у результаті ефективність тільки на момент часу 3 тиждень, та введення 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну, 10 мкг, "на протилежному боці", давало у результаті ефективність на 3 та 4 тижнях після введення.

Тварин виводили з експерименту на 36 день. Від кожної тварини збирали обидві колінні чашечки; шкіру вилучали із суглобу та надколінник видаляли, при цьому залишаючи таку ж кількість піднадколінникового жирового тіла незайману навколо суглобу. Колінну чашечку поміщали у відповідний контейнер із згорнутою марлею для закріплення колінної чашечки у контейнері та потім поміщали у 4 % параформальдегід. Дані зразки піддавали гістологічному дослідженню.

За допомогою гістопатології у колінному суглобі не виявляли жодних побічних змін,

пов'язаних із 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміном.

Приклад 3: синтез Trk-інгібіторів

Приклад 3-1: синтез 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну

Приклад 3-1-1: одержання 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензонітрилу

До перемішаного розчину 4-гідрокси-3-метоксибензонітрилу (2,43 г, 16,29 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл) додавали карбонат цезію (6,68 г, 20,50 ммоль) та п-метоксибензилу хлорид (2,81 г, 17,92 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури повернення флегми та перемішували. Через 1 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням 4,56 г (>100 %) 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензонітрилу у вигляді брудно-білої твердої речовини. Неочищений матеріал застосовували без очищення у наступній реакції.

Приклад 3-1-2: одержання (3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)феніл)метанаміну

До перемішаного розчину неочищеного 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензонітрилу (4,39 г, 16,29 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) додавали алюмогідрид літію (0,93 г, 24,44 ммоль, увага: виділення газу та помірний екзотермічний ефект). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 1 год. реакційну суміш охолоджували до 0 °С, повільно додаючи воду (930 мкл) (виділення газу). Суміш потім оброблювали 1 н. розчином гідроксиду натрію (930 мкл) та додатково водою (2,8 мл). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші протягом 15 хв. та потім її фільтрували через целіт за допомогою етилацетату. Фільтрат висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,90 г (86 % для 2 стадій) 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)феніл)метанаміну у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-1-3: одержання 4-бром-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нітроаніліну

До перемішаного розчину 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)феніл)метанаміну (4,48 г, 16,39 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл) додавали 4-бром-1-фтор-2-нітробензол (3,43 г, 15,61 ммоль) та діізопропілетиламін (2,52 г, 19,51 ммоль). Одержаний у результаті яскраво-жовтий розчин нагрівали до температури повернення флегми. Через 16 год. забезпечували охолодження жовтогарячої суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 150 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 7,71 г (99 %) 4-бром-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нітроаніліну у вигляді жовтогарячої напівтвердої речовини.

Приклад 3-1-4: одержання 4-бром-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-діаміну

До перемішаної суспензії 4-бром-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нітроаніліну (7,71 г, 16,30 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл), етанолі (25 мл) та воді (25 мл) додавали хлорид амонію (0,44 г, 8,15 ммоль) та залізний порошок (9,10 г, 163 ммоль). Суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 5 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт за допомогою етанолу. Фільтрат концентрували та залишок розподіляли між дихлорметаном та водою. Органічну фазу відділяли, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 6,73 г (95 %) 4-бром-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-діаміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-1-5: одержання 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну

До перемішаного розчину бромистого ціану (5,0 М в ацетонітрилі, 5,0 мл, 25,0 ммоль) у воді (75 мл) додавали розчин 4-бром-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-діаміну (3,40 г, 7,67 ммоль) у метанолі (75 мл), ацетонітрилі (75 мл) та дихлорметані (25 мл). Додавання розчину діаміну проводили більше 45 хв. Забезпечували перемішування одержаного у результаті коричневого розчину за кімнатної температури. Через 16 год. реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли у дихлорметані. Розчин промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 2,46 г жовтогарячо-коричневої твердої речовини. За допомогою розтирання неочищеного матеріалу з діетиловим етером одержували 1,54 г 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-1-6: одержання 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну

До перемішаної суспензії 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну (0,28 г, 0,59 ммоль) у 1,4-діоксані (8 мл) та воді (6 мл) додавали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразол (0,15 г, 0,73 ммоль), фосфат калію (0,44 г, 2,06 ммоль), трициклогексилфосфін (0,016 г, 0,059 ммоль) й ацетат паладію(II) (0,007 г, 0,029 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 125 °С у мікрохвильовому реакторі. Через 15 хв. реакційну суміш розріджували водою. Суміш екстрагували етилацетатом (х3) та об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,33 г світло-зеленої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-5 % 2 М аміаку у метанолі/дихлорметані) одержували 0,13 г (48 %) продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини: ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 3H), 7,05 – 6,87 (m, 6H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H) ppm; (M+1) 470.

Приклад 3-2: синтез додаткових сполук із 5-бром-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну

Наступні сполуки одержували за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-1, шляхом застосування відповідного партнера сполучення, що являє собою боронову кислоту/боронатний естер.

Приклад 3-2-1: 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-амін

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 – 9,07 (m, 3H), 7,57 – 7,54 (m, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,01 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 3H), 6,71 (br s, 2H), 6,66 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; (M+1) 468.

Приклад 3-2-2: 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-амін

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

Приклад 3-2-3: 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-амін

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 3H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 6,98 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 3H), 6,65 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,54 (br s, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,20 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,59 – 3,50 (m, 4H), 2,72 (t, J=6,6 Гц, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 4H) ppm; (M+1) 569.

Приклад 3-3: синтез (5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду

Приклад 3-3-1: одержання 4-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нітроаніліну

До перемішаного розчину 3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)феніл)метанаміну (5,02 г, 18,37 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл) додавали 1-фтор-4-йод-2-нітробензол (4,67 г, 17,49 ммоль) та діізопропілетиламін (2,83 г, 21,86 ммоль). Одержаний у результаті яскраво-жовтий розчин нагрівали до температури повернення флегми. Через 17 год. забезпечували охолодження жовтогарячої суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 9,49 г (>100 %) 4-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нітроаніліну у вигляді жовтогарячої напівтвердої речовини.

Приклад 3-3-2: одержання 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-діаміну

До перемішаного розчину 4-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-2-нітроаніліну (9,10 г, 17,49 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл), етанолі (50 мл) та воді (10 мл) додавали хлорид амонію (7,48 г, 139,9 ммоль) та гептагідрат сульфату заліза(II) (14,59 г, 52,47 ммоль). Яскраво-жовтогарячу суспензію оброблювали цинком (3,43 г, 52,47 ммоль). Суміш поступово нагрівали до температури повернення флегми. Через 3,5 год. колір реакційної суміші змінювався з жовтогарячого на оливково-зелений. На цій стадії забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури. Суміш фільтрували через целіт та осад після фільтрації промивали метанолом. Фільтрат концентрували, залишок суспендували у воді. Водну суміш екстрагували хлороформом (х 3). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 8,32 г (97 %) 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-діаміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-3-3: одержання 5-йод-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-

бензо[d]імідазол-2-аміну

До перемішаної суспензії 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)бензол-1,2-діаміну (8,32 г, 16,97 ммоль) у дихлорметані (100 мл) та метанолі (50 мл) додавали розчин бромистого ціану (5,0 М в ацетонітрилі, 17,0 мл, 85,00 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті коричневої реакційної суміші за кімнатної температури. Через 16 год. суміш оброблювали 1 н. розчином гідроксиду натрію (250 мл), та забезпечували її перемішування за кімнатної температури. Через 15 хв. утворювався осад. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації, промивали водою та висушували з одержанням 4,42 г (51 %) 5-йод-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-3-4: одержання 5-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну

До перемішаної суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну (0,40 г, 0,78 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) та воді (4 мл) додавали (6-хлорпіридин-3-іл)боронову кислоту (0,14 г, 0,89 ммоль), фосфат калію (0,58 г, 2,72 ммоль), трициклогексилфосфін (0,044 г, 0,16 ммоль) й ацетат паладію(II) (0,017 г, 0,078 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 125 °С у мікрохвильовому реакторі. Через 15 хв. реакційну суміш розріджували водою. Суміш екстрагували хлороформом (х 3). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,43 г коричневої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 24 г SiO₂, золота колонка, елюент: 5-10 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,23 г (58 %) 5-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-3-5: одержання 5-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду

До перемішаної суспензії 5-(6-хлорпіридин-3-іл)-1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну (0,15 г, 0,30 ммоль) у 1,4-діоксані (4 мл) додавали диметилфосфіноксид (0,029 г, 0,37 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,035 г, 0,060 ммоль), ацетат паладію(II) (0,007 г, 0,030 ммоль) та карбонат цезію (0,20 г, 0,60 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 150 °С у мікрохвильовому реакторі. Через 45 хв. додавали додаткові частини диметилфосфіноксиду (0,029 г, 0,37 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (0,035 г, 0,060 ммоль) й ацетату паладію(II) (0,007 г, 0,030 ммоль). Реакційну суміш піддавали другому циклу нагрівання у мікрохвильовому реакторі (45 хв., 150 °С). Після другого циклу нагрівання реакційну суміш розріджували водою й екстрагували хлороформом (х 3). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,24 г яскраво-жовтої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 5-10 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,052 г (32 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,03 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 7,95 (dd, J=8,2, 4,9 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,02 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,71 – 6,64 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,68 (d, J=13,5 Гц, 6H) ppm; (M+1) = 543.

Приклад 3-4: синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу

Приклад 3-4-1: одержання трет-бутил-3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензилкарбамату

До перемішаного розчину трет-бутил-4-гідрокси-3-метоксибензилкарбамату (22,44 г, 88,59 ммоль) в ацетонітрилі (250 мл) додавали карбонат калію (30,61 г, 221,5 ммоль) та 5-(хлорметил)-2-метоксипіридину гідрохлорид (18,33 г, 94,46 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до температури повернення флегми та перемішували. Через 23 год. забезпечували охолодження світло-зеленої суспензії суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (600 мл), що спричиняло у результаті утворення осаду. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації та промивали водою. Вологі тверді речовини розчиняли у дихлорметані (300 мл), невелику кількість води відділяли та вилучали. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 31,92 г (96 %) трет-бутил-3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензилкарбамату у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-4-2: одержання (3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну

До перемішаного розчину трет-бутил-3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензилкарбамату

іл)метокси)бензилкарбамату (31,92 г, 85,25 ммоль) у дихлорметані (100 мл) додавали трифтороцтову кислоту (75 мл, 973,5 ммоль). Забезпечували перемішування одержаного у результаті жовтого розчину за кімнатної температури. Через 2 год. реакційну суміш концентрували досуха та залишок розчиняли у воді (250 мл). Кислий розчин екстрагували діетиловим етером (2 × 125 мл; органічні фази відкидали). Водну фазу потім робили основною за допомогою концентрованого гідроксиду амонію. Основну водну фазу потім екстрагували дихлорметаном (2 × 200 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 21,46 г (92 %) (3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-4-3: одержання 4-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-2-нітроаніліну

До перемішаного розчину (3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну (5,00 г, 18,23 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл) додавали 1-фтор-4-йод-2-нітробензол (4,55 г, 17,04 ммоль) та діізопропілетиламін (3,30 г, 25,56 ммоль). Жовтий розчин нагрівали до температури повернення флегми та перемішували. Через 4 год. забезпечували охолодження жовтогарячо-коричневої суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (150 мл). Одержаний у результаті яскраво-жовтогарячий осад відділяли за допомогою фільтрації та промивали водою. Вологі тверді речовини розчиняли у дихлорметані, невелику кількість води відділяли та вилучали. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 7,10 г (80 %) 4-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-2-нітроаніліну у вигляді яскраво-жовтогарячої твердої речовини.

Приклад 3-4-4: одержання 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)бензол-1,2-діаміну

До перемішаного розчину 4-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-2-нітроаніліну (7,10 г, 13,62 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл), метанолі (50 мл) та воді (10 мл) додавали хлорид амонію (5,83 г, 109,0 ммоль) та гептагідрат сульфату заліза(II) (13,25 г, 47,67 ммоль). Яскраво-жовтогарячу суспензію оброблювали цинком (3,12 г, 47,67 ммоль). Суміш поступово нагрівали до температури повернення флегми. Через 20 хв. колір реакційної суміші змінювався з жовтогарячого на оливково-зелений. На цій стадії забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури. Суміш фільтрували через целіт та осад після фільтрації промивали хлороформом. Фільтрат потім промивали 5 н. розчину гідроксиду амонію (75 мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 6,49 г 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)бензол-1,2-діаміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-4-5: одержання 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу

До перемішаної суспензії 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)бензол-1,2-діаміну в етанолі (100 мл) додавали триетилортоформіат (4,45 г, 30,03 ммоль) та моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,075 г, 0,39 ммоль). У міру нагрівання одержаної у результаті суміші до температури повернення флегми, тверді речовини поступово розчинялися з одержанням жовтогарячого розчину. Через 45 хв. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, що спричиняло у результаті утворення осаду. До суміші додавали воду (250 мл) та тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації. Вологі тверді речовини розчиняли в етилацетаті (250 мл) та даний розчин промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 5,99 г (91 %) 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-4-6: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

До суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (0,37 г, 0,74 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) та воді (4 мл) додавали 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піримідин (0,19 г, 0,93 ммоль), фосфат калію (0,55 г, 2,60 ммоль), трициклогексилфосфін (0,021 г, 0,074 ммоль) й ацетат паладію(II) (0,008 г, 0,037 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 125 °C у мікрохвильовому реакторі. Через 15 хв. реакційну суміш розріджували водою. Суміш екстрагували хлороформом (x3) та об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,45 г світло-зеленої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,14 г (40 %) продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,17 – 9,14 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, J=2,5, 1H), 8,12 (d, J=1,7, 1H), 7,77 – 7,70 (m,

2H), 7,65 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,87 – 6,80 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H) ppm; (M+1) = 454.

Приклад 3-5: синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин одержували з 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу та трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату згідно з процедурою, одержаною у прикладі 3-4-6 для синтезу за прикладом 3-4. Кінцевий продукт одержували після вилучення захисної групи карбамату у кислих умовах: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,5 Гц, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,29-3,27 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H) ppm; (M+1) = 525.

Приклад 3-6: синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

До суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (0,32 г, 0,63 ммоль) у диметилсульфоксиді (4 мл) та воді (1 мл) додавали 3-етинілпіперидину гідрохлорид (0,11 г, 0,75 ммоль), азид натрію (0,051 г, 0,79 ммоль), натрієву сіль L-аскорбінової кислоти (0,025 г, 0,13 ммоль), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,023 мг, 0,158 ммоль), карбонат калію (0,13 г, 0,95 ммоль) та йодид міді(І) (0,024 г, 0,13 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті синьої суміші за кімнатної температури. Через 16 год. жовту суміш розріджували 5 н. розчином гідроксиду амонію й екстрагували хлороформом (2 × 30 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,53 г жовтої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 24 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 1-10 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,15 г (45 %) продукту у вигляді білої пінистої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 – 8,53 (m, 2H), 8,20 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 3H), 7,12 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,68 – 2,51 (m, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,72 – 1,44 (m, 3H) ppm; (M+1) = 526.

Приклад 3-7: синтез 2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу

Приклад 3-7-1: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу-5-карбонітрилу

До перемішаного розчину 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (1,00 г, 1,99 ммоль) у N, N-диметилформаміді (20 мл) додавали ціанід цинку(ІІ) (0,64 г, 3,52 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,46 г, 0,40 ммоль) та карбонат калію (0,63 г, 4,54 ммоль). Суміш нагрівали до 150 °C. Через 4 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 2 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,70 г (87 %) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-7-2: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти

До розчину 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонітрилу (0,70 г, 1,75 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) додавали 50 % розчин гідроксиду натрію (20 мл). Одержану у результаті суміш нагрівали до температури повернення флегми та перемішували. Через 48 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її екстрагували за допомогою 10 % метанолу у дихлорметані. Екстракти промивали сольовим розчином, висушували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,50 г (68 %) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-7-3: одержання трет-бутил-4-(2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоніл)гідразинкарбоніл)піперидин-1-карбоксилату

До розчину 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбонової кислоти (0,30 г, 0,72 ммоль) у дихлорметані додавали трет-бутил-4-(гідразинкарбоніл)піперидин-1-карбоксилат (0,24 г, 0,98 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле-

1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфат (0,34 г, 0,89 ммоль), діізопропіламін (0,19 г, 1,47 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 16 год. суміш концентрували та залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 2 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,30 г (65 %) трет-бутил-4-(2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоніл)гідразинкарбоніл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-7-4: одержання трет-бутил-4-(5-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату

До перемішаної суміші трет-бутил-4-(2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоніл)гідразинкарбоніл)піперидин-1-карбоксилату (0,18 г, 0,28 ммоль) у 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфіну 2,4,6-триоксиді (T₃P) (2,70 г, 8,49 ммоль) додавали триетиламін (0,42 г, 4,20 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 120 °C та перемішували. Через 16 год. суміш екстрагували дихлорметаном. Екстракти промивали сольовим розчином, висушували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 1 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,14 г (70 %) трет-бутил-4-(5-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-7-5: одержання 2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу

До розчину трет-бутил-4-(5-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,090 мг, 0,14 ммоль) у дихлорметані (10 мл) із температурою -20 °C додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл). Одержану у результаті суміш перемішували за -20 °C. Через 1 год. суміш концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,010 г (14 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,67 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,76 – 6,72 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,23 – 3,21 (m, 1H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,23 – 2,21 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 2H) ppm; (M+1) = 527.

Приклад 3-8: синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(піперидин-4-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

Приклад 3-8-1: одержання трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату

До перемішаного розчину 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (0,801 г, 1,60 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) та 2 М розчині карбонату натрію (3,2 мл) додавали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (0,65 мг, 2,10 ммоль). Суміш оброблювали [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладієм(II) (0,12 мг, 0,16 ммоль) та нагрівали до 100 °C. Через 16 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували. Фільтрат розріджували водою (30 мл) та екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (30 мл × 2), висушували над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 5 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,79 мг (89 %) трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-8-2: одержання трет-бутил-4-(1-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату

До перемішаного розчину трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-5,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (0,56 г, 1,00 ммоль) у метанолі (15 мл) додавали форміат амонію (0,63 г, 10 ммоль) та паладій на вуглеці (0,30 г). Реакційну суміш нагрівали до 60 °C в атмосфері H₂. Через 16 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 5 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,42 г (96 %) трет-бутил-4-(1-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-8-3: одержання трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату

До перемішаного розчину трет-бутил-4-(1-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,51 г, 1,16 ммоль) у N, N-диметилформаміді (5 мл) додавали

карбонат калію (0,32 г, 2,32 ммоль). Суміш оброблювали розчином 5-(хлорметил)-2-метоксипіридину (219 мг, 1,39 ммоль) у N, N-диметилформаміді (2 мл), доданому краплями. Суміш перемішували за кімнатної температури. Через 16 год. суміш розріджували насиченим розчином хлориду амонію (20 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 10 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,53 г (82 %) трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату як світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-8-4: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(піперидин-4-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу

До перемішаного й охолодженого (5 °С) розчину трет-бутил-4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,28 г, 0,51 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Забезпечували нагрівання до кімнатної температури та перемішування одержаної у результаті суміші. Через 2 год. суміш оброблювали 1 н. розчином гідроксиду натрію для досягнення рН ~ 10 й екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 10 мл), висушували над сульфатом натрію, концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,018 г (8 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹Н ЯМР (500 МГц, MeOD-d₄) 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,86-2,81 (m, 3H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 2H) ppm; (M+1) = 459.

Приклад 3-9: синтез 4-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)морфоліну

До суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазолу (0,32 г, 0,64 ммоль) у диметилсульфоксиді (4 мл) додавали морфолін (0,067 г, 0,77 ммоль), йодид міді(І) (0,015 г, 0,076 ммоль), карбонат калію (0,22 г, 1,54 ммоль) та L-пролін (0,018 г, 0,15 ммоль). Світло-жовту реакційну суміш нагрівали до 120 °С. Через 16 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували 3 н. розчином гідроксиду амонію (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (х 3). Об'єднані органічні фази промивали водою (х 2), сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 40 г SiO₂ колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,076 г (26 %) продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини: ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,35-7,13 (m, 2H), 6,98 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,78-6,67 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 – 3,85 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,18 – 3,12 (m, 4H) ppm; (M+1) = 461.

Приклад 3-10: синтез 2-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну

Приклад 3-10-1: одержання 2-(піперидин-4-іл)пропан-2-аміну дигідрохлориду

Перемішану суспензію хлориду цезію(III) (5,27 г, 21,40 ммоль) у тетрагідрофурані (50 мл) нагрівали до 60 °С. Через 2 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її оброблювали трет-бутил-4-ціанопіперидин-1-карбоксилатом (2,25 г, 10,70 ммоль). Суміш охолоджували до -20 °С у міру того, як додавали 1,5 М розчин комплексу метиллітію та броміду літію (21,4 мл, 32,10 ммоль). Через 1 год. за -20 °С суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію та розріджували етилацетатом. Двофазну суміш фільтрували для вилучення нерозчиненого твердого матеріалу та шари фільтрату розділяли. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок оброблювали кислотною смолою Dowex 50-WX8-200 у метанолі (1,1 екв./мл, 20 мл, додані). Через 2 год. за кімнатної температури суміш фільтрували. Осад після фільтрації промивали метанолом із наступним промиванням аміаком у метанолі (від 3 М до 6 М). Фільтрат концентрували з одержанням воскоподібної твердої речовини (яка містила як вільний діамін, так і захищений карбаматом моноамін). Дану неочищену суміш розчиняли у метанолі й оброблювали хлоридом водню (2,0 М у діетиловому етері). Забезпечували перемішування суміші за кімнатної температури. Через 20 год. суміш концентрували. Залишок суспендували у толуолі та повторно концентрували з одержанням 0,96 г (42 %) 2-(піперидин-4-іл)пропан-2-аміну дигідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-10-2: одержання 2-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-аміну

До перемішаної суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-

бензо[d]імідазолу (0,15 г, 0,30 ммоль) у диметилсульфоксиді (5 мл) додавали 2-(піперидин-4-іл)пропан-2-аміну дигідрохлорид (0,19 г, 0,90 ммоль), йодид міді(І) (0,005 г, 0,030 ммоль), карбонат калію (0,25 г, 1,80 ммоль) та L-пролін (0,007 г, 0,057 ммоль). Світло-жовту реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 24 год. додавали додаткову частину L-проліну (0,007 г, 0,057 ммоль) та продовжували нагрівати. Через додаткові 5 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували розчином гідроксиду амонію й етилацетатом. Органічну фазу відділяли та промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (х 2), сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (Biotage, 10 г SiO₂ колонка, елюент: від 10 % метанолу/дихлорметану до 3 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували масло. Масло розчиняли у водному розчині ацетонітрилу та ліофілізували з одержанням 0,070 г (45 %) продукту у вигляді рудуватої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,72 – 3,68 (m, 2H), 2,67 (t, J=12,0 Гц, 2H), 1,89 (dd, J=12,0, 4,0 Гц, 2H), 1,53 – 1,50 (m, 2H), 1,35 – 1,25 (m, 1H), 1,15 (s, 6H) ppm; (M+1) = 516.

Приклад 3-11: синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

Приклад 3-11-1: одержання трет-бутил-2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату

До перемішаної суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (0,61 г, 1,22 ммоль) у диметилсульфоксиді (4 мл) додавали трет-бутил-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,30 г, 1,34 ммоль), йодид міді(І) (0,028 г, 0,15 ммоль), карбонат калію (0,41 г, 2,94 ммоль) та L-пролін (0,034 г, 0,29 ммоль). Світло-жовту реакційну суміш нагрівали до 120 °С. Через 16 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували 3 н. розчином гідроксиду амонію (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном, що давало у результаті густу емульсію. Емульсію фільтрували через целіт для вилучення будь-якого не розчинюваного матеріалу. Органічну фазу промивали водою, сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 40 г SiO₂ колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,53 г (72 %) трет-бутил-2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату.

Приклад 3-11-2: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

До перемішаного розчину трет-бутил-2-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-7-карбоксилату (0,53 г, 0,88 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5,0 мл, 64,90 ммоль). Забезпечували перемішування реакційної суміші за кімнатної температури. Через 1 год. суміш концентрували та залишок розподіляли між 3 М розчином гідроксиду амонію та дихлорметаном. Фази розділяли та водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 40 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-15 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,28 г (64 %) продукту у вигляді твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,88-6,79 (m, 2H), 6,78-6,65 (m, 3H), 6,47 (dd, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 2,86-2,78 (m, 4H), 2,54 (b, 1H), 1,82-1,74 (m, 4H) ppm; (M+1) = 500.

Приклад 3-12: синтез 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-4-аміну

Приклад 3-12-1: одержання трет-бутил-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)піперидин-4-іл)карбамату

До суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (0,48 г, 0,96 ммоль) у диметилсульфоксиді (4 мл) додавали трет-бутил-піперидин-4-ілкарбамат (0,22 г, 1,05 ммоль), йодид міді(І) (0,022 г, 0,11 ммоль), карбонат калію (0,32 г, 2,32 ммоль) та L-пролін (0,026 г, 0,23 ммоль). Світло-жовту реакційну суміш нагрівали до 120 °С. Через 16 год. додавали додаткові частини трет-бутил-піперидин-4-ілкарбамату (0,048 г, 0,47 ммоль), йодиду міді(І) (0,018 г, 0,095 ммоль) та L-проліну (0,022 г, 0,19 ммоль). Продовжували нагрівання протягом додаткових 4 год. У підсумку через 20 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували 3 н. розчином

гідроксиду амонію (25 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (х 3). Об'єднані органічні фази промивали водою (х 2), сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 40 г SiO₂, колонка, елюент: 1-10 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,33 г (60 %) трет-бутил-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)піперидин-4-іл)карбамат у вигляді твердої речовини з домішками.

Приклад 3-12-2: одержання 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)піперидин-4-аміну

До перемішаного розчину трет-бутил-(1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)піперидин-4-іл)карбамату (0,33 г, 0,58 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (5,0 мл, 64,90 ммоль). Забезпечували перемішування реакційної суміші за кімнатної температури. Через 2 год. суміш концентрували та залишок розподіляли між 3 М розчином гідроксиду амонію та дихлорметаном. Фази розділяли та водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 40 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-15 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,19 г (62 %) продукту у вигляді твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,78-6,67 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,80 (b, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H) ppm; (M+1) = 474.

Приклад 3-13: синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазолу

До перемішаної суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазолу (0,25 г, 0,50 ммоль) у диметилсульфоксиді (5 мл) додавали 1-метилпіперазин (0,28 г, 1,50 ммоль), йодид міді(I) (0,029 г, 0,15 ммоль), карбонат натрію (0,32 г, 2,60 ммоль) та L-пролін (0,035 г, 0,30 ммоль). Суміш нагрівали до 90 °C у мікрохвильовому реакторі. Через 1 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,045 г (19 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,20 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,02 (dd, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,73-6,72 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,24 – 3,18 (m, 4H), 2,67 – 2,62 (m, 4H), 2,39 (s, 3H) ppm; (M+1) = 474.

Приклад 3-14: синтез 1-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)-4-метилпіперазин-2-ону

Приклад 3-14-1: одержання 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну

До перемішаної суспензії 4-йод-N¹-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)бензол-1,2-діаміну (3,82 г, 7,77 ммоль) у дихлорметані (40 мл) та метанолі (20 мл) додавали розчин бромистого ціану (5,0 М в ацетонітрилі, 7,8 мл, 38,87 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті коричневої реакційної суміші за кімнатної температури. Через 18 год. суміш оброблювали 1 н. розчином гідроксиду натрію (50 мл), та забезпечували її перемішування. Через 30 хв. фази розділяли та водну фазу екстрагували хлороформом. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 5,26 г коричневої напівтвердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 80 г SiO₂ колонка, елюент: 5-10 % метанолу/дихлорметану) одержували 2,78 г (69 %) 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-14-2: одержання 1-(2-аміно-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)-4-метилпіперазин-2-ону

До перемішаної суспензії 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну (0,25 г, 0,48 ммоль) у 1,4-діоксані (8 мл) додавали 4-метилпіперазин-2-он (0,11 г, 0,96 ммоль), CuI (0,036 мг, 0,19 ммоль), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (0,044 г, 0,38 ммоль) та трьохосновний фосфат калію (0,32 г, 1,52 ммоль). Суміш нагрівали до 145 °C у мікрохвильовому реакторі. Через 3 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 2-5 % метанолу/дихлорметану) із наступною препаративною HPLC з одержанням 0,030 г (12 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,17 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d,

J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 – 6,74 (m, 2H), 6,64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,89 (br s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,82 (t, J=5,0 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H) ppm; (M+1) = 503.

Приклад 3-15: синтез 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Приклад 3-15-1: одержання 5-бром-N-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну

До перемішаного розчину 3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)феніл)метанаміну (2,00 г, 7,32 ммоль) та 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (1,66 г, 6,97 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (1,13 г, 8,71 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до температури повернення флегми та забезпечували її перемішування. Через 64 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Суміш двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,34 г (> 100 %) 5-бром-N-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

Приклад 3-15-2: одержання 5-бром-N²-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)піридин-2,3-діаміну

До перемішаного розчину 5-бром-N-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну у тетрагідрофурані (40 мл), етанолі (40 мл) та воді (40 мл) додавали гідросульфат натрію (6,09 г, 34,99 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до температури повернення флегми та забезпечували її перемішування. Через 4 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Жовту суміш тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували (сульфат магнію), фільтрували та концентрували з одержанням 3,10 г жовто-коричневої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash 40 г SiO₂, золота колонка, 1-2,5 % метанолу/дихлорметану) одержували 1,28 г (51 %) 5-бром-N²-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)піридин-2,3-діаміну у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-15-3: одержання 6-бром-3-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину 5-бром-N²-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)піридин-2,3-діаміну (0,850 г, 1,91 ммоль) у дихлорметані (30 мл) та метанолі (30 мл) додавали бромистий ціан (5,0 М в ацетонітрилі, 573 мкл, 2,87 ммоль). Забезпечували перемішування одержаного у результаті розчину за кімнатної температури. Через 24 год. додавали другу аліквоту розчину бромистого ціану (600 мкл) та продовжували перемішувати. Через 48 год. додавали третю аліквоту розчину бромистого ціану (600 мкл) та продовжували перемішувати. У підсумку через 72 год. реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли у дихлорметані. Розчин промивали 1 н. розчином гідроксиду натрію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,17 г коричневої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 40 г SiO₂, золота колонка, від 1-10 % суміші метанол/дихлорметан до 2 М аміаку у метанолі/дихлорметані) одержували 0,28 г (32 %) 6-бром-3-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-15-4: одержання 3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину 6-бром-3-(3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну (0,25 г, 0,53 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) та воді (4 мл) додавали 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,14 г, 0,66 ммоль), трьохосновний фосфат калію (0,39 г, 1,84 ммоль), трициклогексилфосфін (0,015 г, 0,052 ммоль), ацетат паладію(II) (0,005 г, 0,026 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 125 °C у мікрохвильовому реакторі. Через 15 хв. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,36 г зеленувато-коричневої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золота колонка, від 1-10 % суміші метанол/дихлорметан до 2 М аміаку у метанолі/дихлорметані) одержували 0,10 г (41 %) продукту у вигляді світло-зеленої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 – 8,08 (m, 2H), 7,83 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,08 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 5H), 6,72 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H),

3,70 (s, 3H) ppm, (M+1) = 471.

Приклад 3-16: синтез (5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду

Приклад 3-16-1: одержання 5-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну

До перемішаного розчину 3-метокси-4-(4-метоксибензилокси)феніл)метанаміну (3,80 г, 13,92 ммоль) та 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (3,77 г, 13,25 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали карбонат калію (2,29 г, 16,57 ммоль). Одержану у результаті яскраво-жовту суміш нагрівали до температури повернення флегми та забезпечували її перемішування. Через 16 год. забезпечували охолодження коричневої реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Суміш екстрагували хлороформом (х 3). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 6,88 г (> 100 %) 5-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

Приклад 3-16-2: одержання 5-йод-N²-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)піридин-2,3-діаміну

До перемішаної суспензії 5-йод-N-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну (6,72 г, 13,25 ммоль) у тетрагідрофурані (75 мл), метанолі (25 мл) та воді (25 мл) додавали хлорид амонію (5,68 г, 106,0 ммоль) та гептагідрат сульфату заліза(II) (11,05 г, 39,76 ммоль). Жовту суміш оброблювали цинком (2,60 г, 39,76 ммоль) й одержану у результаті темну суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 3 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт за допомогою метанолу. Фільтрат концентрували та залишок розчиняли у хлороформі. Розчин промивали водою, фільтрували через целіт, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 6,67 г (> 100 %) 5-йод-N²-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)піридин-2,3-діаміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-16-3: одержання 6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

До перемішаної суспензії 5-йод-N²-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)піридин-2,3-діаміну (6,33 г, 13,25 ммоль) у дихлорметані (100 мл) та метанолі (50 мл) додавали розчин бромистого ціану (5,0 М в ацетонітрилі, 13,3 мл, 66,27 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті темно-коричневої реакційної суміші за кімнатної температури. Через 68 год. тепер уже чорну реакційну суміш оброблювали 1 н. розчином гідроксиду натрію (75 мл) та її перемішували за кімнатної температури. Через 30 хв. суміш розріджували водою та фази розділяли. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 6,43 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 120 г SiO₂ колонка, елюент: від 1-5 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 2,40 г чорного масла. За допомогою другого хроматографічного очищення (Combi-Flash, 80 г SiO₂, колонка, елюент: від 1-5 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,98 г (14 %) 6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну у вигляді сірої твердої речовини.

Приклад 3-16-4: одержання 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

До перемішаної суспензії 6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну (0,34 г, 0,66 ммоль) у 1,4-діоксані (10 мл) та воді (4 мл) додавали (6-хлорпіридин-3-іл)боронову кислоту (0,12 г, 0,76 ммоль), трьохосновний фосфат калію (0,49 г, 2,33 ммоль), трициклогексилфосфін (0,037 г, 0,13 ммоль) й ацетат паладію(II) (0,015 г, 0,066 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 125 °C у мікрохвильовому реакторі. Через 30 хв. реакційну суміш розріджували водою. Суміш екстрагували хлороформом (х 3). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,44 г коричневої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 24 г SiO₂, золота колонка, елюент: 5-10 % метанол/дихлорметан) одержували 0,20 г (60 %) 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-16-5: одержання (5-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)піридин-2-іл)диметилфосфіноксиду

До перемішаної суспензії 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну (0,17 г, 0,34 ммоль) у 1,4-діоксані (12 мл) додавали диметилфосфіноксид (0,053 г, 0,69 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-

диметилксантен (0,079 г, 0,14 ммоль), ацетат паладію(II) (0,015 г, 0,069 ммоль) та карбонат цезію (0,22 г, 0,69 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 150 °С у мікрохвильовому реакторі. Через 1 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури. Суміш розріджували водою й екстрагували хлороформом (х 2). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,27 г жовтої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 12 г SiO₂ колонка, елюент: від 5-10 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,078 г (42 %) продукту у вигляді рудуватої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,32 – 8,21 (m, 2H), 7,99 (dd, J=7,9, 5,1 Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,11 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 6,72 (dd, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,69 (d, J=13,5 Гц, 6H) ppm; (M+1) = 544.

Приклад 3-17: синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

Приклад 3-17-1: одержання 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну

До перемішаного розчину (3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну (9,11 г, 33,21 ммоль) в ацетонітрилі (150 мл) додавали 2-хлор-5-йод-3-нітропіридин (9,90 г, 34,81 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (6,44 г, 49,81 ммоль). Жовтий розчин нагрівали до температури повернення флегми та перемішували. Через 3 год. червоно-коричневу суміш охолоджували до 0 °С, що давало у результаті утворення осаду. Осад відділяли за допомогою фільтрації та промивали ацетонітрилом (50 мл) та водою (200 мл). Вологі тверді речовини розчиняли у дихлорметані, невелику кількість води відділяли та вилучали. Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 14,67 г (85 %) 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді жовто-коричневої твердої речовини.

Приклад 3-17-2: одержання 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)піридин-2,3-діаміну

До перемішаної суспензії 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну (14,67 г, 28,09 ммоль) в оцтовій кислоті (130 мл) додавали залізний порошок (10,98 г, 196,6 ммоль). Яскраво-жовту суміш нагрівали до ~85 °С. Через 15 хв. нагрівання реакційна суміш ставала сіро-коричневою суспензією, та забезпечували її охолодження до кімнатної температури. Суміш розріджували етилацетатом (400 мл) та густу суміш фільтрували через целіт за допомогою додаткової кількості етилацетату (100 мл). Фільтрат промивали водою (2 × 150 мл) та 5 н. розчином гідроксиду амонію (4 × 125 мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 11,67 г (84 %) 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)піридин-2,3-діаміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-17-3: одержання 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

До перемішаної суспензії 5-йод-N²-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)піридин-2,3-діаміну (11,67 г, 23,70 ммоль) в етанолі (175 мл) додавали триетилортоформіат (8,90 г, 60,05 ммоль) та моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,23 г, 1,19 ммоль). У міру нагрівання суміші до температури повернення флегми, тверді речовини розчинялися з одержанням коричневого розчину. Через 30 хв. реакційну суміш охолоджували до 0 °С, що давало у результаті утворення осаду. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації, промивали невеликою кількістю холодного етанолу та висушували з одержанням 10,34 г (87 %) 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-17-4: одержання 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

До перемішаної суспензії 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину (1,40 г, 2,79 ммоль) у диметилсульфоксиді (15 мл) додавали 1-метилпіперазин (0,44 г, 4,40 ммоль), йодид міді(I) (0,16 г, 0,84 ммоль), L-пролін (0,19 г, 1,67 ммоль) та карбонат калію (0,96 г, 6,97 ммоль). Суміш дегазували у вакуумі/в атмосфері N₂ (х 3) та потім її нагрівали до 120 °С. У міру нагрівання суміші, вона ставала темно-синього/чорного кольору. Через 19 год. забезпечували охолодження коричневої суміші до кімнатної температури та її розріджували 5 н. розчином гідроксиду амонію (100 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,78 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 40 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 1-10 %

метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,60 г (45 %) продукту у вигляді рудуватої твердої речовини: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 – 7,61 (m, 2H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,80 (dd, $J=8,2$, 2,0 Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,25 – 3,18 (m, 4H), 2,68 – 2,61 (m, 4H), 2,38 (s, 3H) ppm; (M+1) = 475.

Приклад 3-18: синтез додаткових сполук з 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

Наступні сполуки з 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину одержували за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-17-4, шляхом застосування відповідного партнера сполучення, що являє собою амін.

Приклад 3-18-1: 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піперидин-4-іл)пропан-2-амін

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 – 7,56 (m, 2H), 6,81 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (dd, $J=8,0$, 4,0 Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,62 – 3,57 (m, 2H), 2,65 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,83 (dd, $J=12,0$, 4,0 Гц, 2H), 1,52 – 1,48 (m, 2H), 1,26 – 1,24 (m, 1H), 1,06 (s, 6H) ppm; (M+1) 517.

Приклад 3-18-2: 4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)морфолін

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 6,92-6,71 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 3,21-3,13 (m, 4H) ppm; (M+1) 462.

Приклад 3-18-3: 6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (s, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 2H), 7,73 (dd, $J=8,4$, 2,5 Гц, 1H), 7,58 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,13 – 3,05 (m, 4H), 2,75 – 2,67 (m, 4H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 0,48 – 0,41 (m, 2H), 0,37 – 0,30 (m, 2H) ppm; (M+1) 501

Приклад 3-18-4: 4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1,4-діазабіцикло[3.2.2]нонан

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 7,49 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 6,81 (d, $J=8,2$, 2,0 Гц, 1H), 6,74 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,24 – 2,99 (m, 7H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 2H) ppm; (M+1) 501.

Приклад 3-18-5: 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(2,7-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин

Синтез являє собою двостадійний процес, що включає сполучення з наступним зняттям захисту для карбамату, що описаний для прикладу 3-11.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21-8,16 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,91-6,71 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72-3,67 (m, 4H), 3,10 (b, 1H) 2,90 (s, 4H), 1,90-1,84 (m, 4H) ppm; (M+1) 501.

Приклад 3-18-6: 1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піперидин-4-амін

Синтез являє собою двостадійний процес, що включає сполучення з наступним зняттям захисту для карбамату, що описаний для прикладу 3-12.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 6,93-6,71 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 3H), 2,42 (b, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H) ppm; (M+1) 475.

Приклад 3-18-7: (S)-1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)піролідін-2-карбонова кислота

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,31 – 8,19 (m, 1H), 8,17 – 8,13 (m, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,64 (dd, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,42 – 3,39 (m, 1H), 2,37-2,08 (m, 4H) ppm; (M+1) 490.

Приклад 3-19: Синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

Приклад 3-19-1: одержання трет-бутил-4-(4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату

До перемішаної суспензії 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину (0,20 г, 0,40 ммоль) у N, N-диметилформаміді (8 мл) та воді (2 мл) додавали трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-1-

іл)піперидин-1-карбоксилат (0,15 г, 0,40 ммоль), карбонат калію (0,22 г, 1,59 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфіно)паладій(0) (0,021 г, 0,018 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °С. Через 1 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: 5 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,15 г (60 %) трет-бутил-4-(4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-19-2: одержання 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину

До перемішаного розчину трет-бутил-4-(4-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,15 г, 0,24 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Одержану у результаті суміш перемішували за кімнатної температури. Через 1 год. реакційну суміш концентрували та залишок розріджували 1 М розчином карбонату калію (20 мл) та екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (3 × 20 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,065 г (52 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,59 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,31 – 3,28 (m, 2H), 2,84 – 2,80 (m, 2H), 2,24 – 2,22 (m, 2H), 2,04 – 1,97 (m, 2H) ppm; (M+1) = 526.

Приклад 3-20: синтез 3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину

Приклад 3-20-1: одержання трет-бутил-3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензилкарбамату

До перемішаного розчину трет-бутил-4-гідрокси-3-метоксибензилкарбамату (21,02 г, 82,99 ммоль) в ацетонітрилі (250 мл) додавали карбонат калію (30,61 г, 221,5 ммоль) та 5-(хлорметил)-2-метилпіридину гідрохлорид (16,25 г, 91,29 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 63 год. забезпечували охолодження коричневої суспензії до кімнатної температури та її розріджували водою (1000 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 250 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 31,59 г (>100 %) трет-бутил-3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензилкарбамату у вигляді коричневого масла.

Приклад 3-20-2: одержання (3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну

До перемішаного розчину трет-бутил-3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензилкарбамату (29,74 г, 82,97 ммоль) у дихлорметані (100 мл) додавали трифтороцтову кислоту (50 мл, 649,0 ммоль). Для одержаного у результаті коричневого розчину забезпечували перемішування за кімнатної температури. Через 2 год. реакційну суміш концентрували досуха та залишок розчиняли у воді (250 мл). Кислий розчин екстрагували діетиловим етером (2 × 125 мл; органічні фази відкидали). Водну фазу потім робили основною за допомогою концентрованого гідроксиду амонію. Основну водну фазу потім екстрагували дихлорметаном (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 19,22 г (90 %) (3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-20-3: одержання 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну

До перемішаного розчину (3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну (7,30 г, 28,26 ммоль) в ацетонітрилі (200 мл) додавали 2-хлор-5-йод-3-нітропіридин (8,44 г, 29,67 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (5,48 г, 42,39 ммоль). Коричневу суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 5 год. забезпечували охолодження коричневої суміші до кімнатної температури та розріджували водою (600 мл). Одержаний у результаті осад відділяли за допомогою фільтрації та промивали водою (200 мл). Вологі тверді речовини розчиняли в етилацетаті (300 мл) та даний розчин промивали водою (100 мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 13,57 г (95 %) 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-20-4: одержання 5-йод-N2-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)піридин-2,3-діаміну

До перемішаної суспензії 5-йод-N-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3-

нітропіридин-2-аміну (13,57 г, 26,80 ммоль) в оцтовій кислоті (100 мл) додавали залізний порошок (8,10 г, 145,0 ммоль). Яскраво-жовту суспензію поступово нагрівали до 90 °С. Через 30 хв. нагрівання забезпечували охолодження темно-коричневої реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували етилацетатом (400 мл). Суміш фільтрували через целіт за допомогою додаткової кількості етилацетату (100 мл). Фільтрат промивали водою (2 × 150 мл) та 1 н. розчином гідроксиду натрію (2 × 200 мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 6,97 г (55 %) 5-йод-N2-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)піридин-2,3-діаміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-20-5: Одержання 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину

До перемішаної суспензії 5-йод-N2-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)піридин-2,3-діаміну (6,98 г, 14,65 ммоль) в етанолі (100 мл) додавали триетилортоформіат (3,56 г, 24,02 ммоль) та моногідрат *p*-толуолсульфонової кислоти (0,050 г, 0,26 ммоль). У міру нагрівання одержаної у результаті суміші до температури повернення флегми, тверді речовини поступово розчинялися з одержанням коричневого розчину. Через 90 хв. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та суміш концентрували з одержанням 7,91 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 220 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 5,22 г (73 %) 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину у вигляді рудуватої твердої речовини.

Частину даного матеріалу застосовували для одержання сполуки за прикладом 3-20 за допомогою процедури, зазначеної для синтезу за прикладом 3-19: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,58 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,53 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6,86 – 6,83 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,29 – 3,26 (m, 2H), 2,82 – 2,77 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,23 – 2,22 (m, 2H), 2,01 – 1,92 (m, 2H) ppm; (M+1) = 510.

Приклад 3-21: синтез 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу

Приклад 3-21-1: одержання 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилу

До перемішаного розчину 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину (1,00 г, 1,99 ммоль) у N, N-диметилформаміді (15 мл) додавали ціанід міді(I) (0,53 г, 6,00 ммоль). Суміш нагрівали до 150 °С. Через 5 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 2 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,53 г (66 %) 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилу у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-21-2: одержання N'-гідрокси-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбоксимідаміду

До перемішаного розчину 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбонітрилу (0,53 г, 1,32 ммоль) в етанолі додавали розчин гідроксиламіну (50 % ваги у воді, 0,1 мл). Суміш нагрівали до 100 °С. Через 1 год. суміш концентрували з одержанням 0,66 г (> 100 %) N'-гідрокси-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбоксимідаміду у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-21-3: одержання трет-бутил-4-(3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату

До перемішаного розчину N'-гідрокси-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбоксимідаміду (0,38 г, 0,75 ммоль) у N, N-диметилформаміді (10 мл) додавали 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонову кислоту (0,21 г, 0,92 ммоль), 1-[біс(диметиламіно)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридин-3-оксиду гексафторфосфат (0,35 г, 0,92 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (0,19 г, 1,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури. Через 1 год. суміш розріджували етилацетатом та сольовим розчином. Органічну фазу відділяли, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли у 1,4-діоксані (20 мл) та нагрівали до 85 °С. Через 16 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 2 % метанолу/дихлорметану) з одержанням 0,14 г (25 %) трет-бутил-4-(3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1,2,4-

оксадіазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-21-4: одержання 3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу

До перемішаного розчину трет-бутил-4-(3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,14 г, 0,22 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,20 г, 1,79 ммоль). Забезпечували перемішування реакційної суміші за кімнатної температури. Через 1 год. суміш розріджували холодним насиченим розчином карбонату натрію. Фази розділяли та водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,067 г (57 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,26 – 3,21 (m, 1H), 3,02 – 3,00 (m, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 2H), 2,02 – 2,00 (m, 2H), 1,75 – 1,67 (m, 2H) ppm; (M+1) = 528.

Приклад 3-22: синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу

3-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-5-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазол одержували з 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазолу за допомогою процедури, зазначеної для прикладу 3-21: ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 – 7,73 (m, 2H), 7,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 – 6,83 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 3,02 – 3,00 (m, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 2H), 2,01 – 1,99 (m, 2H), 1,73 – 1,68 (m, 2H) ppm; (M+1) = 527.

Приклад 3-23: синтез 2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу

2-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол одержували із 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину згідно з процедурою, зазначеною для синтезу за прикладом 3-7: ^1H ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) δ 9,13 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,67 – 8,62 (m, 2H), 8,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 2H), 6,80 (d, J=9,0 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,51 – 3,46 (m, 3H), 3,21 – 3,16 (m, 2H), 2,44 – 2,41 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 2H) ppm; (M+1) = 528.

Приклад 3-24: синтез 2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну

2-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-амін одержували із 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину та 2-метилбут-3-ин-2-аміну згідно з процедурою, описаною для синтезу за прикладом 3-6: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H), 1,46 (s, 6H) ppm; (M+1) = 501.

Приклад 3-25: синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину

3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин одержували з 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридину згідно з процедурою, описаною для синтезу за прикладом 3-6: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 2,98 – 2,79 (m, 2H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,71 – 1,43 (m, 3H) ppm; (M+1) = 527.

Приклад 3-26: синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну

1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-амін одержували з 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[*d*]імідазол-2-аміну та 1-метилпіперазину згідно з процедурою, описаною для синтезу за прикладом 3-13: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$) δ 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 –

6,75 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,22 – 3,17 (m, 4H), 2,65 – 2,59 (m, 4H), 2,37 (s, 3H) ppm; (M+1) = 489.

Приклад 3-27: синтез 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

5 Приклад 3-27-1: одержання 5-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенокс)метил)-2-метоксипіридину
 До перемішаного розчину 4-бром-5-фтор-2-метоксифенолу (2,82 г, 12,25 ммоль) у N, N-диметилформаміді (50 мл) додавали 5-(хлорметил)-2-метоксипіридину гідрохлорид (2,50 г, 12,86 ммоль) та карбонат калію (5,08 г, 36,75 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С. Через 2 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (елюент: 0-33 % етилацетату/гексану) одержували 2,76 г (66 %) 5-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенокс)метил)-2-метоксипіридину у вигляді масла.

10 Приклад 3-27-2: одержання 2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензонітрилу

15 До перемішаного розчину 5-((4-бром-5-фтор-2-метоксифенокс)метил)-2-метоксипіридину (4,57 г, 13,36 ммоль) у N, N-диметилформаміді (50 мл) додавали ціанід міді(I) (3,59 г, 40,07 ммоль). Суміш нагрівали до 150 °С. Через 16 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували дихлорметаном. Суміш фільтрували через целіт.
 20 Фільтрат промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 80 г SiO₂ колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 3,25 г (84 %) 2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензонітрилу у вигляді брудно-білої твердої речовини.

25 Приклад 3-27-3: одержання (2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну

До перемішаного розчину 2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензонітрилу (3,25 г, 11,27 ммоль) у тетрагідрофурани (50 мл) з температурою 0 °С додавали (трьома частинами) алюмогідрид літію (0,86 г, 22,55 ммоль). Помітили легке виділення газу після кожного додавання, та колір суміші став оливково-зеленим. Через 1,5 год. суміш гасили шляхом повільного додавання води (1,0 мл), 15 % розчину гідроксиду натрію (1,0 мл) та води (3,0 мл). Забезпечували перемішування одержаної у результаті брудно-білої суспензії за 0 °С. Через 15 хв. суміш фільтрували через целіт за допомогою етилацетату. Фільтрат концентрували з одержанням 1,91 г (58 %) (2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну у вигляді неочищеного масла.

35 Приклад 3-27-4: одержання N-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-4-йод-2-нітроаніліну

До перемішаного розчину (2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну (0,89 г, 3,04 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) додавали 1-фтор-4-йод-2-нітробензол (0,89 г, 3,35 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін. Одержаний у результаті жовтий розчин нагрівали до температури повернення флегми. Через 16 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою. Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 40 г SiO₂ колонка, елюент: 0-33 % етилацетату/гексану) одержували 0,38 г (23 %) N-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-4-йод-2-нітроаніліну у вигляді твердої речовини.

Приклад 3-27-5: одержання N¹-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-4-йодбензол-1,2-діаміну

50 До перемішаного розчину N-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-4-йод-2-нітроаніліну (0,38 г, 0,70 ммоль) у тетрагідрофурани (10 мл), метанолі (5 мл) та воді (1 мл) додавали хлорид амонію (0,30 г, 5,64 ммоль) та гептагідрат сульфату заліза(II) (0,69 г, 2,47 ммоль). Яскраво-жовтогарячу суспензію оброблювали цинком (0,16 г, 2,47 ммоль). Суміш поступово нагрівали до температури повернення флегми. Через 3,5 год. колір реакційної суміші змінювався з жовтогарячого на оливково-зелений. На цій стадії забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури. Суміш фільтрували через целіт та осад після фільтрації промивали хлороформом (250 мл). Фільтрат промивали 5 н. розчину гідроксиду амонію (75 мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,36 г (100 %) N¹-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-4-йодбензол-1,2-діаміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-27-6: одержання 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йод-1H-бензо[d]імідазолу

До перемішаного розчину N¹-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-4-йодбензол-1,2-діаміну (0,36 г, 0,70 ммоль) в етанолі (10 мл) додавали триетилортоформіат (0,31 г, 2,11 ммоль) та п-толуолсульфонову кислоту (0,007 г, 0,035 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 30 хв. забезпечували охолодження коричневої суміші до кімнатної температури та її концентрували. Залишок розділяли між водою та дихлорметаном. Фази розділяли та водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали водою та сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 12 г SiO₂ колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,25 г (68 %) 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йод-1H-бензо[d]імідазолу у вигляді рудоватої твердої речовини.

Приклад 3-27-7: одержання 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1H-бензо[d]імідазолу

До перемішаної суспензії 1-(2-фтор-5-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йод-1H-бензо[d]імідазолу (0,20 г, 0,39 ммоль) у диметилсульфоксиді (4 мл) додавали 1-метилпіперазин (0,039 г, 0,39 ммоль), йодид міді(I) (0,009 г, 0,046 ммоль), карбонат калію (0,19 г, 1,35 ммоль) та L-пролін (0,010 г, 0,092 ммоль). Світло-жовту реакційну суміш нагрівали до 120 °С. Через 16 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували 3 н. розчином гідроксиду амонію (20 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою (2 × 15 мл), сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 40 г SiO₂ колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,062 г матеріалу з домішками. За допомогою наступного повторного очищення шляхом препаративної HPLC одержували 0,030 г (16 %) продукту у вигляді твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H) 7,33 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,78-6,69 (m, 2H), 6,56 (d, J=7,1 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 4H), 2,71-2,59 (m, 4H), 2,39 (s, 3H) ppm; (M+1) = 492.

Приклад 3-28: синтез 3-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

Приклад 3-28-1: одержання 3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензальдегіду

До перемішаного розчину 3-етокси-4-гідроксибензальдегіду (2,75 г, 16,55 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл) додавали 5-(хлорметил)-2-метоксипіридину гідрохлорид (3,37 г, 17,38 ммоль) та карбонат калію (9,15 г, 66,20 ммоль). Суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 3 год. забезпечували охолодження жовтої суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (400 мл), що спричиняло утворення осаду. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації та промивали водою (50 мл). Фільтрат екстрагували хлороформом (2 × 100 мл). Органічні фази об'єднували з попередньо відділеними твердими речовинами. Одержаний у результаті розчин висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,40 г (72 %) 3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензальдегіду у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-28-2: одержання 3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензальдегіду оксиму

До перемішаного розчину 3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензальдегіду (3,40 г, 11,83 ммоль) у метанолі (50 мл), піридині (1,5 мл) та воді (5 мл) додавали гідроксиламіну гідрохлорид (1,23 г, 17,75 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 2 год. забезпечували охолодження безколірного розчину до кімнатної температури та її концентрували. Залишок суспендували у воді (50 мл) та фільтрували. Тверді речовини промивали водою та потім розчиняли в етилацетаті (150 мл). Розчин висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,05 г (85 %) 3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензальдегіду оксиму у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-28-3: одержання 3-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну

До перемішаного розчину 3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензальдегіду оксиму (3,05 г, 10,09 ммоль) в оцтовій кислоті (25 мл) додавали цинк (3,30 г, 50,44 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 65 °С. Через 2 год. забезпечували охолодження сірої суспензії до кімнатної температури та її розріджували етилацетатом (150 мл). Суміш фільтрували через целіт за допомогою додаткової кількості етилацетату (50 мл). Фільтрат розріджували водою (50 мл) та робили основним шляхом додавання концентрованого розчину гідроксиду амонію (~ 30

мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 2,75 г (95 %) (3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну у вигляді жовтого масла.

Приклад 3-28-4: одержання N-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йод-3-нітропіридин-2-аміну

До перемішаного розчину (3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)метанаміну (2,75 г, 9,54 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали 2-хлор-5-йод-3-нітропіридин (2,85 г, 10,01 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (1,85 г, 14,31 ммоль). Одержану у результаті жовту суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 3 год. забезпечували охолодження червоно-коричневої суміші до кімнатної температури, що спричиняло у результаті утворення осаду. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації та промивали водою (200 мл). Вологі тверді речовини розчиняли у дихлорметані (100 мл), невелику кількість води відділяли та вилучали. Розчин висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 4,34 г (85 %) N-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йод-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Приклад 3-28-5: одержання N²-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йодпіридин-2,3-діаміну

До перемішаної суспензії N-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йод-3-нітропіридин-2-аміну (4,34 г, 8,09 ммоль) в оцтовій кислоті (25 мл) додавали залізний порошок (2,26 г, 40,46 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90 °C. Через 15 хв. реакційна суміш ставала сіро-коричневою суспензією. Забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували етилацетатом (200 мл). Суміш фільтрували через целіт за допомогою додаткової кількості етилацетату (50 мл). Фільтрат промивали водою (2 × 50 мл) та потім 1 н. розчином гідроксиду натрію (3 × 50 мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,99 г (97 %) N²-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йодпіридин-2,3-діаміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-28-6: одержання 3-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-йод-3H-імідазо[4,5-b]піридину

До перемішаної суспензії N²-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-йодпіридин-2,3-діаміну (3,99 г, 7,88 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали триетилортоформіат (2,67 г, 18,02 ммоль) та моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,075 г, 0,39 ммоль). Як тільки суміш нагрівали до температури повернення флегми, одержували коричневий розчин. Через 30 хв. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури, що спричиняло у результаті утворення осаду. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації, промивали етанолом та висушували з одержанням 2,50 г (61 %) 3-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-йод-3H-імідазо[4,5-b]піридину у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-28-7: одержання 3-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

До перемішаної суспензії 3-(3-етокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-йод-3H-імідазо[4,5-b]піридину (0,37 г, 0,71 ммоль) у диметилсульфоксиді додавали 1-метилпіперазин (0,086 г, 0,85 ммоль), йодид міді(I) (0,033 г, 0,18 ммоль), L-пролін (0,041 г, 0,35 ммоль) та карбонат калію (0,24 г, 1,77 ммоль). Суміш дегазували у вакуумі/в атмосфері N₂ (x 3) та потім її нагрівали до 120 °C. Через 16 год. забезпечували охолодження темно-коричневої суміші до кімнатної температури та її розріджували 5 н. розчином гідроксиду амонію (50 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,36 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (Combi-Flash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 5-10 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,14 г (41 %) продукту у вигляді жовтогарячої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,22 – 8,19 (m, 2H), 7,73 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,08 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,97 (q, J=6,9 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 4H), 2,53 – 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, J=6,9 Гц, 3H); (M+1) = 489.

Приклад 3-29: синтез 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-метилпіперазин-2-ону

1-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-метилпіперазин-2-он одержували із 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1H-бензо[d]імідазолу (стадія 5, приклад 6) та 4-метилпіперазин-2-ону за допомогою процедури, зазначеної для прикладу 3-14: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 6,90 – 6,89 (m, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (t, J=5,5

Гц, 2Н), 3,35 (s, 2Н), 2,86 (t, J=5,5 Гц, 2Н), 2,46 (s, 3Н) ppm; (M+1) = 488.

Приклад 3-30: синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину

Приклад 3-30-1: одержання трет-бутил-3-етиніл-3-метилпіперидин-1-карбоксилату

До перемішаного розчину трет-бутил-3-форміл-3-метилпіперидин-1-карбоксилату (2,10 г, 9,25 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали карбонат калію (2,76 г, 20,00 ммоль). Суміш оброблювали диметил-1-діазо-2-оксопропілфосфонатом (2,11 г, 11,00 ммоль) та забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 2 год. суміш концентрували, розріджували водою й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (елюент: 6 % етилацетату/петролейного етеру) з одержанням 1,50 г (73 %) трет-бутил-3-етиніл-3-метилпіперидин-1-карбоксилату у вигляді біло-жовтого масла.

Приклад 3-30-2: одержання 3-етиніл-3-метилпіперидину гідрохлориду

До перемішаного розчину трет-бутил-3-етиніл-3-метилпіперидин-1-карбоксилату (0,50 г, 2,24 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додавали розчин хлориду водню у 1,4-діоксані (3,0 М, 5,0 мл, 15,00 ммоль). Забезпечували перемішування одержаного у результаті розчину за кімнатної температури. Через 2 год. суміш концентрували з одержанням 0,34 г (95 %) 3-етиніл-3-метилпіперидину гідрохлориду (340 мг, 95 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-30-3: одержання 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину

До перемішаної суспензії 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину (стадія 3, приклад 19, 0,20 г, 0,40 ммоль) у тетрагідрофурані (3,0 мл) додавали 3-етиніл-3-метилпіперидину гідрохлорид (0,13 г, 1,00 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладію(II) хлорид (0,055 г, 0,078 ммоль), йодид міді(II) (0,030 г, 0,16 ммоль) та піперидин (0,17 г, 2,00 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С у мікрохвильовому реакторі. Через 30 хв. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,020 г (10 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,77 (d, J=2,0 Гц, 1Н), 8,29 (d, J=2,0 Гц, 1Н), 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1Н), 8,01 (s, 1Н), 7,68 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1Н), 6,94 – 6,76 (m, 4Н), 6,02 (s, 1Н), 5,40 (s, 2Н), 5,04 (s, 2Н), 3,95 (s, 3Н), 3,82 (s, 3Н), 3,22 (d, J=8,5 Гц, 1Н), 2,94 – 2,86 (m, 2Н), 2,80 (d, J=9,5 Гц, 1Н), 1,91 – 1,85 (m, 1Н), 1,60 – 1,46 (m, 3Н), 1,16 (s, 3Н) ppm; (M+1) = 498.

Приклад 3-31: синтез 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу

1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(5-метил-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-7-іл)-1Н-бензо[d]імідазол одержували з 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазолу та 3-етиніл-3-метилпіперидину гідрохлориду за допомогою процедури, зазначеної для синтезу за прикладом 3-30: ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,22 – 8,21 (m, 1Н), 8,09 (s, 1Н), 7,93 (s, 1Н), 7,69 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1Н), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1Н), 7,28 – 7,26 (m, 1Н, частково прихований CHCl₃), 6,89 (d, J=8,5 Гц, 1Н), 6,77 (d, J=8,5 Гц, 1Н), 6,75 – 6,73 (m, 2Н), 5,93 (s, 1Н), 5,28 (s, 2Н), 5,04 (s, 2Н), 3,95 (s, 3Н), 3,80 (s, 3Н), 3,21 (dd, J=9,5, 1,5 Гц, 1Н), 2,92 – 2,90 (m, 2Н), 2,79 (d, J=10,0 Гц, 1Н), 1,87 – 1,83 (m, 1Н), 1,57-1,43 (m, 3Н), 1,14 (s, 3Н) ppm; (M+1) = 497.

Приклад 3-32: синтез 7-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-олу

Приклад 3-32-1: одержання 3-етинілпіперидин-3-олу гідрохлориду

3-Етинілпіперидин-3-олу гідрохлорид одержували з трет-бутил-3-етиніл-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилату та хлориду водню за допомогою процедури, зазначеної у прикладі 3-30.

Приклад 3-32-2: одержання 7-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-олу

7-(3-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол одержували із 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину та 3-етинілпіперидин-3-олу гідрохлориду за допомогою процедури, зазначеної для синтезу за прикладом 3-30: ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8,76 (d, J=2,0 Гц, 1Н), 8,29 (d, J=1,5 Гц, 1Н), 8,20 (d, J=2,7 Гц, 1Н), 8,04 (s, 1Н), 7,68 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1Н), 6,93 (d, J=2,0 Гц, 1Н), 6,89 (d, J=8,0 Гц, 1Н), 6,85 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1Н), 6,77 (d, J=8,5 Гц, 1Н), 6,19 (s, 1Н), 5,41 (s, 2Н), 5,05 (s, 2Н), 3,95 (s, 3Н), 3,83 (s, 3Н), 3,43 – 3,41 (m, 1Н), 2,94 – 2,91 (m, 1Н), 2,85 – 2,81 (m, 2Н), 1,91 – 1,84 (m, 2Н), 1,74 – 1,71 (m, 2Н) ppm; (M+1) = 500.

Приклад 3-33: синтез 7-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-

бензо[d]імідазол-5-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-олу

7-(1-(3-Метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-азабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-5-ол одержували з 5-йод-1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-1Н-бензо[d]імідазолу та 3-етинілпіридин-3-олу гідрохлориду за допомогою процедури, зазначеної для синтезу за прикладом 3-30: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 8,21 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,5, 1,0$ Гц, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H, частково прихований CHCl_3), 6,89 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,41 – 3,39 (m, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 3H), 1,71 – 1,67 (m, 1H) ppm; $(M+1) = 499$.

Приклад 3-34: синтез 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Приклад 3-34-1: одержання етил-N-((5-йод-2-((3-метокси-4-((4-метоксифеніл)метокси)феніл)метил)аміно)піридин-3-іл)карбамотіол)карбамату

До перемішаного розчину 5-йод-N²-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)піридин-2,3-діаміну (приклад 3-16-2) (2,00 г, 4,07 ммоль) та триетиламіну (1,30 г, 1,8 мл, 12,85 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали О-етилкарбонізотіоціанатидат (1,07 г, 8,20 ммоль). Забезпечували перемішування реакційної суміші за кімнатної температури. Через 3 год. суміш фільтрували та фільтрат концентрували з одержанням 2,30 г етил-N-((5-йод-2-((3-метокси-4-((4-метоксифеніл)метокси)феніл)метил)аміно)піридин-3-іл)карбамотіол)карбамату у вигляді жовтого масла.

Приклад 3-34-2: одержання етил (6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину етил-N-((5-йод-2-((3-метокси-4-((4-метоксифеніл)метокси)феніл)метил)аміно)піридин-3-іл)карбамотіол)карбамату (2,30 г, 3,69 ммоль) та триетиламіну (1,30 г, 1,8 мл, 12,85 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали бензолсульфонілхлорид (0,93 г, 5,27 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 12 год. утворювався осад. Суміш фільтрували й осад після фільтрації промивали водою (2 × 10 мл) та метанолом (10 мл). Тверді речовини висушували з одержанням 1,50 г (69 %) етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-34-3: одержання етил-(3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату (11,80 г, 20,05 ммоль) й 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (5,00 г, 24,03 ммоль) у N, N-диметилформаміді (100 мл) та 2 М водному розчині карбонату натрію (10 мл) додавали (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) дихлорид (0,87 г, 1,19 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 80 °C в атмосфері азоту. Через 4 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат розріджували водою (150 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (300 мл) та сольовим розчином (2 × 300 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (сілікагель, елюент: 5 % метанолу у дихлорметані) одержували 2,50 г (23 %) етил-(3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату у вигляді сірої твердої речовини.

Приклад 3-34-4: одержання етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину етил-(3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату (2,50 г, 4,61 ммоль) у дихлорметані (100 мл) за 0 °C додавали трифтороцтову кислоту (4,47 г, 3,0 мл, 39,18 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за 0 °C. Через 2 год. суміш оброблювали 2 М розчином карбонату калію для доведення pH до ~ 9. Основну суміш екстрагували розчином 1:1 метанолу/дихлорметану (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (2 × 50 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,80 г (93 %) етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-34-5: одержання 5-(1-хлорпропіл)-2-метоксипіридину

До перемішаного розчину 1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропан-1-олу (1,67 г, 9,99 ммоль) у дихлорметані (30 мл) за 0 °C додавали тіонілхлорид (2,46 г, 1,5 мл, 20,68 ммоль).

Охолоджувальну баню вилучали та забезпечували нагрівання суміші до кімнатної температури. Через 1 год. реакцію гасили шляхом додавання насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Фази розділяли й органічну фазу промивали сольовим розчином (20 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,50 г (81 %) 5-(1-хлорпропіл)-2-метоксипіридину у вигляді жовтого масла.

Приклад 3-34-6: одержання 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)пропокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату (0,300 г, 0,710 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали 5 М водний розчин гідроксиду натрію (0,72 мл, 3,60 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 2 год. суміш концентрували та залишок розчиняли у N, N-диметилформаміді (10 мл). Розчин оброблювали 5-(1-хлорпропіл)-2-метоксипіридином (0,263 г, 1,42 ммоль) й одержану у результаті суміш нагрівали до 80 °С. Через 3 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,26 г коричневої твердої речовини. Неочищену тверду речовину розчиняли в етиленгліколі (6 мл) та воді (2 мл). Розчин оброблювали гідроксидом калію (0,13 г, 2,32 ммоль) та нагрівали до 100 °С. Через 12 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,070 г (30 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10 – 8,07 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,66 – 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,04 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,77 – 6,74 (m, 2H), 6,58 – 6,57 (m, 1H), 5,15 – 5,12 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,95 – 1,90 (m, 1H), 1,78 – 1,74 (m, 1H), 0,85 (t, J=7,5 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 500.

Приклад 3-35: синтез додаткових сполук з етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату

Наступні сполуки одержували з етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-34-6 шляхом застосування відповідного алкілувального засобу.

Приклад 3-35-1: 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

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

Приклад 3-35-2: 3-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

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

Приклад 3-35-3: 3-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін (RA09651030)

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD-*d*₄) δ 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 5H), 7,00 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 – 6,74 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; (M+1) = 509.

Приклад 3-35-4: 3-(4-((6-циклопропілпіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін (RA09677155)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,73 (dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,10 – 2,07 (m, 1H), 0,95 – 0,89 (m, 4H) ppm; (M+1) = 482.

Приклад 3-35-5: 3-(3-метокси-4-((2-метилтіазол-4-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,11-8,10 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,74-6,72 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,64 (s, 3H) ppm; (M+1) = 462.

Приклад 3-36: синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-феніл-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

Приклад 3-36-1: одержання етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-

b]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату (приклад 3-34-2) (2,40 г, 4,08 ммоль) у дихлорметані (50 мл) за 0 °С додавали трифтороцтову кислоту (4,47 г, 3,0 мл, 39,18 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за 0 °С. Через 2 год. суміш оброблювали 2 М розчином карбонату калію для доведення рН до ~ 9. Основну суміш екстрагували розчином 1:1 метанолу/дихлорметану (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (50 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,30 г (70 %) етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-36-2: одержання етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату (1,30 г, 2,78 ммоль) та 5 М водного розчину гідроксиду натрію (0,8 мл, 4,00 ммоль) у N, N-диметилформаміді (10 мл) та тетрагідрофурані (10 мл) додавали 5-(хлорметил)-2-метоксипіридин (0,567 г, 3,60 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 2 год. суміш розріджували сольовим розчином (40 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,10 г (71 %) етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-36-3: одержання етил-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-феніл-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату (0,300 г, 0,51 ммоль), фенілборонової кислоти (0,093 г, 0,76 ммоль) та карбонату натрію (0,108 г, 1,20 ммоль) у 1,4-діоксані (8 мл) та воді (3 мл) додавали (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) дихлорид (0,080 г, 0,11 ммоль). Суміш нагрівали до 60 °С в атмосфері азоту. Через 4 год. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат розріджували водою (40 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчин (2 × 20 мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 2 % метанолу у дихлорметані) одержували 0,100 г (40 %) етил-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-феніл-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-36-4: одержання 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-феніл-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину етил-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-феніл-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату (0,090 г, 0,17 ммоль) в етиленгліколі (10 мл) та воді (10 мл) додавали гідроксид калію (1,00 г, 17,82 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °С. Через 48 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (30 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 10 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,027 г (34 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,90 – 6,77 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 468.

Приклад 3-37: синтез додаткових сполук з етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату

Наступні сполуки одержували з етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату за допомогою модифікації процедури, описаної у прикладі 3-36-3, шляхом застосування відповідного партнера сполучення, що являє собою боронову кислоту/боронатний естер. Для даних сполук реакції проводили в умовах мікрохвильового випромінювання (140 °С протягом 1,5 год.). За таких умов як реакцію сполучення Сузукі, так і гідроліз карбамату, виконували в одну стадію.

Приклад 3-37-1: 6-(4-фторфеніл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 3H), 7,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,00-6,98 (m, 3H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=8,0 Гц & 1,5 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm;

(M+1) = 486.

Приклад 3-37-2: 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін (RA09936946)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,55 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 – 6,81 (m, 1H), 6,77 (dd, J=6,5, 2,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,74 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) ppm; (M+1) = 472.

Приклад 3-37-3: 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піримідин-5-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін (RA09943893)

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

Приклад 3-37-4: 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1,3,5-триметил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J=6,5, 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,81 (dd, J=6,0, 2,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,77 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) ppm; (M+1) = 500.

Приклад 3-37-5: 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піридин-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

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

Приклад 3-37-6: 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піридин-3-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-амін

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

Приклад 3-38: синтез 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(піридин-2-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату (0,250 г, 0,42 ммоль), 2-(трибутилстаніл)піридину (0,235 г, 0,63 ммоль), йодиду міді(І) (0,040 г, 0,21 ммоль) та триетиламіну (0,130 г, 1,26 ммоль) у N, N-диметилформаміді (5 мл) додавали біс(трифенілфосфін)паладію(ІІ) дихлорид (0,018 г, 0,042 ммоль). Суміш піддавали випромінюванню у мікрохвильовому реакторі за 140 °С. Через 1,5 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,025 г (13 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,62 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,74 – 7,72 (m, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,12 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 3H), 6,82 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469.

Приклад 3-39: синтез 3-(3-метокси-4-((4-(перфторетил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

Приклад 3-39-1: одержання 4-(перфторетил)бензил-4-метилбензолсульфонату

До перемішаного розчину 4-(перфторетил)феніл)метанолу (0,60 г, 2,65 ммоль) та триетиламіну (0,53 г, 5,30 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додавали п-толуолсульфонілхлорид (1,00 г, 5,30 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 2 год. суміш концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 10 % етилацетату у петролейному етері) одержували 0,400 г (40 %) 4-(перфторетил)бензил-4-метилбензолсульфонату у вигляді жовтого масла.

Приклад 3-39-2: одержання етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-(перфторетил)бензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату (приклад 3-36-1) (0,24 г, 0,52 ммоль) у тетрагідрофурані (20 мл) додавали 5 М водний розчин гідроксиду натрію (0,2 мл, 1,00 ммоль). Забезпечували

перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 2 год. суміш концентрували та залишок розчиняли у N, N-диметилформаміді (10 мл). Суміш оброблювали 4-(перфторетил)бензил-4-метилбензолсульфонатом (0,40 г, 1,04 ммоль) та суміш нагрівали до 80 °С. Через 3 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (20 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл) та об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,090 г етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-(перфторетил)бензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-39-3: одержання 3-(3-метокси-4-((4-(перфторетил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((4-(перфторетил)бензил)окси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату (0,090 г, 0,13 ммоль) й 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-1Н-піразолу (0,054 г, 0,26 ммоль) у N, N-диметилформаміді (3 мл) та 2 М водному розчині карбонату натрію (150 мкл) додавали (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) дихлорид (0,050 г, 0,06 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 80 °С в атмосфері азоту. Через 4 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат розріджували водою (10 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,010 г (14 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,72 – 7,70 (m, 2H), 7,66 – 7,64 (m, 2H), 7,58 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,95 – 6,89 (m, s3H), 6,72 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 559.

Приклад 3-40: синтез додаткових сполук із етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату

Наступні сполуки одержували з етил-(3-(4-гідрокси-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату за допомогою процедур, описаних у прикладі 3-39-2 та прикладі 3-39-3, шляхом застосування відповідного алкілувального засобу.

Приклад 3-40-1: 3-(3-метокси-4-((4-(трифторметокси)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін (RA10502607)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,54-7,53 (m, 2H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 – 6,89 (m, 2H), 6,72 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 525.

Приклад 3-40-2: 3-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)тіо)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,26 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,67-7,64 (m, 3H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,87 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (s, 3H) ppm (примітка: протони NH₂ не спостерігалися); (M+1) = 541.

Приклад 3-40-3: 3-(4-((6-ізопропілпіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін

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

Приклад 3-40-4: 3-(3-метокси-4-((4-(2,2,2-трифторетил)бензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,42 – 7,40 (m, 2H), 7,36 – 7,34 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,98 – 6,96 (m, 1H), 6,83 – 6,81 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (q, J=9,6 Гц, 2H) ppm; (M+1) = 523.

Приклад 3-40-5: 3-(3-метокси-4-((2-(трифторметил)тіазол-4-іл)метокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-амін

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,20 – 5,18 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm; (M+1) = 516.

Приклад 3-41: синтез 6-(циклогексилетиніл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-аміну

Приклад 3-41-1: одержання 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-іл)карбамату (приклад 3-36-2) (0,42 г, 0,71 ммоль)

в етиленгліколі (6 мл) та воді (1 мл) додавали гідроксид калію (0,197 г, 3,51 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 100 °С. Через 12 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували сольовим розчином (40 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 40 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 3 % метанолу у дихлорметані) одержували 0,206 г (56 %) 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-41-2: одержання 6-(циклогексилетиніл)-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

До перемішаної суспензії 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну (0,14 г, 0,27 ммоль), етилнілциклогексану (0,044 г, 0,41 ммоль) у піперидині (3 мл) додавали біс(трифенілфосфін)паладію(II) дихлорид (0,038 г, 0,054 ммоль) та йодид міді(I) (0,021 г, 0,11 ммоль). Суміш піддавали випромінюванню у мікрохвильовому реакторі за 60 °С. Через 30 хв. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та залишок очищали за допомогою препаративної HPLC з одержанням 0,032 г (23 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 4H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,50 – 1,46 (m, 3H), 1,35 – 1,32 (m, 3H) ppm; (M+1) = 498.

Приклад 3-42: синтез 4-(2-аміно-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)бут-3-ин-1-олу

Дану сполуку одержували із 6-йод-3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну та бут-3-ин-1-олу за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-41-2: ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,74 (dd, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 4H), 6,83 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,91 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,61 – 3,57 (m, 2H), 2,56 (t, J=6,5 Гц, 2H) ppm; (M+1) = 460.

Приклад 3-43: синтез 3-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

Приклад 3-43-1: одержання циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метанолу

До перемішаного розчину 5-бром-2-метоксипіридину (3,70 г, 19,79 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) із температурою -78 °С додавали 2,6 М розчин *n*-бутиллітію у гексані (8,4 мл, 21,84 ммоль). Забезпечували перемішування суміші за -78 °С протягом 30 хв. та потім до неї додавали однією частиною циклопропанкарбоксальдегід (1,70 г, 23,74 ммоль). Охолоджувальну баню вилучали та забезпечували нагрівання суміші до кімнатної температури. Через 2 год. суміш гасили шляхом додавання насиченого водного розчину хлориду амонію (100 мл). Одержану у результаті суміш екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 20 % етилацетату у петролейному етері) одержували 2,90 г (80 %) циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метанолу у вигляді жовтого масла.

Приклад 3-43-2: одержання 4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензонітрилу

До перемішаного розчину циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метанолу (3,80 г, 21,20 ммоль), 4-гідрокси-3-метоксибензонітрилу (1,60 г, 10,73 ммоль) та трифенілфосфіну (5,60 г, 21,35 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) із температурою 0 °С додавали краплями діетилазодикарбоксилат (3,70 г, 21,25 ммоль). Забезпечували нагрівання одержаної у результаті суміші до кімнатної температури. Через 2 год. суміш концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 10 % етилацетату у петролейному етері) одержували 2,70 г (80 %) 4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензонітрилу у вигляді світло-жовтого масла.

Приклад 3-43-3: одержання 4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксифеніл)метанаміну

До перемішаного розчину 4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензонітрилу (2,50 г, 8,06 ммоль) в етанолі (20 мл) із температурою 0 °С додавали невеликими частинами гексагідрат хлориду кобальту(II) (2,20 г, 9,25 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за 0 °С. Через 30 хв. суміш оброблювали борогідридом натрію (1,80 г, 47,58 ммоль), що додавали невеликими частинами. Забезпечували нагрівання суміші до кімнатної температури. Через 30 хв. суміш фільтрували через целіт та

осад після фільтрації промивали етанолом (20 мл). Фільтрат концентрували з одержанням 2,50 г (99 %) (4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксифеніл)метанаміну у вигляді безколірного масла.

Приклад 3-43-4: одержання N-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-йод-3-нітропіридин-2-аміну

До перемішаного розчину (4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксифеніл)метанаміну (2,50 г, 7,95 ммоль) та карбонату калію (1,41 г, 10,20 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 2-хлор-5-йод-3-нітропіридин (2,90 г, 10,20 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 80 °С. Через 2 год. суміш фільтрували та фільтрат концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 20 % етилацетату у петролейному етері) одержували 2,60 г (58 %) N-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-йод-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді жовтого масла.

Приклад 3-43-5: одержання N-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-нітропіридин-2-аміну

До перемішаного розчину N-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-йод-3-нітропіридин-2-аміну (2,20 г, 3,91 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (0,896 г, 4,30 ммоль) та карбонату калію (1,10 г, 7,95 ммоль) у толуолі (10 мл) та воді (1 мл) додавали (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) дихлорид (0,143 г, 0,20 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 100 °С та перемішували в атмосфері азоту. Через 16 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (15 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2 × 60 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 33 % етилацетату у петролейному етері) одержували 1,10 г (55 %) N-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

Приклад 3-43-6: одержання N²-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2,3-діаміну

До перемішаного розчину N-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-нітропіридин-2-аміну (1,10 г, 2,13 ммоль) та хлориду амонію (0,564 г, 10,54 ммоль) в етанолі (8 мл) та воді (2 мл) додавали залізний порошок (0,596 г, 10,67 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С. Через 2 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишок (нейтральний глинозем, елюент: 2 % метанолу у дихлорметані) одержували 0,984 г (95 %) N²-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2,3-діаміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-43-7: одержання етил-(3-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину N²-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2,3-діаміну (0,55 г, 1,13 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) додавали триетиламін (0,799 г, 7,90 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 15 хв. суміш оброблювали етилкарбонізотіоціанатидатом (0,444 г, 3,39 ммоль) та забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 30 хв. суміш фільтрували та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли у тетрагідрофурані (5 мл) й оброблювали триетиламіном (0,799 г, 7,90 ммоль) та бензолсульфонілхлоридом (0,259 г, 1,43 ммоль). Забезпечували перемішування одержаної у результаті суміші за кімнатної температури. Через 16 год. суміш концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (нейтральний глинозем, елюент: 50 % етилацетату у петролейному етері) одержували 0,45 г (68 %) етил-(3-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату у вигляді коричневого масла.

Приклад 3-43-8: одержання 3-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину етил-(3-(4-(циклопропіл(6-метоксипіридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату (0,44 г, 0,75 ммоль) у н-бутанолі (4 мл) та воді (4 мл) додавали гідроксид калію (0,42 г, 7,49 ммоль). Суміш нагрівали до 130 °С. Через 16 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (15 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (2 × 60 мл).

Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали шляхом препаративної HPLC з одержанням 0,058 г (15 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,24 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 – 7,68 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 6,78 – 6,23 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,50 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 0,75 – 0,70 (m, 1H), 0,61 – 0,50 (m, 2H), 0,38 – 0,34 (m, 1H) ppm; $(M+1) = 512$.

Приклад 3-44: синтез 3-(3-метокси-4-((3-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-8-іл)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Приклад 3-44-1: одержання 3-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-8-олу

До перемішаного розчину 3-метокси-6,7-дигідроізохінолін-8(5H)-ону (1,90 г, 10,72 ммоль) у метанолі (30 мл) із температурою 0 °C додавали невеликими частинами борогідрид натрію (1,10 г, 29,08 ммоль). Забезпечували нагрівання одержаної у результаті суміші до кімнатної температури. Через 2 год. суміш гасили водою (20 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення залишку (силікагель, елюент: 50 % етилацетату у петролейному етері) одержували 1,60 г (85 %) 3-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-8-олу у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 3-44-2: одержання 3-(3-метокси-4-((3-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-8-іл)окси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Дану сполуку одержували з 3-метокси-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-8-олу за допомогою процедур, зазначених у прикладах від прикладу 3-43-2 до прикладу 3-43-8: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,94 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,27 – 5,24 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 2,19 – 1,73 (m, 4H) ppm; $(M+1) = 512$

Приклад 3-45: синтез 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну

Приклад 3-45-1: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-ону

До перемішаної суспензії 1-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)етан-1-ону (3,96 г, 23,82 ммоль) та карбонату калію (13,17 г, 95,29 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл) додавали 5-(хлорметил)-2-метоксипіридину гідрохлорид (4,85 г, 25,01 ммоль). Через 2 год. суміш розріджували водою (150 мл) та екстрагували дихлорметаном (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням жовтого масла. За допомогою розтирання неочищеного матеріалу з гексанами одержували 5,48 г (85 %) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-ону у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-45-2: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-оноксиу

До перемішаної суспензії 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-ону (5,48 г, 19,07 ммоль) та карбонату калію (10,54 г, 76,29 ммоль) у метанолі (100 мл) та воді (10 мл) додавали гідроксиламінсульфат (4,70 г, 28,61 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 64 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (250 мл). Одержану у результаті суспензію фільтрували й осад після фільтрації промивали водою (50 мл) та висушували з одержанням 5,55 г (96 %) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-оноксиу у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-45-3: одержання 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-аміну

До перемішаного розчину 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-оноксиу (5,55 г, 18,36 ммоль) в оцтовій кислоті (40 мл) додавали цинковий пил (6,00 г, 91,79 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до 65 °C. Через 1 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Осад після фільтрації промивали метанолом (100 мл). Фільтрат концентрували та залишок розчиняли у 5 н. розчині гідроксиду амонію (75 мл). Суміш екстрагували хлороформом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 4,56 г (86 %) 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-аміну у вигляді жовтого масла.

Приклад 3-45-4: одержання 4-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-2-нітроаніліну

До перемішаного розчину 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етан-1-

аміну (1,93 г, 6,68 ммоль) та карбонату калію (3,70 г, 26,75 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл) додавали 1-фтор-4-йод-2-нітробензол (2,14 г, 8,02 ммоль). Суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 16 год. забезпечували охолодження жовтогарячої суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (150 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 75 мл) та об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,82 г жовтогарячої твердої речовини. За допомогою розтирання неочищеного матеріалу з гексанами одержували 3,17 г (89 %) 4-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-2-нітроаніліну у вигляді яскраво-жовтогарячої речовини.

Приклад 3-45-5: одержання 4-йод-N¹-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)бензол-1,2-діаміну
До перемішаної суспензії 4-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-2-нітроаніліну (3,17 г, 5,92 ммоль) та хлориду амонію (2,53 г, 47,37 ммоль) у суміші тетрагідрофуран (50 мл)/метанол (20 мл)/вода (10 мл) додавали гептагідрат сульфату заліза(II) (5,76 г, 20,73 ммоль) та цинковий пил (1,35 г, 20,73 ммоль). Одержану у результаті суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 1 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Осад після фільтрації промивали метанолом (50 мл). Фільтрат концентрували та залишок розріджували 3 н. розчином гідроксиду амонію (100 мл). Основну суміш екстрагували хлороформом (3 × 50 мл) та об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 2,02 г (68 %) 4-йод-N¹-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)бензол-1,2-діаміну у вигляді коричневої твердої речовини.

Приклад 3-45-6: одержання 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну
До перемішаного розчину 4-йод-N¹-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)бензол-1,2-діаміну (2,02 г, 4,00 ммоль) у суміші дихлорметану (20 мл)/метанолу (10 мл) додавали розчин бромистого ціану (5,0 М в ацетонітрилі, 4,0 мл, 20,00 ммоль). Забезпечували перемішування одержаного у результаті темно-коричневого розчину за кімнатної температури. Через 17 год. суміш розріджували 1 н. розчином гідроксиду натрію (20 мл) та забезпечували перемішування основної суміші. Через 30 хв. фази розділяли та водну фазу екстрагували хлороформом (30 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,36 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення залишку (CombiFlash, 120 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-5 % метанолу у дихлорметані) одержували коричневу напівтверду речовину. За допомогою розтирання даного матеріалу із сумішшю 1:1 діетиловий етер/дихлорметан одержували 0,801 г (38 %) 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-45-7: одержання 1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну

До перемішаної суміші 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну (0,267 г, 0,50 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,138 г, 0,63 ммоль), трициклогексилфосфіну (0,014 г, 0,050 ммоль), трьохосновного фосфату калію (0,381 г, 1,76 ммоль) у 1,4-діоксані (3 мл) та воді (1 мл) додавали ацетат паладію(II) (0,005 г, 0,025 ммоль). Суміш нагрівали до 125 °C у мікрохвильовому реакторі. Через 30 хв. додавали додаткові частини каталізатора (0,005 г) та ліганду (0,014 г) та суміш повторно нагрівали у мікрохвильовому реакторі до 150 °C. Через 60 хв. часу реакції неочищену суміш переносили у 20 мл реакційну пробірку, стійку проти мікрохвильового випромінювання, й оброблювали додатковими частинами боронатного естеру (0,050 г), каталізатора (0,005 г) та ліганду (0,014 г). Суміш розріджували додатковою кількістю 1,4-діоксану (8 мл) та води (4 мл). Суміш нагрівали до 150 °C у мікрохвильовому реакторі. У підсумку через 105 хв. реакція закінчувалася. Суміш розріджували водою (30 мл) та екстрагували дихлорметаном (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 419 мг коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 1-5 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 109 мг рудуватої твердої речовини з домішками. За допомогою другого хроматографічного очищення (CombiFlash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 1-5 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,063 г (26 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,75 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H),

6,96 – 6,87 (m, 2H), 6,80 – 6,73 (m, 2H), 5,55 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,33 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,87 (d, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 485.

Приклад 3-46: синтез 5-(4-фторфеніл)-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну

До перемішаного розчину 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-2-аміну (приклад 3-45-6) (0,195 г, 0,37 ммоль), 4-фторфенілборонової кислоти (0,064 г, 0,46 ммоль) та трьохосновного фосфату калію (0,413 г, 1,91 ммоль) у суміші тетрагідрофуран (5 мл)/вода (4 мл) додавали попередник каталізатора XPhos 2^{го} покоління (0,015 г, 0,018 ммоль). Жовтий розчин дегазували у вакуумі/в атмосфері азоту (х 3). Суміш нагрівали до 60 °С. Через 90 хв. суміш оброблювали додатковою частиною боронової кислоти (0,030 г) та попередника каталізатора (0,014 г) та температуру підвищували до 75 °С. Через 150 хв. у підсумку реакції забезпечували охолодження коричневої суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (30 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,282 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 1-5 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,142 г (78 %) продукту у вигляді жовтої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,23 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 5,58 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 1,88 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 499.

Приклад 3-47: синтез 5-(4-фторфеніл)-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу

Приклад 3-47-1: одержання 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу

До перемішаного розчину 4-йод-N1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)бензол-1,2-діаміну [одержаного з 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піридину за допомогою процедур, описаних у прикладах 3-45-1-3-45-5] (1,04 г, 1,91 ммоль) в етанолі (30 мл) додавали триетилортоформіат (1,0 мл, 5,89 ммоль) та моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (0,025 г, 0,13 ммоль). Жовтий розчин нагрівали до температури повернення флегми. Через 30 хв. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та концентрували з одержанням жовтого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 24 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,803 г (76 %) 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад 3-47-2: одержання 5-(4-фторфеніл)-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу

До перемішаного розчину 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу (0,248 г, 0,45 ммоль), (4-фторфеніл)боронової кислоти (0,088 г, 0,63 ммоль) та трьохосновного фосфату калію (0,485 г, 2,24 ммоль) у суміші тетрагідрофуран (7 мл)/вода (5 мл) додавали попередник каталізатора XPhos 2^{го} покоління (0,024 г, 0,031 ммоль). Жовтий розчин дегазували у вакуумі/в атмосфері азоту (х 3). Суміш нагрівали до 75 °С. Через 45 хв. забезпечували охолодження коричневої реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (30 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (2 × 25 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,271 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,200 г (86 %) продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,70 (dd, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,40 (dd, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 6,80 – 6,76 (m, 1H), 6,75 – 6,73 (m, 1H), 5,60 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,01 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 522.

Приклад 3-48: синтез додаткових сполук із 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу

Наступну сполуку одержували з 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-47-2, шляхом застосування відповідного партнера сполучення, що являє собою боронатний естер.

Приклад 3-48-1: 1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-бензо[d]імідазол

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,82 – 8,75 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,89 (dd, $J=1,7$, 0,7 Гц, 1H), 7,76 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,34 (dd, $J=8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (dd, $J=8,4$, 0,7 Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,80 – 6,70 (m, 2H), 5,57 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,99 (d, $J=7,0$ Гц, 3H) ppm; $(M+1) = 508$.

5 Приклад 3-48-2: 4-(1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)бут-3-ин-1-ол

До перемішаної суміші 5-йод-1-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-1H-бензо[d]імідазолу (0,210 г, 0,38 ммоль), 3-бутин-1-олу (0,041 г, 0,57 ммоль), йодиду міді(І) (0,019 г, 0,10 ммоль) у піперидині (4 мл) додавали біс(трифенілфосфін)паладію(ІІ) хлорид (0,037 г, 0,053 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °С у мікрохвильовому реакторі. Через 30 хв. забезпечували охолодження реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували 5 н. розчином гідроксиду амонію (30 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,386 г коричневої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 12 г SiO_2 , золота колонка, елюент: 1-5 % метанолу/дихлорметану) одержували 0,157 г (84 %) продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,87 – 6,82 (m, 1H), 6,76 – 6,64 (m, 2H), 5,55 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,83 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,71 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,00 – 1,92 (m, 4H) ppm; $(M+1) = 496$.

Приклад 3-49: синтез 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Приклад 3-49-1: одержання 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3-нітропіридин-2-аміну

25 До перемішаного розчину 1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етанаміну [одержаного з 1-(хлорметил)-4-(трифторметил)бензолу за допомогою процедур, описаних у прикладах 3-45-1-3-45-3] (2,52 г, 7,75 ммоль) та N, N-діізопропілетиламіну (2,7 мл, 15,18 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали 2-хлор-5-йод-3-нітропіридин (2,39 г, 8,13 ммоль). Жовтогогарячий розчин нагрівали до температури повернення флегми. Через 15 год. забезпечували охолодження коричневої реакційної суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (60 мл). Як тільки суміш перемішували, утворювався жовтий осад. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації, промивали водою (50 мл) та висушували з одержанням 4,19 г (94 %) 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3-нітропіридин-2-аміну у вигляді жовтої твердої речовини.

35 Приклад 3-49-2: одержання 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)піридин-2,3-діаміну

До перемішаної суміші 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3-нітропіридин-2-аміну (4,19 г, 7,31 ммоль) та хлориду амонію (3,14 г, 58,47 ммоль) у суміші тетрагідрофуран (40 мл)/метанол (40 мл)/вода (20 мл) додавали гептагідрат сульфату заліза(ІІ) (7,18 г, 25,58 ммоль) та цинковий пил (1,69 г, 25,58 ммоль). Жовту суміш нагрівали до 60 °С. У міру нагрівання суміші, виявлявся оливково-зелений колір. Через 5 хв. теплу реакційну суміш фільтрували через целіт за допомогою етилацетату (100 мл). Фільтрат розріджували 5 н. розчином гідроксиду амонію (30 мл) та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,72 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 120 г SiO_2 , золота колонка, елюент: 30-60 % етилацетату/гептану) одержували 2,39 г (60 %) 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)піридин-2,3-діаміну у вигляді брудно-білої твердої речовини.

50 Приклад 3-49-3: одержання етил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)піридин-2,3-діаміну (2,39 г, 4,40 ммоль) та триетиламіну (0,92 мл, 6,60 ммоль) у тетрагідрофурани (30 мл) додавали етоксикарбонілізотіоціанат (0,64 мл, 5,28 ммоль). Через 3 год. суміш розріджували сольовим розчином (100 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,16 г коричневої пінистої твердої речовини. Неочищену тверду речовину розчиняли у тетрагідрофурани (30 мл) та оброблювали триетиламіном (1,53 мл, 11,01 ммоль) та бензолсульфонілхлоридом (1,42 мл, 11,01 ммоль). Забезпечували перемішування жовтої суміші за кімнатної температури. Через 63 год. суміш

розріджували водою (100 мл) та забезпечували її перемішування за кімнатної температури. Через 2 год. реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином карбонату калію (50 мл), висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,62 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 80 г SiO₂, золота колонка, елюент 10-30 % етилацетату/гептану) одержували рудувату тверду речовину. За допомогою розтирання даного матеріалу з діетиловим етером (50 мл) одержували 1,30 г (46 %) етил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 3-49-4: одержання 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну
До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату (1,30 г, 2,03 ммоль) у суміші етанол (8 мл)/вода (6 мл) додавали трьохосновний фосфат калію (1,76 г, 8,12 ммоль). Суміш нагрівали до 160 °C у мікрохвильовому реакторі. Через 1 год. реакційну суміш розріджували водою (100 мл), що спричиняло у результаті осад. Тверді речовини відділяли за допомогою фільтрації, промивали водою (25 мл) та висушували з одержанням 1,02 г (88 %) 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну у вигляді білої твердої речовини.

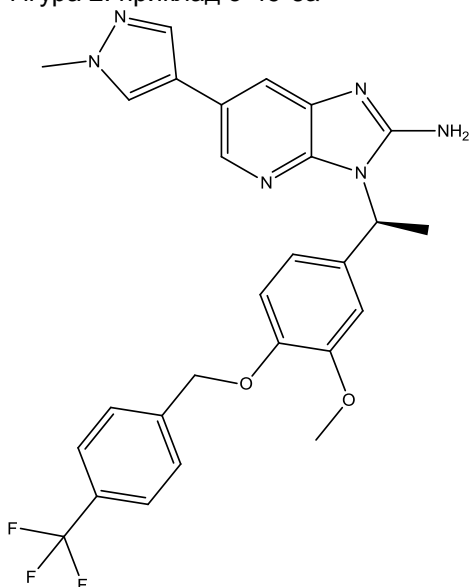
Приклад 3-49-5: одержання 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

До перемішаної суміші 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну (0,253 г, 0,45 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,158 г, 0,76 ммоль), трьохосновного фосфату калію (0,495 г, 2,29 ммоль) у суміші тетрагідрофуран (5 мл)/вода (4 мл) додавали попередник каталізатора XPhos 2^{го} покоління (0,032 г, 0,041 ммоль). Жовтий розчин дегазували у вакуумі/в атмосфері азоту (х 3). Суміш нагрівали до 75 °C. Через 4 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували водою (40 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (3 × 25 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,320 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 12 г SiO₂, золота колонка, елюент: від 1-5 % метанолу/дихлорметану до 2 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,178 г (77 %) продукту у вигляді рудуватої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,77 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 3H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 6,96 – 6,92 (m, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,11 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,87 (d, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 523.

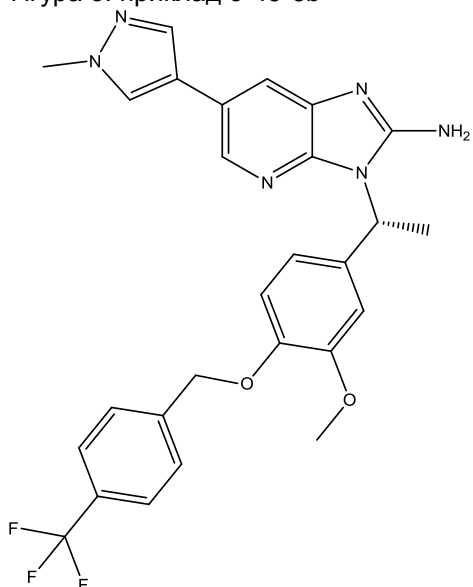
Приклад 3-49-6а та приклад 3-49-6b: хіральне розділення 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Рацемічний 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін піддавали хіральному розділенню за допомогою SFC (21 × 250 мм, AS колонка, 25 % метанол/0,5 % діетиламін, швидкість потоку 50 г/хв.) з одержанням двох енантіомерів. Абсолютна конфігурація не була визначена.

Фігура 2: приклад 3-49-6а



Фігура 3: приклад 3-49-6b



Приклад 3-50: синтез додаткових сполук із 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

Наступні сполуки одержували із 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-49-5, шляхом застосування відповідного партнера сполучення, що являє собою боронатний естер.

Приклад 3-50-1: 2-(4-(2-аміно-3-(1-(3-метокс-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-іл)-1Н-піразол-1-іл)етан-1-ол (RA10074277)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 3H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 6,96 – 6,92 (m, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,11 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (br s, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,87 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,68 (s, 1H) ppm; (M+1) = 553.

Приклад 3-50-2: 3-(1-(3-метокси-4-((4-(трифторметил)бензил)окси)феніл)етил)-6-(1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-амін (RA10161874)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1H), 8,17 (d, J=2,0 Гц, 2H), 7,96 – 7,88 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,67 – 7,59 (m, 3H), 7,23 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,07 – 6,92 (m, 4H), 5,66 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,04 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 509.

Приклад 3-51: синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Приклад	3-51-1:	одержання	3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)бензонітрилу
---------	---------	-----------	---

До перемішаного розчину (6-(трифторметил)піридин-3-іл)метанолу (2,70 г, 15,25 ммоль) у диметилсульфоксиді (25 мл) додавали гідрид натрію з 60 % дисперсією (0,639 г, 15,98 ммоль: під час додавання помічено виділення газу та легкий екзотермічний ефект). Через 30 хв. темно-коричневу реакційну суміш оброблювали 4-фтор-3-метоксибензонітрилом (2,24 г, 14,52 ммоль) та забезпечували її перемішування. Через 45 хв. після додавання жовтогарячо-коричневу суміш розріджували водою (150 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (50 мл), висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 4,50 г жовтогарячої твердої речовини. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 120 г SiO₂, золота колонка, елюент: 10-25 % етилацетату/гептану) одержували 1,93 г (43 %) 3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)бензонітрилу у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-51-2: одержання 1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропан-1-ону

До перемішаного розчину 3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)бензонітрилу (1,69 г, 5,48 ммоль) у тетрагідрофурани (15 мл) із температурою 0 °С додавали розчин брометилмагнію (1,0 М у тетрагідрофурани, 7,0 мл, 7,00 ммоль) з наступним додаванням йодиду міді(І) (0,010 г, 0,055 ммоль). Забезпечували нагрівання одержаної червоно-коричневої суміші

до кімнатної температури та її перемішування. Через 16 год. суміш оброблювали 1 н. розчином хлористоводневої кислоти (25 мл) та забезпечували її перемішування. Через 30 хв. суміш доводили до pH ~ 7 насиченим розчином карбонату калію (20 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,86 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 40 г SiO₂ колонка, елюент: 25-50 % етилацетату/гептану) одержували 1,44 г (77 %) 1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропан-1-ону у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад 3-51-3: одержання 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)-3-нітропіридин-2-аміну

Дану сполуку одержували з 1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропан-1-ону за допомогою процедур, описаних у прикладах 3-45-2-3-45-4.

Приклад 3-51-4: одержання 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)піридин-2,3-діаміну

До перемішаної суспензії 5-йод-N-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)-3-нітропіридин-2-аміну (1,25 г, 2,12 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) додавали залізо (0,714 г, 12,77 ммоль). Жовту суміш нагрівали до 125 °C. У міру нагрівання суміші жовтий колір бляк та утворювалася сіра суспензія. Через 10 хв. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розріджували етилацетатом (75 мл). Суспензію фільтрували через целіт за допомогою етилацетату (50 мл). Фільтрат промивали водою (2 × 30 мл) та потім концентрованим розчином гідроксиду амонію (2 × 30 мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,20 г (>100 %) 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)піридин-2,3-діаміну у вигляді коричневого масла.

Приклад 3-51-5: одержання 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Дану сполуку одержували із 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)пропіл)піридин-2,3-діаміну за допомогою процедур, описаних у прикладах 3-49-3-3-49-5: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,25 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 – 7,59 (m, 4H), 7,01 – 6,84 (m, 3H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,58 – 2,35 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 3H) ppm; (M+1) = 538.

Приклад 3-52: синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

Приклад 3-52-1: одержання 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

До перемішаного розчину 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)піридин-2,3-діаміну [одержаного з 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піридину за допомогою процедур, описаних у прикладах 3-45-1-3-45-5] (0,710 г, 1,30 ммоль) в етанолі (30 мл) додавали триетилортоформіат (1,0 мл, 5,89 ммоль). Жовтий розчин оброблювали моногідратом п-толуолсульфоновної кислоти (0,025 г, 0,13 ммоль) та нагрівали до температури повернення флегми. Через 30 хв. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її концентрували. Залишок розділяли між етилацетатом (50 мл) та насиченим розчином карбонату калію (50 мл). Фази розділяли й органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 0,739 г (>100 %) 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

Приклад 3-52-2: одержання 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

Дану сполуку одержували з 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-49-5: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,15 – 7,93 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,74 – 7,62 (m, 2H), 6,97 – 6,83 (m, 3H), 5,99 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,00 (d, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 509.

Приклад 3-53: синтез 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну

Приклад 3-53-1: одержання етил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-іл)карбамату

До перемішаного розчину 5-йод-N²-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)піридин-2,3-діаміну [одержаного з 5-(хлорметил)-2-(трифторметил)піридину за допомогою процедур, описаних у прикладах 3-45-1-3-45-5] (1,66 г,

3,05 ммоль) та триетиламіну (0,64 мл, 4,57 ммоль) у тетрагідрофурані (30 мл) додавали етоксикарбонілу ізотіоціанат (0,44 мл, 3,66 ммоль). Через 30 хв. суміш розріджували сольовим розчином (100 мл) та екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 2,18 г коричневої пінистої твердої речовини. Неочищений матеріал розчиняли у тетрагідрофурані (30 мл) та триетиламіні (1,05 мл, 7,53 ммоль). Світло-жовтий розчин оброблювали бензолсульфонілхлоридом (0,97 мл, 7,51 ммоль) та забезпечували його перемішування за кімнатної температури. Через 17 год. суміш розріджували водою (100 мл) та забезпечували її перемішування за кімнатної температури. Через 15 хв. реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином карбонату калію (50 мл), висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 2,77 г коричневого масла. За допомогою хроматографічного очищення (CombiFlash, 40 г SiO₂, золота колонка, елюент: 20-40 % етилацетату/гептану) одержували 1,53 г (79 %) етил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату у вигляді рудуватої твердої речовини.

Приклад 3-53-2: одержання 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

До перемішаного розчину етил-(6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)карбамату (1,53 г, 2,39 ммоль) у суміші етанол (10 мл)/вода (4 мл) додавали трьохосновний фосфат калію (2,07 г, 9,54 ммоль). Суміш піддавали випромінюванню у мікрохвильовому реакторі за 150 °С. Через 1 год. суміш піддавали додатковому циклу нагрівання за допомогою мікрохвиль (160 °С, 30 хв.). У підсумку через 90 хв. суміш розріджували водою (100 мл) та екстрагували дихлорметаном (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,31 г (97 %) 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну у вигляді жовтогарячої пінистої твердої речовини.

Приклад 3-53-3: одержання 3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну

Дану сполуку одержували з 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-49-5: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 – 8,76 (m, 1H), 8,25 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 1H), 7,77 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 2H), 6,12 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,89 (d, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 524.

Приклад 3-54: синтез 2-(4-(2-аміно-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-1Н-піразол-1-іл)етан-1-олу

Дану сполуку одержували з 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-49-5, шляхом застосування відповідного партнера сполучення, що являє собою боронатний естер: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 – 8,76 (m, 1H), 8,23 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,73 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 3H), 6,11 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,88 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,70 (br s, 1H) ppm; (M+1) = 554.

Приклад 3-55: синтез 4-(2-аміно-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)бут-3-ин-1-олу

Дану сполуку одержували з 6-йод-3-(1-(3-метокси-4-((6-(трифторметил)піридин-3-іл)метокси)феніл)етил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-аміну за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-48-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 1H), 7,72 (dd, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=1,7 Гц, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 6,84 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,10 (q, J=7,1 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,44 (br s, 2H), 3,85 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,74 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,01 (br s, 1H), 1,86 (d, J=7,1 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 512.

Приклад 3-56: синтез 4-(3-(4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)бут-3-ин-1-олу

Приклад 3-56-1: одержання трет-бутил-(4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)карбамату

До перемішаного розчину трет-бутил-4-гідрокси-3-метоксибензилкарбамату (4,70 г, 18,56 ммоль) та карбонату калію (7,64 г, 55,28 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додавали 5-(хлорметил)-2-(дифторметил)піридину гідрохлорид (4,58 г, 21,40 ммоль). Суміш нагрівали до температури повернення флегми. Через 3 год. забезпечували охолодження брудно-білої суспензії до

кімнатної температури та її розріджували водою (200 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 75 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 7,74 г (>100 %) трет-бутил-4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензилкарбамату у вигляді воскоподібної жовтої твердої речовини.

5 Приклад 3-56-2: одержання 4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензилметанаміну

До перемішаного розчину трет-бутил-4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензилкарбамату (7,32 г, 18,56 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додавали трифтороцтову кислоту (15 мл, 194,70 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли у воді (75 мл). Кислий розчин екстрагували діетиловим етером (50 мл). Водну фазу утримували та робили основною за допомогою концентрованого розчину гідроксиду амонію (50 мл). Основну водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фази висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 4,54 г (83 %) 4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензилметанаміну у вигляді жовтої твердої речовини.

15 Приклад 3-56-3: одержання 3-(4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину

До перемішаного розчину N²-(4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-5-йодпіридин-2,3-діаміну [одержаного з 4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензилметанаміну за допомогою процедур, описаних у прикладі 3-45-4 та прикладі 3-45-5] (3,10 г, 6,05 ммоль) в етанолі (50 мл) додавали триетилортоформіат (3,0 мл, 18,02 ммоль). Суміш оброблювали моногідратом *p*-толуолсульфонової кислоти (50 мг, 262,86 мкмоль) та нагрівали до температури повернення флегми. Через 45 хв. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури, що спричиняло у результаті утворення осаду. Суміш концентрували та залишок розчиняли у хлороформі (150 мл). Розчин промивали насиченим розчином карбонату калію, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували з одержанням 3,15 г (99 %) 3-(4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину у вигляді коричневої твердої речовини.

30 Приклад 3-56-4: одержання 4-(3-(4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)бут-3-ин-1-олу

Дану сполуку одержували з 3-(4-((6-(дифторметил)піридин-3-іл)метокси)-3-метоксибензил)-6-йод-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-48-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,71 – 8,69 (m, 1H), 8,48 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (dd, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,87 – 6,80 (m, 2H), 6,64 (t, J=55,4 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,87 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,75 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,11 (br s, 1H) ppm; (M+1) = 465.

Приклад 3-57: синтез 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину форміату

40 Приклад 3-57-1: одержання 4-(((5-йод-3-нітропіридин-2-іл)аміно)метил)-2-метоксифенолу
До перемішаної суспензії 4-гідрокси-3-метоксибензиламіну гідрохлориду (1,32 г, 6,82 ммоль) та 2-хлор-5-йод-3-нітропіридину (2,00 г, 6,82 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (5,96 мл, 34,10 ммоль). Суспензію перемішували та нагрівали до 100 °С. Через 1 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та додавали 2 н. водний розчин гідроксиду калію (0,68 мл). Суміш концентрували з одержанням 4-(((5-йод-3-нітропіридин-2-іл)аміно)метил)-2-метоксифенолу у вигляді твердої речовини з домішками.

45 Приклад 3-57-2: одержання 4-((6-йод-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)метил)-2-метоксифенолу
Дану сполуку одержували у дві стадії із 4-(((5-йод-3-нітропіридин-2-іл)аміно)метил)-2-метоксифенолу за допомогою процедур, описаних у прикладі 3-49-2 та прикладі 3-52-2.

50 Приклад 3-57-3: одержання 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину

До перемішаної суміші 4-((6-йод-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-3-іл)метил)-2-метоксифенолу (1,32 г, 3,46 ммоль) та карбонату калію (1,30 г, 9,41 ммоль) в ацетонітрилі (25 мл) додавали 5-(1-хлоретил)-2-метоксипіридин (0,72 г, 4,20 ммоль). Суміш нагрівали за 100 °С. Через 6,5 год. додавали додаткову кількість 5-(1-хлоретил)-2-метоксипіридину (0,300 г, 1,75 ммоль) та продовжували нагрівати. Через 22 год. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її розділяли між водою та сумішшю 1:5 етилацетат/діетиловий етер. Фази розділяли та водну фазу екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні фази промивали водою, висушували над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. За допомогою хроматографічного очищення (40 г SiO₂ колонка, елюент: від 0-10 % метанолу/дихлорметану до 60 0,01 М аміаку у суміші метанол/дихлорметан) одержували 0,88 г (49 %) 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-

(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину у вигляді твердої речовини з домішками.

Приклад 3-57-4: одержання 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридинформіату

5 До перемішаної суспензії 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину (0,200 г, 0,39 ммоль), трьохосновного фосфату калію (0,164 г, 0,77 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (0,100 г, 0,48 ммоль) та трициклогексилфосфіну (0,008 г, 0,028 ммоль) у суміші 1,4-діоксан (3 мл)/вода (1,5 мл) додавали трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,012 г, 0,013 ммоль). Суміш дегазували шляхом барботування через суміш протягом 2 хв. та потім суміш піддавали випромінюванню у мікрохвильовому реакторі за 120 °С. Через 30 хв. забезпечували охолодження суміші до кімнатної температури та її фільтрували через целіт. Фільтрат піддавали прямому очищенню (50 г колонка C18, елюент: вода/ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота) з одержанням матеріалу з домішками. За допомогою другого очищення за тих же умов одержували 0,051 г (26 %) продукту у вигляді білої твердої речовини: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,62 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 8,05 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 2H), 7,90 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,05 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,83-6,69 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 5,37 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,58 (d, J=6,4 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 471.

15 Приклад 3-58: синтез додаткових сполук із 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину

20 Наступні сполуки одержували із 6-йод-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридину за допомогою процедури, описаної у прикладі 3-57-4, шляхом застосування відповідного партнера сполучення, що являє собою боронову кислоту/боронатний естер.

25 Приклад 3-58-1: 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-6-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридинформіат (RA09683914A)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,49 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,17-8,03 (m, 3H), 7,64 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,78-6,65 (m, 3H), 6,39 (d, J=1,9 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,29 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 1,66 (d, J=6,4 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 471.

30 Приклад 3-58-2: 3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-6-(6-метоксипіридин-3-іл)-3H-імідазо[4,5-b]піридинформіат (RA09683951A)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,59 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,42 (dd, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,89 (d, J=0,9 Гц, 2H), 6,75-6,66 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 5,29 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,66 (d, J=6,5 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 498.

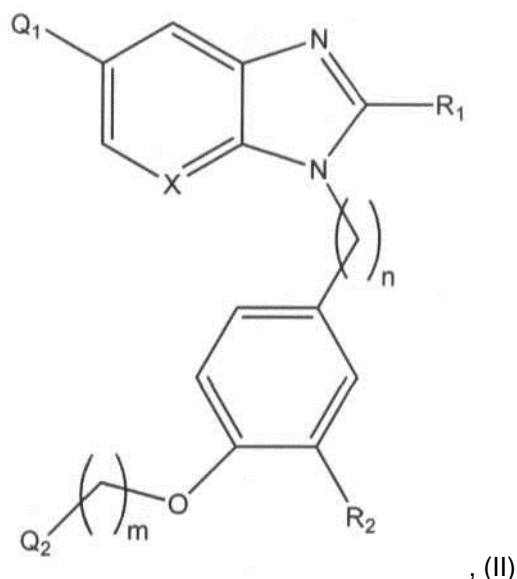
35 Приклад 3-58-3: 6-(2-фторпіридин-4-іл)-3-(3-метокси-4-(1-(6-метоксипіридин-3-іл)етокси)бензил)-3H-імідазо[4,5-b]піридинформіат (RA09683967A)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,35-8,29 (m, 2H), 8,10 (d, J=2,8 Гц, 2H), 7,64 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,46 (dt, J=5,3, 1,7 Гц, 1H), 7,19 (t, J=1,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 6,71 (dd, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,29 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,66 (d, J=6,4 Гц, 3H) ppm; (M+1) = 486.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

45

1. Сполука, яка має структуру формули (II):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

5 m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

Q¹ являє собою (C₂-C₉)гетероарил, необов'язково заміщений однією-чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіну, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)P-, (C₃-C₁₀)алкіл-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкіл-O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил-O₂S- або R⁷R⁸NO₂S-,

де кожний із R⁷ та R⁸ незалежно являє собою H, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил або (C₂-C₉)гетероарил;

Q² являє собою (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або (C₂-C₉)гетероциклоалкіл,

20 де (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл або (C₂-C₉)гетероциклоалкіл необов'язково заміщений однією-чотирма групами, вибраними з (C₁-C₁₀)алкілу, (C₂-C₉)гетероалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₂-C₉)гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₄)арилу, (C₂-C₉)гетероарилу, (C₁-C₁₀)алкіламіну, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкілу, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -OH, -NH₂, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N(O)C-, R⁷(O)CR⁸N-, F₃C-, NC-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)P-, (C₃-C₁₀)алкіл-S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-S-, (C₆-C₁₄)арил-S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-S-, (C₂-C₉)гетероарил-S-, (C₃-C₁₀)алкіл(O)S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл(O)S-, (C₆-C₁₄)арил(O)S-, (C₂-C₉)гетероалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл(O)S-, (C₂-C₉)гетероарил(O)S-, (C₃-C₁₀)алкіл-O₂S-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-O₂S-, (C₆-C₁₄)арил-O₂S-, (C₂-C₉)гетероалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл-O₂S-, (C₂-C₉)гетероарил-O₂S- або R⁷R⁸NO₂S-,

30 де кожний із R⁷ та R⁸ незалежно являє собою H, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил або (C₂-C₉)гетероарил;

X являє собою CH, N або CR⁹,

де R⁹ являє собою (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₂-C₉)гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₂-C₉)гетероарил, (C₁-C₁₀)алкіламін, (C₁-C₁₀)алкіл-C(O)O-, COOH-(C₁-C₁₀)алкіл, COOH-(C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₁-C₁₀)алкіл-O-, -OH або -NH₂;

R¹ являє собою H або NH₂; i

R² являє собою H, галоген, (C₁-C₁₀)алкіл, (C₂-C₉)гетероалкіл, (C₁-C₁₀)алкіламін, (C₁-C₁₀)алкіл-O- або NH₂.

2. Сполука за п. 1, де n дорівнює 1, 2 або 3.

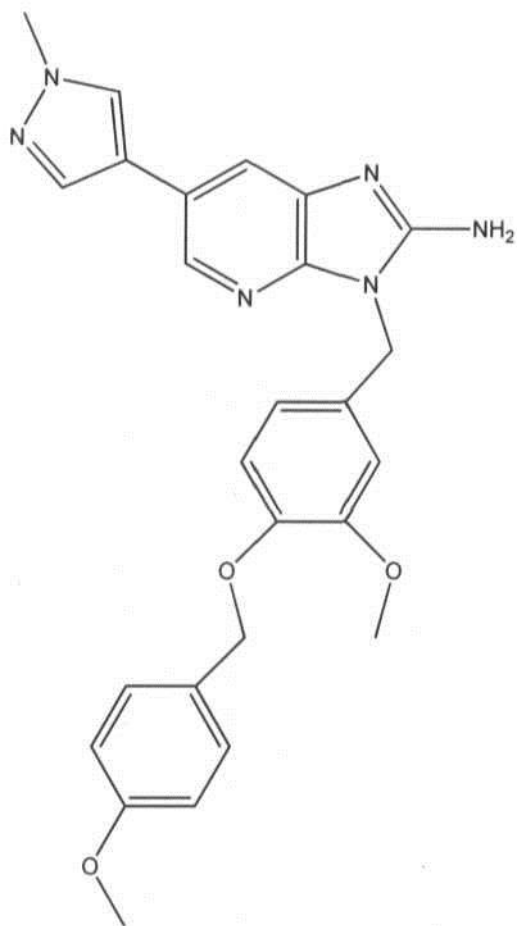
40 3. Сполука за п. 2, де n дорівнює 1.

4. Сполука за п. 2, де n дорівнює 2.

5. Сполука за п. 2, де n дорівнює 3.

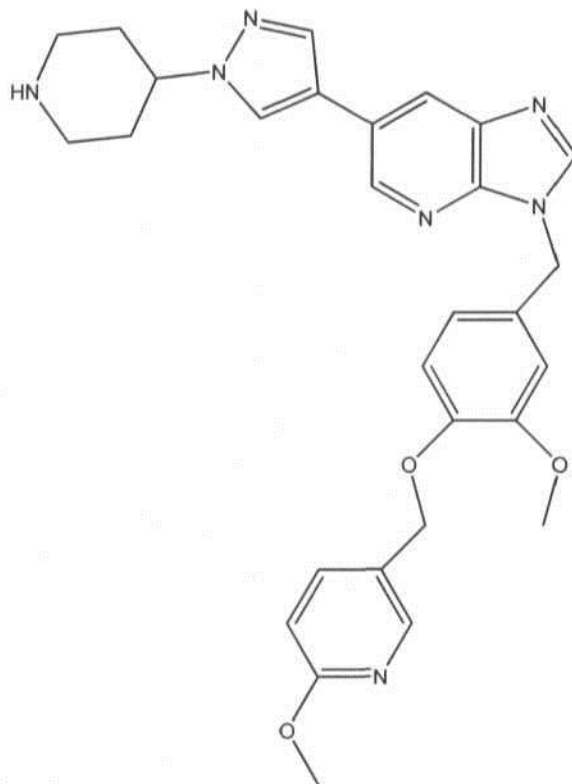
6. Сполука за п. 1, де m дорівнює 0, 1 або 2.

7. Сполука за п. 6, де m дорівнює 0.
8. Сполука за п. 6, де m дорівнює 1.
9. Сполука за п. 6, де m дорівнює 2.
10. Сполука за п. 1, де n дорівнює 1 та m дорівнює 1.
- 5 11. Сполука за п. 1, де Q^2 являє собою (C_6-C_{14}) арил або (C_2-C_9) гетероарил, де (C_6-C_{14}) арил або (C_2-C_9) гетероарил необов'язково заміщений однією-чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл- $C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл- O_2S- , (C_3-C_{10}) циклоалкіл- O_2S- , (C_6-C_{14}) арил- O_2S- , (C_2-C_9) гетероалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероциклоалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероарил- O_2S- або $R^7R^8NO_2S-$, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил, (C_2-C_9) гетероарил.
- 15 12. Сполука за п. 11, де Q^2 являє собою (C_6-C_{14}) арил, необов'язково заміщений однією-чотирма групами, вибраними з (C_1-C_{10}) алкілу, (C_2-C_9) гетероалкілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_2-C_9) гетероциклоалкілу, (C_6-C_{14}) арилу, (C_2-C_9) гетероарилу, (C_1-C_{10}) алкіламіну, (C_1-C_{10}) алкіл- $C(O)O-$, $COOH-(C_1-C_{10})$ алкілу, $COOH-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, (C_1-C_{10}) алкіл- $O-$, $-OH$, $-NH_2$, R^7R^8N- , $R^7R^8N(O)C-$, $R^7(O)CR^8N-$, F_3C- , $NC-$, (C_3-C_{10}) алкіл(O)P-, (C_3-C_{10}) алкіл-S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл-S-, (C_6-C_{14}) арил-S-, (C_2-C_9) гетероалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл-S-, (C_2-C_9) гетероарил-S-, (C_3-C_{10}) алкіл(O)S-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл(O)S-, (C_6-C_{14}) арил(O)S-, (C_2-C_9) гетероалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл(O)S-, (C_2-C_9) гетероарил(O)S-, (C_3-C_{10}) алкіл- O_2S- , (C_3-C_{10}) циклоалкіл- O_2S- , (C_6-C_{14}) арил- O_2S- , (C_2-C_9) гетероалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероциклоалкіл- O_2S- , (C_2-C_9) гетероарил- O_2S- або $R^7R^8NO_2S-$, де кожний із R^7 та R^8 незалежно являє собою H, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_2-C_9) гетероалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_2-C_9) гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил або (C_2-C_9) гетероарил.
- 20 13. Сполука за п. 1, де X являє собою CH або N.
14. Сполука за п. 13, де X являє собою CH.
15. Сполука за п. 13, де X являє собою N.
16. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою H.
17. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою NH_2 .
18. Сполука за п. 1, де R^2 являє собою H, галоген, (C_1-C_{10}) алкіл або (C_1-C_{10}) алкіл- $O-$.
- 35 19. Сполука за п. 18, де R^2 являє собою H.
20. Сполука за п. 18, де R^2 являє собою галоген.
21. Сполука за п. 18, де R^2 являє собою (C_1-C_{10}) алкіл.
22. Сполука за п. 18, де R^2 являє собою (C_1-C_{10}) алкіл- $O-$.
23. Сполука за п. 22, де R^2 являє собою CH_3-O- або CH_3-CH_2-O- .
- 40 24. Сполука за п. 1, де X являє собою N, а R^2 являє собою CH_3-O- .
25. Сполука за п. 24, де Q^1 являє собою метилпіразол; та Q^2 являє собою метоксибензол.
26. Сполука за п. 24, де Q^1 являє собою 4-(1H-піразол-1-іл)піперидин; та Q^2 являє собою метоксибензол.
- 45 27. Сполука за п. 24, де Q^1 являє собою 4-(1H-піразол-1-іл)піперидин; та Q^2 являє собою метилпіридин.
- 50 28. Сполука за п. 1, де X являє собою CH, а R^2 являє собою CH_3-O- .
29. Сполука за п. 28, де Q^1 являє собою 4-(1H-піразол-1-іл)піперидин; та Q^2 являє собою метилпіридин.
30. Сполука за п. 1, де сполука являє собою:



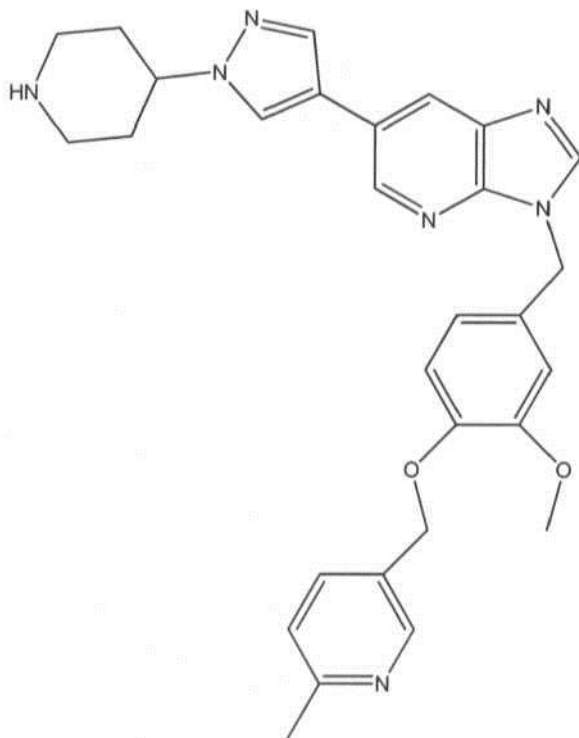
або її фармацевтично прийнятна сіль.

31. Сполука за п. 1, де сполука являє собою:



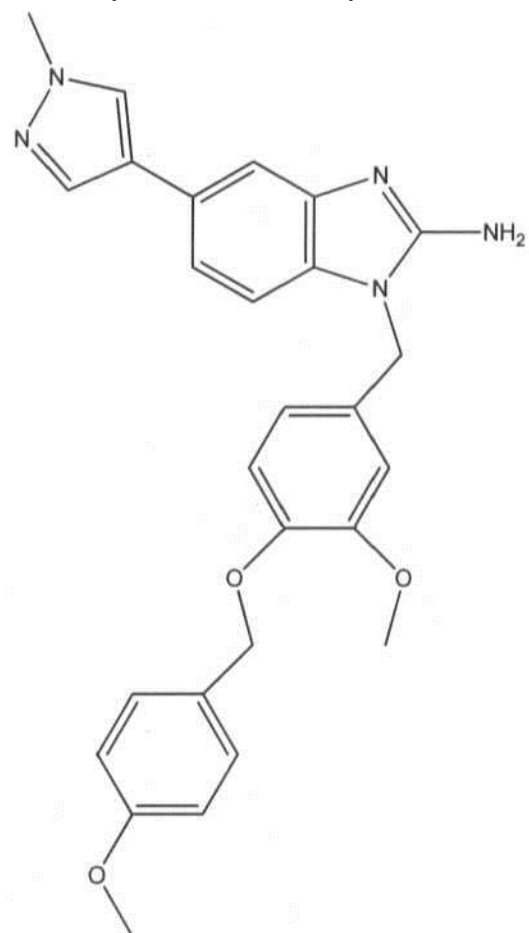
5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

32. Сполука за п. 1, де сполука являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

33. Сполука за п. 1, де сполука являє собою:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль.

34. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піримідин-5-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну,

5 1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(піридин-4-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну,

1-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-5-(1-(2-морфоліноетил)-1Н-піразол-4-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-аміну,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину,

10 1-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-5-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-1Н-бензо[d]імідазолу,

3-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)бензил)-6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-2-аміну,

3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину,

15 3-(3-метокси-4-((6-метилпіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(1-(піперидин-4-іл)-1Н-піразол-4-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину,

3-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-оксадіазолу,

20 2-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-(піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу,

2-(1-(3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)пропан-2-аміну та

25 3-(3-метокси-4-((6-метоксипіридин-3-іл)метокси)бензил)-6-(4-(піперидин-3-іл)-1Н-1,2,3-триазол-1-іл)-3Н-імідазо[4,5-b]піридину або фармацевтично прийнятної солі будь-якої із вищевказаних сполук.

35. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятну сіль.

30 36. Спосіб лікування запальних захворювань, аутоімунного захворювання, порушень метаболізму у кістковій тканині або раку у пацієнта, який потребує цього, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

37. Спосіб лікування остеоартриту у пацієнта, який потребує цього, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

38. Спосіб лікування болю у пацієнта, який потребує цього, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

39. Спосіб за п. 38, де біль є післяопераційним болем.

40 40. Спосіб лікування болю, пов'язаного з остеоартритом, у пацієнта, який потребує цього, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

41. Спосіб інгібування тропоміозин-залежної кінази А у пацієнта, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

42. Спосіб інгібування тропоміозин-залежної кінази В у пацієнта, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

43. Спосіб інгібування тропоміозин-залежної кінази С у пацієнта, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

44. Спосіб інгібування с-FMS у пацієнта, що передбачає введення пацієнту сполуки за будь-яким із пп. 1-34 або її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції за п. 35.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601