



MD/EP 3792260 T2 2024.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3792260 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 471/04 (2006.01.01)
A61K 31/437 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61K 31/4545 (2006.01.01)
A61K 31/46 (2006.01.01)
A61K 31/496 (2006.01.01)
A61K 31/497 (2006.01.01)
A61K 31/551 (2006.01.01)
A61P 3/10 (2006.01.01)
A61P 13/02 (2006.01.01)
A61P 13/10 (2006.01.01)
A61P 27/06 (2006.01.01)
A61P 43/00 (2006.01.01)
C07D 519/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0245 (22) Data de depozit: 2019.05.07 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 19800286.7, 2019.05.07 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3792260, 2021.03.17 (31) Numărul cererii prioritare: 2018089867 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.05.08 (33) Țara cererii prioritare: JP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 12/2024, 2024.12.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 37/2024, 2024.09.11 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2021, 2021.04.30
(71) Solicitant: NIPPON SHINYAKU CO., LTD., JP (72) Inventatori: OIKAWA Kouya, JP; HIRAI Sho, JP; WAKITA Kazuhiko, JP; FUJIBAYASHI Akiko, JP (73) Titular: NIPPON SHINYAKU CO., LTD., JP (74) Mandatar autorizat: SOCOLOVA Sofia	

(54) Compuși azabenzimidazol și produs farmaceutic

(57) Rezumat:

Scopul prezentei invenții este de a furniza compuși având o acțiune M3 PAM. Exemple din prezenta invenție includ compuși azabenzimidazol reprezentați, de exemplu, de formula [1], și săruri ale acestora acceptabile din punct de vedere farmaceutic. Acești compuși au activitate M3 PAM. În plus, deoarece acești compuși au activitate M3 PAM, acești compuși sunt utili ca agenți pentru prevenirea sau tratamentul tulburărilor de evacuare și/sau stocare în boala vezicii subactive, vezicii hipotonice, vezicii acontractile, subactivitatea detrusorului și vezicii neurogene.

Revendicări: 11

MD/EP 3792260 T2 2024.12.31

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****Domeniul Tehnic**

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică care conține un nou compus azabenzimidazol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau un solvat al acestuia ca ingredient activ.

Stadiul tehnicii

Acetilcolina (ACh) este un neurotransmițător, care este eliberat de terminalele nervilor parasimpatici și ai nervilor motori și transmite stimularea nervoasă cu legarea la receptorul de acetilcolină (AChR). Receptorii acetilcolină sunt clasificați în receptori muscarinici cuplați cu proteina G și receptori de nicotină de tip canal ionic. Receptorii muscarinici sunt clasificați în cinci subtipuri, de la M1 la M5. S-a raportat că receptorii muscarinici de subtip M3, care pot fi denumiți în continuare aici „receptori M3”, sunt exprimați în principal în vezică urinară, tract gastrointestinal, pupila, glanda salivară, glanda lacrimală etc. și sunt implicați în contracția vezicii urinare, tractului gastrointestinal și pupilei, și secreția de salivă și lacrimă (a se vedea documentele non-brevet 1 și 2).

Un compus având o acțiune de amplificare a semnalului receptorului M3 este de așteptat să fie util ca agent protector sau terapeutic pentru boli ale vezicii urinare/uretrale, boli gastrointestinale, boli orale, boli oculare, etc. (vezi Documentele non-brevet 3-6).

Documentul non-brevet 9 se referă la o serie de antagoniști ai receptorilor muscarinici bazați pe un schelet poliamidic care leagă o grupare tritil și o grupare N-alchilpiperidină sau N,N-dialchilpiperidiniu. Documentul non-brevet 10 descrie anumiți antagoniști ai receptorului M3 pentru tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice. Documentul non-brevet 11 se referă la sinteza și optimizarea unor antagoniști noi și selectivi ai receptorilor muscarinici M3.

Documente din stadiul tehnicii**Documente Non-Brevet**

Document non-brevet 1: Pharmacological Reviews, 1998, Vol.50, No. 2, p.279-290

Document non-brevet 2: British Journal of Pharmacology, 2006, Vol.148, no. 5, p. 565-578

Document non-brevet 3: Arabian Journal of Urology, 2013, Vol.11, No. 4, p.319-330

Document non-brevet 4: Clinics in Colon and Rectal Surgery., 2012, Vol.25, p.12-19

Document non-brevet 5: Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009, Vol.10, No. 16, p.2663-2777

Document non-brevet 6: Journal of Inflammation, 2017, Nov 21, 14:26

Document non-brevet 7: Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol.38, No. 9, p.837-847

Document non-brevet 8: Nature, 2012, Vol.482, p.552-556

Document non-brevet 9: EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, Vol. 11, Nr. 9, paginile 1475-1478

Document non-brevet 10: EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, Vol. 16, Nr. 9, paginile 1321-1326

Document non-brevet 11: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Vol. 17, Nr. 18, paginile 5256-5260

Sumarul invenției**Problema de rezolvat de către invenție**

În ceea ce privește receptorii cuplați cu proteina G, au fost raportate multe structuri ale situsurilor alosterice, care sunt diferite de situsurile ortosterice de care se leagă agoniștii endogeni și aceste situsuri alosterice au atras atenția în ultimii ani (Documentul non-brevet 7). Unii liganzi ai situsurilor alosterice pot modifica structura unui receptor astfel încât să crească afinitatea dintre un agonist endogen și receptor, prin care semnalul acestuia în prezența stimulării agonistului endogen către receptor poate fi îmbunătățit. Astfel de liganzi care se leagă la un situs alosteric și sporesc semnalul de la un receptor cauzat de un agonist endogen sunt denumiți aici modulator alosteric pozitiv (PAM). Adică, un modulator alosteric pozitiv este un ligand care mărește semnalul unui agonist prin legarea la un situs alosteric, care este diferit de un situs ortosteric la care se leagă agonistul endogen.

Pentru receptorul M3, situsurile alosterice, care sunt diferite de situsurile ortosterice la care se leagă agoniștii endogeni (acetilcolina și muscarina), au fost raportate în ultimii ani (a se vedea documentul non-brevet 8). Receptorul M3 PAM (denumit în continuare "M3 PAM") este considerat a fi capabil să sporească semnalul dependent de stimularea agonistului endogen către receptorul M3. Prin urmare, M3 PAM poate crește nivelul semnalului receptorului M3 în condiții mai fiziologice și este de așteptat să fie promițător pentru tratamentul bolilor care implică receptorul M3.

Obiectul prezentei invenții este de a furniza un compus având o activitate M3 PAM.

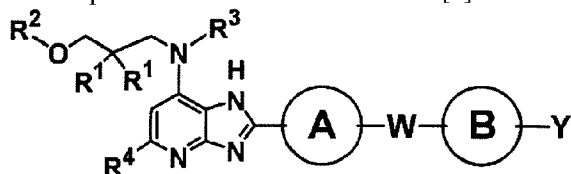
Mijloace de rezolvare a problemelor

Ca rezultat al unor studii intensive, inventatorii au descoperit că un compus azabenzimidazol reprezentat prin formula [1] sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau un solvat al acestuia, care poate fi denumit aici „prezentul compus”, are o activitate M3 PAM.

Adică, dezvăluite aici sunt următoarele (obiectul 1) până la (obiectul 4).

(Obiectul 1)

Un compus azabenzimidazol cu formula [1]:



[1]

unde:

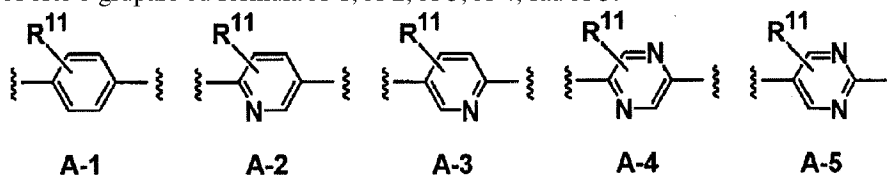
R¹ este un atom de hidrogen sau alchil, sau doi R¹ sunt luați împreună cu atomul de carbon adiacent pentru a forma un cicloalchil cu 3- la 7-membri sau un heterociclu nearomatic care conține oxigen;

R² este un atom de hidrogen, alchil, cicloalchil, alchil substituit cu cicloalchil, sau alcoxialchil;

R³ este un atom de hidrogen, alchil, sau alcoxialchil;

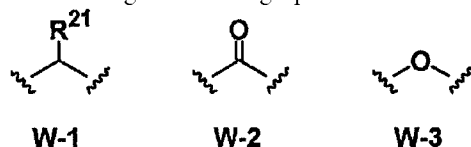
R⁴ este piridil opțional substituit cu una sau două grupări selectate din grupul constând din alchil, trihaloalchil, alcoxi, ciano și cicloalchil, sau fenil opțional substituit cu 1 la 3 grupări selectate din grupul constând din trihaloalchil, halogen, alcoxi și cicloalchil;

A este o grupare cu formula A-1, A-2, A-3, A-4, sau A-5:



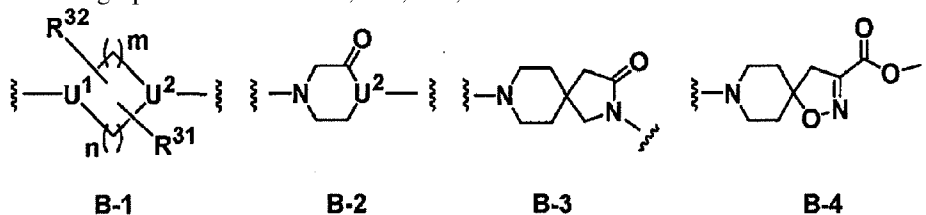
unde legătura de pe partea stângă a fiecărei grupări este atașată la poziția 2 a azabenzimidazolului în formula [1], și legătura pe partea dreaptă este atașată la W în formula [1], și R¹¹ este o grupare selectată dintre un atom de hidrogen, halogen, alchil, alcoxi sau nitro;

W este o legătură sau o grupare cu formula W-1, W-2, sau W-3:



unde R²¹ este un atom de hidrogen sau alchil;

B este o grupare cu formula B-1, B-2, B-3, sau B-4:



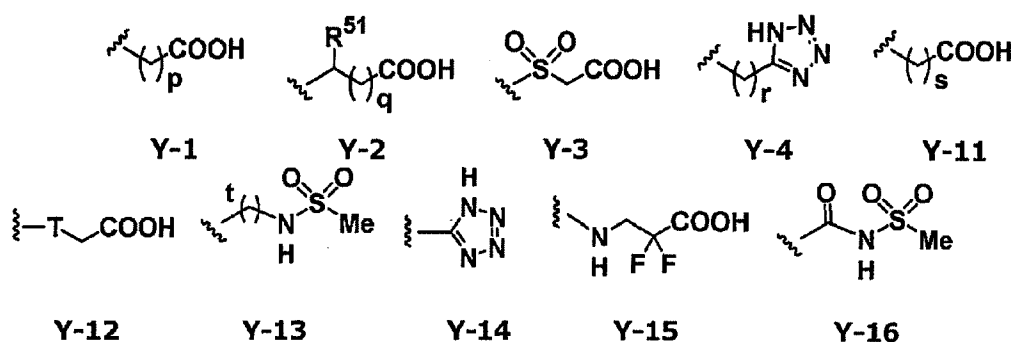
unde

legătura de pe partea stângă a fiecărei grupări este atașată la W în formula [1],

legătura pe partea dreaptă este atașată la Y în formula [1],

U¹ este un atom de azot sau CR⁴¹, și U² este un atom de azot, sau CR⁴², și R⁴¹ și R⁴² sunt independent un atom de hidrogen, alchil, halogen sau o grupare hidroxil, m și n sunt independent 1, 2 sau 3, și R³¹ și R³² sunt independent un atom de hidrogen, alchil, halogen sau alcoxialchil, sau R³¹ și R³² sunt luați împreună cu atomul de carbon adiacent pentru a forma o punte alchilenică, cu condiția ca R³¹ și R³² înlocuiește la oricare poziție înlocuibilă alta decât U¹ și U²;

Y este un atom de hidrogen, sau o grupare dintre oricare din formula Y-1 la Y-4, Y-11 la Y-16:



unde

R^{51} este alchil; p este 1, 2, sau 3; q este 0, 1, sau 2; r este 1, 2, sau 3; T este O, S, SO_2 , sau NR^{61} unde R^{61} este un atom de hidrogen sau alchil; s este 0, 1, 2, sau 3; și t este 0 sau 1,

cu condiția ca

(a) când W este o legătură,

dacă B este B-1 sau B-2 și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

dacă B este B-1 sau B-2 și U^2 este CR^{42} unde R^{42} este așa cum a fost definit anterior, atunci U^1

este un atom de azot și Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16, și

dacă B este B-3 sau B-4, atunci Y este un atom de hidrogen;

(b) când W este W-1,

dacă B este B-1, U^1 este un atom de azot, și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4, și

dacă B este B-1, U^1 este un atom de azot, și U^2 este CR^{42} unde R^{42} așa cum a fost definit anterior, atunci Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16;

(c) când W este W-2,

dacă B este B-1 sau B-2, U^1 este un atom de azot, și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

dacă B este B-1 sau B-2, U^1 este un atom de azot, și U^2 este CR^{42} unde R^{42} așa cum a fost definit anterior, atunci Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16, și

dacă B este B-3 sau B-4, then Y este un atom de hidrogen; și

(d) când W este W-3,

dacă B este B-1, U^1 este CR^{41} unde R^{41} așa cum a fost definit anterior, și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

sau o sare a acestora acceptabilă din punct de vedere farmaceutic sau un solvat al acestora.

(Obiectul 2)

O compoziție farmaceutică care cuprinde compusul azabenzimidazol conform Obiectului 1 sau o sare a acestora acceptabilă din punct de vedere farmaceutic sau un solvat al acestora, ca un ingredient activ.

(Obiectul 3)

Un M3 PAM care cuprinde compusul azabenzimidazol compusul conform Obiectului 1 sau Obiectului 2 sau o sare a acestora acceptabilă din punct de vedere farmaceutic sau un solvat al acestora, ca un ingredient activ.

(Obiectul 4)

Un agent profilactic sau terapeutic pentru tulburări de evacuare și/sau de stocare în boli ale vezicii urinare/uretrale, glaucom sau diabet în care este implicat receptorul M3, cuprinzând compusul azabenzimidazol conform oricăruia dintre Obiectele 1 la 3 sau o sare a acestora acceptabilă din punct de vedere farmaceutic sau un solvat al acestora, ca un ingredient activ.

Effectul invenției

Un compus având o activitate M3 PAM este furnizat de către invenție.

Descrierea Exemplelor de realizare

Definițiile termenilor așa cum sunt folosiți aici sunt după cum urmează.

"Halogen" se referă la un atom de fluor, un atom de clor, un atom de brom sau un atom de iod.

"Alchil" include, de exemplu, un alchil liniar sau ramificat având 1 la 10 atomi de carbon, preferabil 1 la 8 atomi de carbon, mai preferabil 1 la 6 atomi de carbon, specific, metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, izobutil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, sec-pentil, 1-etilpropil, 1,2-dimetilpropil, tert-pentil, 2-metilbutil, izopentil, neopentil, n-hexil, sec-hexil, 1-etilbutil, izohexil, neohexil, 1,1-dimetilbutil, texil, 2-etilbutil, 1,2,2-trimetilpropil, 2,2-dimetilbutil, n-heptil, izoheptil, n-octil, izooctil, și asemănător.

Exemplu de fragment alchil de "alcoxialchil" și "alchil substituit cu cicloalchil" include "alchil" menționat anterior.

"Trihaloalchil" se referă la "alchil" substituit menționat anterior cu trei dintre "halogenul" de mai sus. Exemplele specifice includ trifluorometil, triclorometil, trifluoroetil, și asemănător.

"Alcoxi" se referă la o grupare în care "alchil-ul" de mai sus este atașat la un atom de hidrogen și include un alcoxi liniar sau ramificat având 1 la 8 atomi de carbon, preferabil 1 la 6 atomi de carbon, specific, metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, izobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, și n-octiloxi, și asemănător.

Exemple de fragment alcoxi de "alcoxialchil" includ "alcoxi" menționat anterior.

"Alchilen" include alchilen având o grupare hidrocarbură divalentă liniară sau ramificată având 1 la 6 atomi de carbon. Exemple specifice includ metilen, etilen și propilen.

"Cicloalchil" include o grupare hidrocarbură saturată mono-, di- sau tri-ciclică având 3 la 10 atomi de carbon. Un cicloalchil monociclic având 3 la 6 atomi de carbon este preferat. Exemplele specifice includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, biciclo[2.1.0]pentil, biciclo[2.2.1]heptil, și biciclo[2.2.2]octil.

Exemple de fragmente cicloalchil de "alchil substituit cu cicloalchil" includ "cicloalchilul" menționat anterior.

Exemple de "heterociclu nearomatic care conține oxigen" includ o grupare heterociclică nearomatică cu 3- la 8-membri, mai preferabil grupare heterociclică nearomatică cu 5- la 7-membri care conține un atom de oxigen și atomi de carbon ca atomi constituenți ai inelului. Exemplele specifice includ oxolanil (1-oxolanil, 2-oxolanil), oxanil (1-oxanil, 2-oxanil, 3-oxanil), oxepanil (1-oxepanil, 2-oxepanil, 3-oxepanil), și asemănător.

Fiecare simbol în formula [1] este descris mai jos.

În formula [1], R^1 este un atom de hidrogen sau alchil, sau doi R^1 sunt luați împreună cu atomul de carbon adiacent pentru a forma un cicloalchil cu 3- la 7-membri sau un heterociclu nearomatic care conține oxigen.

"Alchil" pentru R^1 este preferabil metil, etil, n-propil și n-butil, mai preferabil metil și etil.

"Cicloalchil" pentru R^1 este preferabil ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil, mai preferabil ciclobutil, ciclopentil și ciclohexil.

"Heterociclu nearomatic care conține oxigen" pentru R^1 este preferabil 1-oxanil, 2-oxanil și 3-oxanil, mai preferabil 3-oxanil.

În formula [1], R^2 este preferabil un atom de hidrogen, alchil, cicloalchil, alchil substituit cu cicloalchil, sau alcoxialchil.

"Alchil" pentru R^2 este preferabil metil, etil, n-propil, n-butil și n-pentil, mai preferabil metil, etil, n-propil și n-butil.

"Cicloalchil" pentru R^2 este preferabil ciclopropil sau ciclobutil.

Cicloalchilul din "alchil substituit cu cicloalchil" pentru R^2 este preferabil ciclobutil sau ciclopentil, mai preferabil ciclobutil.

Alchilul din "alchil substituit cu cicloalchil" pentru R^2 este preferabil metil sau etil, mai preferabil metil.

Alcoxi din "alcoxialchil" pentru R^2 este preferabil metoxi, etoxi, n-propoxi și izopropoxi, mai preferabil metoxi și etoxi.

Alchil din "alcoxialchil" pentru R^2 este preferabil metil, etil și propil, mai preferabil metil și etil.

În formula [1], R^3 este un atom de hidrogen, alchil, cicloalchil, alchil substituit cu cicloalchil, sau alcoxialchil.

"Alchil" pentru R^3 este preferabil metil, etil și n-propil, mai preferabil metil și etil.

Alchil din "alcoxialchil" pentru R^3 este preferabil metil, etil și propil, mai preferabil metil și etil.

Alcoxi din "alcoxialchil" pentru R^3 este preferabil metoxi și etoxi, mai preferabil metoxi.

În formula [1], R^4 este piridil opțional substituit cu una sau două grupări selectate din grupul constituit din alchil, trihaloalchil, alcoxi, ciano și cicloalchil, sau fenil opțional substituit cu 1 la 3 grupări selectate din grupul constând din trihaloalchil, halogen, alcoxi și cicloalchil.

"Alchil" în piridil opțional substituit cu unul sau doi alchili conform cu R^4 este preferabil metil, etil sau n-propil.

"Trihaloalchil" în piridil opțional substituit cu unul sau doi alchili conform cu R^4 este preferabil trifluorometil.

"Alcoxi" în piridil opțional substituit cu unul sau doi alcoxi conform cu R^4 este preferabil metoxi, etoxi, n-propoxi, sau n-butoxi, mai preferabil etoxi.

"Trihaloalchilul" în fenil opțional substituit cu 1 la 3 trihaloalchil conform cu R^4 este preferabil trifluorometil.

"Cicloalchil" în piridil opțional substituit cu unul sau doi cicloalchil conform cu R^4 este preferabil ciclopropil sau ciclobutil, mai preferabil ciclopropil.

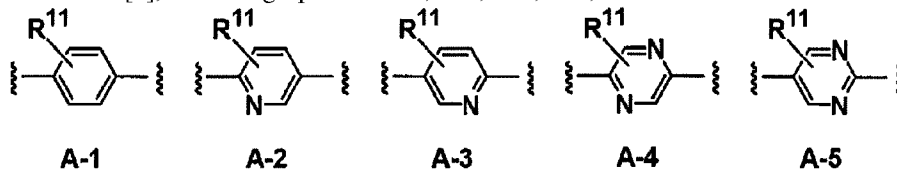
"Halogen" în fenil opțional substituit cu 1 la 3 halogeni conform cu R^4 este preferabil un atom de clor, un atom de brom sau un atom de fluor, mai preferabil un atom de fluor.

5 "Alcoxi" în fenil opțional substituit cu 1 la 3 alcoxi conform cu R^4 este preferabil metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, mai preferabil metoxi și etoxi.

"Cicloalchil" opțional substituit pe fenil conform cu R^4 este preferabil ciclopropil sau ciclobutil, mai preferabil ciclopropil.

10 R^4 este preferabil piridil substituit cu o grupare selectată din grupul constând din alchil, trihaloalchil, alcoxi, ciano și cicloalchil, și trihaloalchil.

În formula [1], A este o grupare cu A-1, A-2, A-3, A-4, sau A-5:



În formula [1], R^{11} este o grupare selectată dintre un atom de hidrogen, halogen, alchil, alcoxi și nitro.

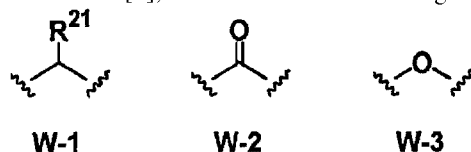
15 "Halogen" pentru R^{11} este preferabil un atom de clor, un atom de brom și un atom de fluor, mai preferabil un atom de clor și un atom de fluor.

"Alchil" pentru R^{11} este preferabil metil, etil și n-propil, mai preferabil metil și etil.

"Alcoxi" pentru R^{11} este preferabil metoxi și etoxi, mai preferabil metoxi.

În formula [1], A este preferabil A-4.

20 În formula [1], W este selectat dintr-o legătură sau W-1, W-2 sau W-3:

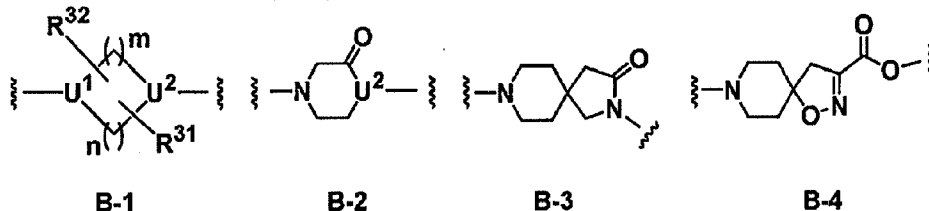


R^{21} din W-1 este o grupare selectată dintre un atom de hidrogen sau alchil.

"Alchil" pentru R^{21} este preferabil metil sau etil, mai preferabil metil.

W în formula [1] este preferabil o legătură.

25 B este selectat dintre B-1, B-2, B-3 sau B-4:



unde legătura de pe partea stângă a fiecărui B-1 la B-4 este atașată la W în formula [1], și o legătură pe partea dreaptă este atașată la Y în formula [1].

U^1 reprezintă un atom de azot sau CR^{41} , și U^2 reprezintă un atom de azot sau CR^{42} .

30 R^{41} și R^{42} reprezintă, fiecare independent, un atom de hidrogen, alchil, halogen, sau o grupare hidroxil.

"Alchil" conform cu R^{41} și R^{42} este preferabil metil și etil, mai preferabil metil.

m și n sunt fiecare 1, 2 sau 3.

35 R^{31} și R^{32} sunt fiecare independent un atom de hidrogen, alchil, halogen sau alcoxialchil, sau R^{31} și R^{32} pot fi luați împreună cu atomul de carbon adiacent pentru a forma o punte alchilen.

R^{31} și R^{32} înlocuiește oricare poziție înlocuibilă alta decât U^1 și U^2 .

"Alchil" pentru R^{31} și R^{32} este preferabil metil și etil, mai preferabil metil.

"Halogen" pentru R^{31} și R^{32} este preferabil un atom de fluor.

40 "Alchil" din "alcoxialchil" pentru R^{31} și R^{32} este preferabil metil, etil sau n-propil, mai preferabil metil sau etil.

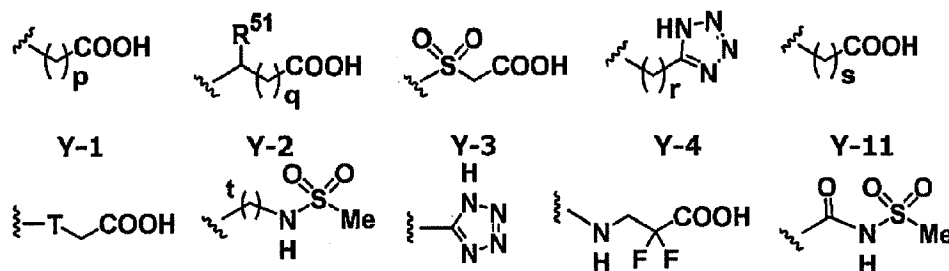
Alcoxi din "alcoxialchil" pentru R^{31} și R^{32} este preferabil metoxi și etoxi, mai preferabil metoxi.

Puntea alchilenică formată de R^{31} și R^{32} este preferabil o punte alchilenică liniară având 1 la 3 atomi de carbon, mai preferabil o punte metilenică sau o punte etilenică.

În formula [1], B este preferabil B-1, B-2, B-4, mai preferabil B-1, B-4, și chiar mai preferabil B-

1.

Y este selectat dintr-un atom de hidrogen sau Y-1 la Y-4 sau Y-11 la Y-16:



Y-12

Y-13

Y-14

Y-15

Y-16

R⁵¹ este alchil; p este 1, 2, sau 3; q este 0, 1, sau 2; r este 1, 2, sau 3; T este O, S, SO₂, sau NR⁶¹ unde R⁶¹ este un atom de hidrogen sau alchil; s este 0, 1, 2, sau 3; și t este 0 sau 1.

"Alchil" pentru R⁵¹ și R⁶¹ este preferabil metil, etil și n-propil, mai preferabil metil și etil.

În formula [1], Y este preferabil Y-1, Y-2, Y-3, Y-11, Y-12, sau Y-15.

Combinăția de W, B și Y în formula [1] este preferabil

(a) Când W este o legătură,

dacă B este B-1 sau B-2 și U² este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4, preferabil Y-1, Y-2, sau Y-3,

dacă B este B-1 sau B-2 și U² este CR⁴² unde R⁴² așa cum a fost definit anterior, atunci U¹ este un atom de azot și Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16, preferabil Y-11, Y-12, sau Y-15, și

dacă B este B-3 sau B-4, atunci Y este un atom de hidrogen;

(b) când W este W-1,

dacă B este B-1, U¹ este un atom de azot, și U² este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4, preferabil Y-1, Y-2, sau Y-3, și

dacă B este B-1, U¹ este un atom de azot, și U² este CR⁴² unde R⁴² așa cum a fost definit anterior, atunci Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16, preferabil Y-11, Y-12, sau Y-15;

(c) când W este W-2,

dacă B este B-1 sau B-2, U¹ este un atom de azot, și U² este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4, preferabil Y-1, Y-2, sau Y-3,

dacă B este B-1 sau B-2, U¹ este un atom de azot, și U² este CR⁴² unde R⁴² așa cum a fost definit anterior, atunci Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16, preferabil Y-11, Y-12, sau Y-15, și

dacă B este B-3 sau B-4, atunci Y este un atom de hidrogen; și

(d) când W este W-3,

dacă B este B-1, U¹ este CR⁴¹ unde R⁴¹ așa cum a fost definit anterior, și U² este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4, preferabil Y-1, Y-2, sau Y-3.

Compusul din invenție poate fi, de exemplu, preparat dintr-un compus sau un intermediar ușor de sintetizat conform următoarei metode. În producerea compusului invenției, în cazul unde o materie primă are un substituent care influențează reacția, este în general pentru a efectua reacția după protejarea materiei prime cu o grupare protectoare potrivită în avans printr-o metodă cunoscută. Gruparea protectoare poate fi îndepărtată după reacție printr-o metodă cunoscută.

Compusul azabenzimidazol din invenție poate fi folosit ușor ca atare pentru produse farmaceutice și poate fi folosit, de asemenea, în forma unei săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic, solvat sau sare a solvatului acestuia, conform unei metode cunoscute. Exemple de săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic include sărurile cu acizi anorganici ca acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid fosforic, și acizi organici ca acid acetic, acid malic, acid lactic, acid citric, acid tartaric, acid maleic, acid succinic, acid fumaric, acid p-toluensulfonic, acid benzensulfonic, acid metansulfonic, săruri cu metale alcaline ca litiu, potasiu și sodiu, săruri cu metale alcalino-pământoase ca magneziu și calciu, și săruri cu baze organice ca sărurile de amoniu. Aceste săruri pot fi formate prin metodele bine cunoscute în domeniu.

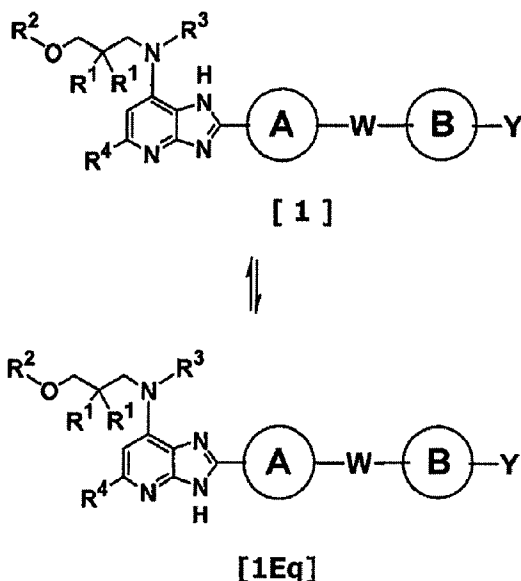
Solvații includ hidrații ca și solvații cu solvenții organici. Exemple de solvați acceptabili din punct de vedere farmaceutic includ alcoolați, ca etanolați și hidrați. Hidrații pot include, de exemplu, monohidrați și dihidrați. Solvatul este format prin coordonarea cu orice tip și număr de solvenți. Sarea acceptabilă din punct de vedere farmaceutic poate forma un solvat.

De exemplu, o sare clorhidrat a compusului azabenzimidazol din invenție poate fi preparată prin dizolvarea compusului azabenzimidazol într-o soluție de acid clorhidric în alcool, o soluție de acid

clorhidric în acetat de etil, o soluție de acid clorhidric în 1,4-dioxan, o soluție de acid clorhidric în ciclopentil metil eter, sau o soluție de acid clorhidric în dietil eter.

Unii dintre compușii invenției pot avea un carbon asimetric, și stereoizomerii respectivi și amestecurile acestora sunt cu toții incluși în prezenta invenție. Stereoizomerii pot fi preparați, de exemplu, prin intermediul separării optice din racematul acestuia conform unei metode cunoscute folosind un acid optic activ (de exemplu, acid tartric, acid dibenzoiltartric, acid mandelic și acid 10-camfor sulfonic etc.), utilizând bazicitatea sa sau prin utilizarea unui compus optic activ preparat în prealabil ca materie primă. În plus, stereoizomerii pot fi preparați prin separarea optică utilizând o coloană chirală sau prin sinteză asimetrică.

Formula [1] din invenție nu este limitată la un izomer specific dar include toți izomerii și racemații posibili. De exemplu, așa cum este arătat mai jos, tautomerii [1Eq] și stereoizomerii sunt, de asemenea, incluși.



unde simbolurile sunt așa cum au fost definite mai sus.

Compusul [1] din invenție și o sare a acestuia poate fi preparată dintr-un compus cunoscut în sine sau ca un intermediar ușor de preparat dintr-un compus cunoscut conform următoarei metode, exemplelor descrise mai jos sau unei metode cunoscute.

Dacă solvenții, reactivii și materiile prime folosite în fiecare etapă din următoarele procedeele cunoscute ca produși disponibili comerciali pot fi folosiți așa cum sunt. De asemenea, compușii obținuți și materiile prime folosite în fiecare etapă din următorul procedeu pot forma o sare și pot fi convertiți printr-o metodă cunoscută într-un alt tip de sare sau o formă liberă. Alternativ, atunci când compusul obținut sau materia primă utilizată în fiecare etapă din procedeul următor este într-o formă liberă, acesta poate fi transformat într-o sare dorită printr-o metodă cunoscută. Exemple de astfel de săruri le includ pe cele similare sărurilor descrise pentru compusul prezentei invenții.

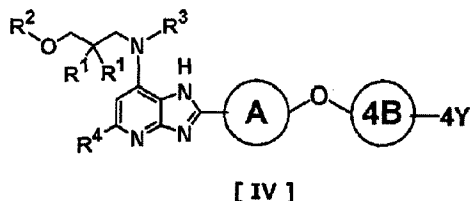
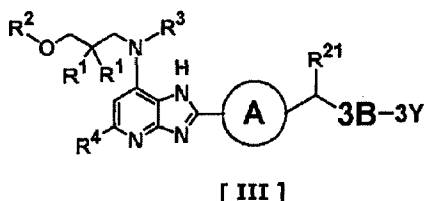
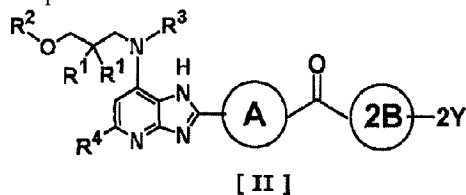
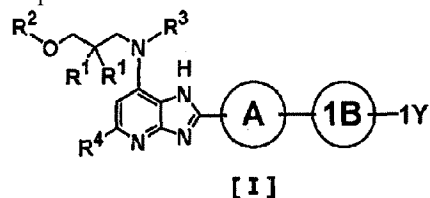
În producerea compusului conform invenției, când materia primă are un substituent capabil să afecteze reacția, o grupare protectoare poate fi introdusă în acești substituenți printr-o metodă cunoscută în prealabil, și compusul țintă poate fi obținut prin îndepărtarea grupării protectoare după reacție dacă este necesar. Astfel de grupări protectoare pot fi găsite, de exemplu, în Wuts și Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", ediția a 4 a, John Wiley & Sons Inc., 2006, sau P.J. Kocienski, "Protecting Groups", ediția a 3 a, Thieme, 2005, și poate fi selectat după caz în funcție de condițiile de reacție.

Compusul obținut în fiecare etapă a următoarelor procedee poate fi izolat sau purificat conform unei metode convenționale cum ar fi extracția cu solvent, concentrarea, distilarea, sublimarea, recristalizarea, reprecipitarea, cromatografia, și asemănător. Alternative, compusul compusul poate fi folosit în următoarea etapă ca un amestec de reacție sau ca un produs brut.

Dacă nu se specifică altfel, reacția este condusă, în fiecare etapă a următoarelor procedee, conform metodelor descrise în, de exemplu, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", ediția a 2 a de R. C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999; The Chemical Society of Japan, "Experimental Chemistry", ediția a 4 a, Maruzen, 1992; L. Kuerti și B. Czako, "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", tradusă de Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2006; G.S. Zweifel și M.H. Nantz, "Modern Organic Synthesis: An Introduction", tradusă de Tamejiro Hiyama, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2009, sau metode în

manieră similară cu cea descrisă în Exemple, cu modificările sau combinațiile acestora după cum este potrivit.

Compusul [1] din invenție cuprinde următorii compuși [I], [II], [III] sau [IV] depinzând de tipul de W, și poate fi preparate prin metodele descrise mai jos, dar metoda pentru producerea acestor compuși și materiile prime nu sunt limitate la următoarele exemple



unde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{21} , A, B-1, B-2, B-3, B-4, U^1 , U^2 , CR^{41} , CR^{42} , Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 și Y-16 sunt așa cum a fost definit anterior.

În [I],

dacă 1B este B-1 sau B-2, și U^2 este un atom de azot, atunci 1Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

dacă 1B este B-1 sau B-2, și U^2 este CR^{42} , atunci U^1 este un atom de azot și 1Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 sau Y-16, și

dacă 1B este B-3 sau B-4, atunci 1Y este un atom de hidrogen.

În [II],

dacă 2B este B-1 sau B-2, U^1 este un atom de azot, și U^2 este un atom de azot, atunci 2Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

dacă 2B este B-1 sau B-2, U^1 este un atom de azot, și U^2 este CR^{42} , atunci 2Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 sau Y-16, și

dacă 2B este B-3 sau B-4, atunci 2Y este un atom de hidrogen.

În [III],

dacă 3B este B-1, U^1 este un atom de azot, și U^2 este un atom de azot, atunci 3Y este Y-1, Y-2, Y-3 sau Y-4,

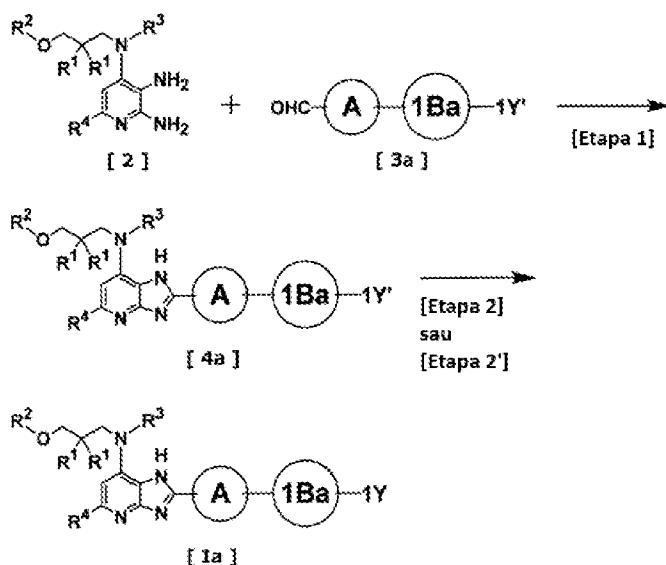
dacă 3B este B-1, U^1 este un atom de azot, și U^2 este CR^{42} , atunci 3Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16.

În [IV],

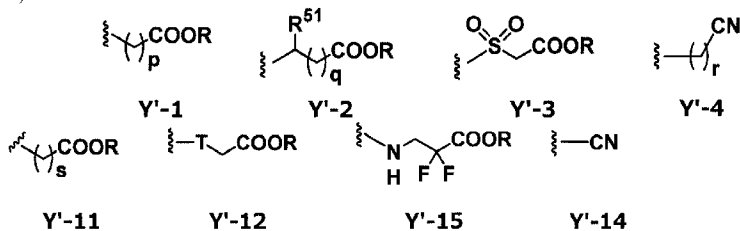
4B este B-1, U^1 este CR^{41} , U^2 este un atom de azot, și 4Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4.

Procedeu 1 Producerea Compusului [Ia] unde W este o legătură (Partea 1)

Compusul [I] unde 1B este B-1 sau B-2, și 1Y este Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-14 sau Y-15; sau unde 1B este B-4, și 1Y este un atom de hidrogen, pot fi preparați conform următoarei scheme.



unde R¹, R², R³, R⁴ și A sunt așa cum a fost definit anterior. 1Y' este (i) alchil; (ii) o grupare cu formula Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-11, Y'-12 sau Y'-15, care este un ester de Y-1, Y-2, Y-3, Y-11, Y-12 sau Y-15, respectiv; sau (iii) o grupare cu formula Y'-4 sau Y'-14, care este un precursor de Y-4 sau Y-14, respectiv; cu condiția ca dacă 1Ba este B-1 sau B-2, atunci 1Y' este Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-11, Y'-12 sau Y'-15, și dacă 1Ba este B-4, atunci 1Y' este alchil.



unde p, q, r, s, T, R⁵¹ și 1Ba sunt așa cum a fost definit anterior. R reprezintă alchil, de exemplu, metil sau etil.

Etapa 1

Această etapă permite obținerea Compusului [4a] prin ciclocondensarea Compusului [2] cu Compusul [3a], care este disponibil comercial sau poate fi reparat conform unei metode cunoscute. Etapa poate fi efectată conform unei metode cunoscute ca atare.

Quantitatea Compusului [3a] folosită în această etapă este preferabil în intervalul de la 0,5 la 2 echivalenți molari la Compusul [2].

Această etapă este efectuată în prezența unui agent de oxidare. Exemple de agenți de oxidare includ ditionit de sodiu și pirosulfid de sodiu.

Agentul de oxidare este preferabil în intervalul de la 1 la 5 echivalenți molari la Compusul [2].

Solventul folosit în această etapă nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, tetrahidrofuran (denumit aici în continuare ca "THF"), etilen glicol dimetil eter (denumit aici în continuare ca "DME"); amide ca dimetilformamida (denumită aici în continuare ca "DMF"), dimetilacetamida (denumită aici în continuare ca "DMA"), N-metilpirolidona (denumită aici în continuare ca "NMP"); alcoolii ca etanol și propanol; dimetil sulfoxid (denumit aici în continuare ca "DMSO"); acetonitril; apă; și un amestec de solvent ai acestora.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit și poate fi de obicei 20°C la 200°C, preferabil 50°C la 180°C. De asemenea, un aparat de reacție cu microunde poate fi folosit dacă este necesar.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și temperatura de reacție și este de obicei preferabil în intervalul de la 0,5 la 24 ore.

Etapa 2

Această etapă este selectată când 1Y' este un ester în Compusul [4a] obținut în Etapa 1. Fragmentul ester menționat este hidrolizat într-un solvent potrivit în prezența unui acid sau bază potrivită pentru a obține Compusul [1a]:

Exemple de acid folosit în această etapă includ acizi anorganici ca acid clorhidric și acid sulfuric; acizi organici ca acid trifluoroacetic (denumit aici în continuare ca "TFA"), acid metansulfonic, și acid toluensulfonic. Exemple de baza includ baze anorganice ca hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și hidroxid de litiu.

Cantitatea de acid sau de bază folosită în această etapă este preferabil în intervalul de la 1 la 10 echivalenți molari la Compusul [4a]. Dacă este necesar, o cantitate în exces de acid sau baze poate fi folosită raportată la Compusul [4a].

Solventul nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent include alcoolii ca metanol, etanol și 2-propanol; eteri ca THF, dietil eter, 1,4-dioxan și DME; nitril ca acetonitril, propionitril; cetone ca acetona; apă; și un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit și pot fi în mod uzual 20°C la 200°C, preferabil 20°C la 100°C. De asemenea, un aparat de reacție cu microunde poate fi folosit după cum este necesar.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție și este în mod obișnuit preferabil în intervalul de la 0,5 ore la 4 zile.

Etapa 2'

Această etapă este selectată când 1 Y' este un nitril în Compusul [4a] obținut în Etapa 1. Fragmentul nitril menționat este reacționat cu un compus azidă și sarea unei amine potrivite pentru a obține Compusul [1a] având o grupare tetrazol.

Cantitatea de compus azidă și sarea aminei folosite în această etapă este preferabil în intervalul de 1 la 10 echivalenți molari la Compusul [4a].

Exemple de compus azidă care poate fi folosit include azida de sodiu.

Exemple de săruri de amină care pot fi folosite includ clorura de amoniu și clorhidratul trietilamnei.

Solventul nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și xilen; amide ca DMF, DMA, și NMP; DMSO; apă, și un solvent mixt al acestora.

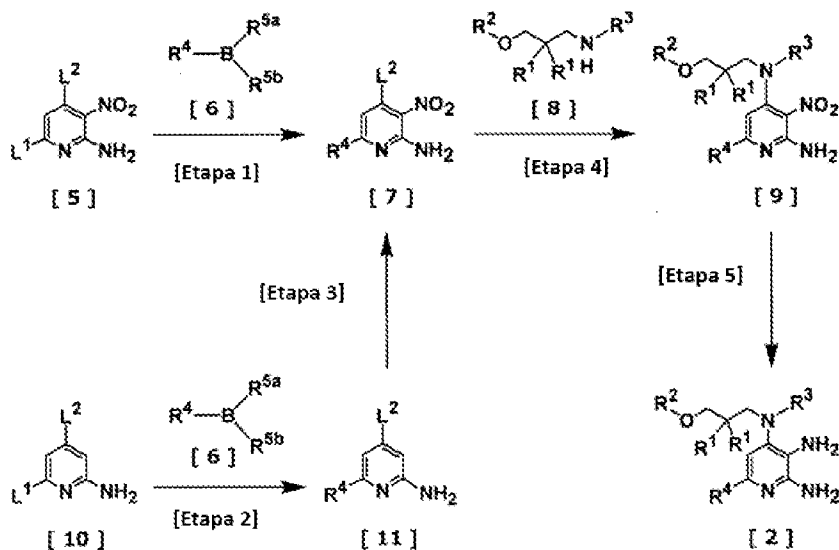
Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit și este în mod obișnuit preferabil în intervalul 80°C la 200°C. De asemenea, un aparat de reacție cu microunde poate fi folosit dacă este necesar.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și temperatura de reacție și este în mod obișnuit preferabil în intervalul 1 oră la 48 ore.

Această etapă 2' poate fi aplicată la sinteza compușilor tetrazolului care corespunde Compușilor [II], [III] și [IV] descriși mai jos.

Producerea Compusului [2]

Un material brut, diamina Compusului [2], poate fi preparată conform următorului procedeu.



unde R¹, R², R³ și R⁴ sunt așa cum a fost definit anterior. R^{5a} și R^{5b} reprezintă fiecare o grupare hidroxi sau R^{5a} și R^{5b} sunt combinate împreună să fie -O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-, -O-(CH₂)₃-O-, sau -O-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-O-, L¹ și L² sunt grupări scindabile, și exemplele de L¹ și L² includ un atom de clor și un atom de brom.

Etapă 1

Această etapă este reacția de cuplare încrucișată a Compusului [5] cu un compus cu bor [6], care este disponibil comercial sau poate fi reparat printr-o metodă cunoscută în prezența unui catalizator de paladiu și o bază pentru a obține Compusul [7].

5 Cantitatea de Compus [6] este preferabil în intervalul 1 la 3 echivalenți molari la Compusul [5].

Exemple de catalizator de paladiu includ tris(dibenzilidenacetona)bispaladiu clorform aduct (denumit aici în continuare ca " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ "), tris (dibenzilidenacetona)bispaladiu (denumit aici în continuare ca " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ "), tetra-kistrifenilfosfina paladiu (denumit aici în continuare ca " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ "), [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferocen]-diclorpaladiu(II)•diclormetan aduct (denumit aici în continuare ca " $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ "), diclorura de bis(trifenilfosfin)paladiu(II) (denumită aici în continuare ca " $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ "), [1,1'-bis(di-tert-butilfosfino)ferocen] diclorpaladiu(II) (denumit aici în continuare ca " $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ "), bis(triciclohexilfosfina)paladiu(II) diclorura (denumită aici în continuare ca " $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ "), și acetat de paladiu(II) (denumit aici în continuare ca " $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ").

10 Cantitatea de catalizator de paladiu folosită este preferabil în intervalul, de exemplu, 0,01 la 0,3 echivalenți molari la Compusul [5].

Exemple de baze de folosit include baze anorganice cum sunt carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, carbonat de sodiu, bicarbonat de sodiu, acetat de sodiu, acetat de potasiu, fosfat de trisodiu și fosfat de tripotasiu.

20 Cantitatea de bază de folosit este preferabil în intervalul, de exemplu, 1 la 4 echivalenți molari la Compusul [5].

În această etapă, un ligand potrivit poate fi folosit după cum este necesar. Exemple de asemenea ligand includ 1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen (denumit aici în continuare ca "dppf"), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantena (denumit aici în continuare ca "Xantphos"), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil (denumit aici în continuare ca "XPhos"), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (denumit aici în continuare ca "BINAP"), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropilbifenil (denumit aici în continuare ca "RuPhos"), trifenilfosfina (denumit aici în continuare ca " PPh_3 "), și triciclohexilfosfina (denumit aici în continuare ca " PCy_3 ").

30 Cantitatea de ligand de folosit este preferabil în intervalul, de exemplu, 1 la 5 echivalenți molari la catalizator de paladiu.

În această etapă, solventul nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF și DME; amide ca DMF, DMA, NMP; alcooli ca etanol, 2-propanol și tert-butanol; apă, sau un solvent mixt al acestora.

35 Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit și este de obicei preferabil în intervalul 20°C la 200°C. De asemenea, un aparat de reacție cu microunde poate fi folosit dacă este necesar.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și temperatura de reacție și este în mod obișnuit preferabil în intervalul 0,1 la 24 ore.

40 Compusul [7] poate fi preparat, de asemenea, prin Etapa 2 și Etapa 3 descrisă mai jos.

Etapă 2

Această etapă este reacția de cuplare încrucișată a Compusului [10] cu Compusul [6] folosind un catalizator de paladiu și poate fi efectuată în aceleași condiții de reacție cum este descris anterior în Etapa 1.

Etapă 3

45 Această etapă este azotarea Compusului [11] în prezența unui agent de azotare pentru a obține Compusul [7]. Această etapă poate fi efectuată conform unei metode cunoscute ca reacția de azotare.

Exemple de agent de nitrare de folosit includ acid azotic, acid azotic fumans, azotat de cupru, azotat de sodiu și azotat de potasiu.

50 Cantitatea de agent de azotare de folosit este preferabil în intervalul 1 la 1,1 echivalenți molari la Compusul [11].

În această etapă, solventul este selectat depinzând de tipul de reactiv de folosit și exemplele includ acid sulfuric concentrat și acid clorhidric concentrat.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit și este de obicei preferabil în intervalul 0°C la 40°C, mai preferabil în intervalul 5°C la 15°C.

55 Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit și este de obicei preferabil în intervalul 0,5 la 12 ore, mai preferabil în intervalul 1 la 3 ore.

Etapă 4

Această etapă permite obținerea compusului amino aromatic [9] prin reacția Compusului [7] cu Compusul [8], care este disponibil comercial sau poate fi preparat conform unei metode cunoscute.

Compusul [7] poate fi folosit în forma unei săruri cu un acid potrivit ca clorhidrat, trifluoroacetat, și asemănător.

Cantitatea Compusului [8] de folosit este preferabil în intervalul 0,5 la 1,5 echivalenți molari la Compusul [7].

5 In această etapă, poate fi folosită o bază după cum este necesar. Exemple de asemenea baze care pot fi folosite includ trietilamina (denumită aici în continuare ca "TEA"), N,N-diizopropiletilamina (denumită aici în continuare ca "DIPEA"), 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]-7-undecena (denumită aici în continuare ca "DBU"), și baze anorganice cum ar fi carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, și carbonat de sodiu.

Cantitatea de bază este preferabil în intervalul 1 la 10 echivalenți molari la Compusul [7].

10 Solventul de folosit nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție și exemple de asemenea solvenți includ hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF și DME; amide ca DMF și DMA; nitril ca acetonitril și propionitril; alcooli ca 2-propanol și tert-butanol; DMSO, apă; și un solvent mixt al acestuia.

15 Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 20°C la 200°C. De asemenea, un aparat de reacție cu microunde poate fi folosit dacă este necesar.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0,5 la 24 ore.

20 Dacă Compusul [9] este preparat folosind Compusul [5] ca materie primă, ordinea din etapa 1 și etapa 4 pot fi schimbate pentru a obține Compusul [9]. Condițiile de reacție în acest caz sunt aceleași ca cele descrise anterior în Etapa 1 și Etapa 4, respectiv.

Etapa 5

25 Această etapă este reducerea grupării nitro în Compusul [9] pentru a obține diamina aromatică a Compusului [2]. Această etapă poate fi efectuată conform unei metode cunoscute ca atare. Această reacție de reducere poate fi realizată, de exemplu, prin efectuarea reducerii fierului folosind fier redus și clorură de amoniu într-un solvent potrivit sau reducerea zincului folosind zinc pulbere și clorură de amoniu sau acid acetic.

Exemple de agent reducător care poate fi folosit în reacția de reducere include fier redus, zinc pulbere și clorură de staniu (II).

30 Cantitatea de agent reducător folosit în această este preferabil în intervalul 1 la 10 echivalenți molari la Compusul [9].

Când este folosit reactivul metalic de mai sus în reacția de reducere, este folosit de obicei un acid. Exemple de acid de folosit includ acid clorhidric, acid acetic, clorură de amoniu, și asemănător.

35 Cantitatea de acid folosită în această etapă este preferabil în intervalul 1 la 10 echivalenți molari la Compusul [9].

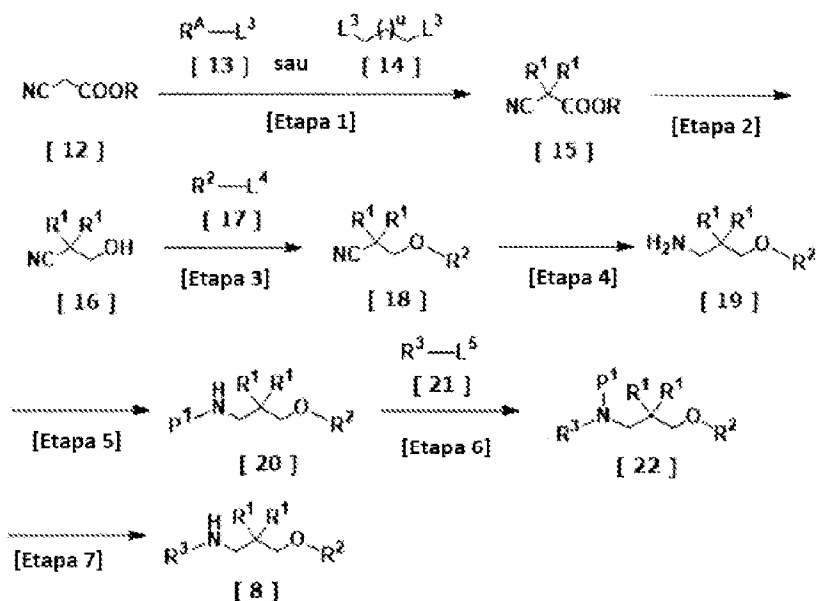
Solventul folosit în această etapă nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și 1,4-dioxan; eteri ca THF și DME; esteri ca acetat de etil; cetone ca acetona; nitrili ca acetonitril; amide ca DMF; alcooli ca metanol, etanol, 2-propanol, și tert-butanol; apă; sau un solvent mixt al acestora.

40 Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivi de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0°C la 200°C.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă, reactivii de folosit și temperatura de reacție, și este de obicei preferabil în intervalul 1 la 24 ore.

Producerea Compusului [8]

45 Compusul [8], care este un material brut pentru a obține Compusul [2] de mai sus, poate fi preparat, de exemplu, conform următorului procedeu.



unde R¹, R², și R³ sunt așa cum a fost definit anterior. R^A este alchil așa cum a fost definit pentru R¹. R este alchil și exemple de R includ metil, etil, și asemănător. u este 0, 1, 2, 3, sau 4. L³, L⁴, și L⁵ reprezintă o grupare scindabilă, și exemple de L³, L⁴, și L⁵ includ atomul de brom, atomul de clor, atomul de iod, și asemănător. P¹ reprezintă o grupare protectoare, ca tert-butoxicarbonil (denumit aici în continuare ca "Boc"), benziloxycarbonil (denumit aici în continuare ca "Cbz"), benzil (denumit aici în continuare ca "Bn"), p-metoxibenzil (denumit aici în continuare ca "PMB"), 2-nitro-benzensulfonil (denumit aici în continuare ca "Ns"), și 4-toluensulfonil (denumit aici în continuare ca "Ts"), și asemănător.

Etapa 1

Această etapă permite obținerea Compusului [15] din esterul acidului cianoacetic [12] folosind agentul de alchilare [13] sau [14] în prezența unei baze. Această etapă poate fi efectuată conform unei metode cunoscute ca atare.

Exemple de agent de alchilare de folosit includ iodura de metil, iodura de etil, 1,3-dibromopropan, 1,4-dibromobutan și 1,5-dibromopentan.

Cantitatea de agent de alchilare de folosit este preferabil în intervalul 2 echivalenți molari la 2,5 echivalenți molari la Compusul [12] când este folosit agent de alchilare [13], și în intervalul 1 la 1,3 echivalenți molari la Compusul [12] când este folosit agentul de alchilare [14].

Exemple de baze de folosit includ hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu, bicarbonat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, tert-butoxid de sodiu, tert-butoxid de potasiu, DBU, și asemănător.

Cantitatea de bază de folosit este preferabil în intervalul 2 la 5 echivalenți molari la Compusul [12].

Solventul de reacție nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ amide ca DMF și DMA, eteri ca THF, nitrili ca acetonitril, DMSO, sau un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 20°C la 150°C.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0,5 la 24 ore.

Etapa 2

Această etapă permite obținerea Compusului [16] prin reducerea fragmentului ester al Compusului [15] cu un agent reducător.

Exemple de agent reducător de folosit includ borohidruă de litiu. Borohidrua de litiu poate fi preparată prin amestecarea clorurii de litiu și borohidrua de sodiu într-un sistem de reacție.

Cantitatea de agent reducător de folosit este preferabil în intervalul 1 la 5 echivalenți molari la Compusul [15].

Când borohidrua de litiu este preparată într-un sistem de reacție așa cum a fost descris, cantitatea de clorură de litiu și borohidrua de sodiu sunt preferabil preferabil în intervalul 1 la 5 echivalenți molari la Compusul [15].

Solventul folosit în această etapă nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ alcoolii ca metanol și etanol; eteri ca THF, 1,4-dioxan și DME; hidrocarburi halogenate ca diclormetan; apă, sau un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul -10°C la 80°C.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0,1 la 24 ore.

Etapă 3

Această etapă permite obținerea Compusului [18] prin alchilarea grupării hidroxil a Compusului [16] cu agentul de alchilare [17] în prezența unei baze. Această etapă poate fi efectuată conform unei metode cunoscute ca o reacție de alchilare

Exemple de agent de alchilare de folosit includ iodura de metil, iodura de etil, 1-bromobutan, 1-iodobutan, 1-bromo-2-metoxietan, și asemănător.

Cantitatea de agent de alchilare de folosit este preferabil în intervalul 1 la 1,5 echivalenți molari la Compusul [12].

Exemple de baze de folosit includ hidrura de sodiu, hidrura de potasiu, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, carbonat de cesiu, bicarbonat de sodiu, metoxid de sodiu, etoxid de sodiu, tert-butoxid de sodiu, tert-butoxid de potasiu, DBU, și asemănător.

Cantitatea de bază de folosit este preferabil în intervalul 1 la 2 echivalenți molari la Compusul [12].

Solventul folosit în această etapă nu este limitat atâta timp cât nu participă în reacție și exemple de asemenea solvent includ amide ca DMF și DMA; eteri ca THF; nitrili ca acetonitril; DMSO; sau un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0°C la 150°C.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 1 oră la 48 ore.

Etapă 4

Această etapă permite obținerea aminei Compusului [19] prin reducerea nitrilului Compusului [18]. Această etapă poate fi efectuată conform unei metode cunoscute ca atare ca o reacție de reducere a nitrilului (de exemplu, The Chemical Society of Japan, "Experimental Chemistry", ediția a 4 a, Maruzen, 1992, Vol. 20, secțiunea Organic Synthesis II Alcohol Amina, p.280-282, și Vol.26, secțiunea Organic Synthesis VIII, p.190-260; The Journal of Organic Chemistry, 1986, Vol.51, Numărul 21, p.4000-4005; Tetrahedron, 2003, Vol.59, Numărul 29, p.5417-5423, etc.).

Reducerea nitrilului poate fi condusă prin hidrogenare folosind un catalizator ca oxid de platină (IV), platină, nichel Raney, platină-cărbne (denumit aici în continuare ca "Pt-C"), și paladiu-cărbune (denumit aici în continuare ca "Pd-C") sau prin reducere folosind hidrură de aluminiu și litium, hidrură de aluminiu, borohidrură de litium, borohidrură de nichel sau asemănător.

Etapă 5

Această etapă este o reacție pentru introducerea unei grupări protectoare în gruparea amino a Compusului [19]. Această etapă poate fi efectuată cu referire la Wuts și Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", ediția a 4 a, John Wiley & Sons Inc., 2006, sau P.J. Kocienski, "Protecting Groups", ediția a 3 a, Thieme, 2005.

Etapă 6

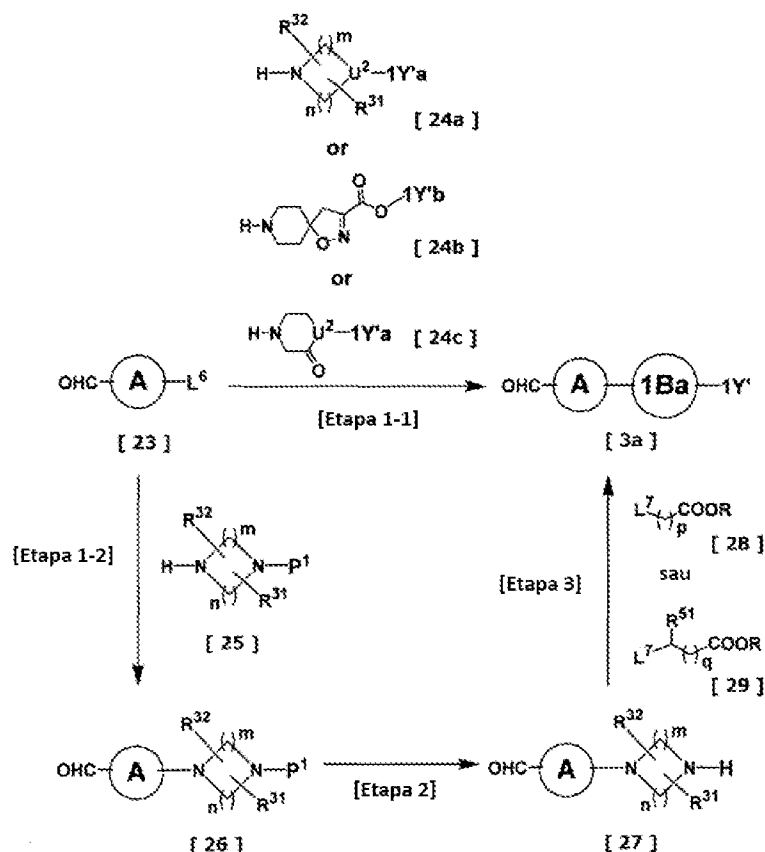
Această etapă permite obținerea Compusului [22] prin alchilarea grupării amino a Compusului [20]. Această etapă poate fi efectuată așa cum a fost descris mai sus în Etapa 3.

Etapă 7

Această etapă permite obținerea Compusului [8] prin deprotejarea grupării protectoare din Compusul [22]. Această etapă poate fi efectuată cu referire la Wuts și Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", ediția a 4 a, John Wiley & Sons Inc., 2006, sau P.J. Kocienski, "Protecting Groups", ediția a 3 a, Thieme, 2005.

Producerea Compusului [3a]

Compusul [3a], care este un material brut al Compusului, poate fi preparat, de exemplu, conform următorului procedeu.



unde A, R³¹, R³², R⁵¹, m, n, p, q, 1Ba, U², și P¹ sunt așa cum a fost definit anterior. 1Y'a este Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-4, Y'-11, Y'-12, Y'-14, sau Y'-15, și 1Y'b este alchil. R este alchil ca metil și etil. L⁶ și L⁷ sunt o grupare scindabilă. Exemple de L⁶ includ atomul de fluor și atomul de clor și exemple de L⁷ includ atomul de clor, atomul de brom și atomul de iod.

Etapa 1-1

Această etapă permite obținerea Compusului amino aromatic [3a] prin reacționarea Compusului [23] cu Compusul [24a], [24b] sau [24c], care este disponibil comercial sau poate fi preparat conform unei metode cunoscute.

Compusul [24a], [24b] sau [24c] poate fi folosit în forma unei săruri cu un acid potrivit ca clorhidrat, trifluoroacetat, și asemănător.

Cantitatea Compusului [24a], [24b], sau [24c] de folosit este preferabil în intervalul 1 la 2 echivalenți molari la Compusul [23].

În această etapă, poate fi folosită o bază după cum este necesar. Exemple de bază care poate fi folosite includ baze organice ca TEA, DIPEA, și DBU, și baze anorganice ca bicarbonat de sodiu, carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, carbonat de sodiu, hidroxid de potasiu, și tert-butoxid de potasiu.

Cantitatea de bază de folosit este preferabil în intervalul 1 la 10 echivalenți molari la Compusul [23].

Solventul folosit în această etapă nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluene și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF și DME; amide ca DMF, DMA; nitrili ca acetonitril și propionitril; alcoolii ca 2-propanol și tert-butanol; DMSO; apă; și un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și de obicei poate fi într-un interval de la 20°C la 200°C. De asemenea, se poate folosi un aparat de reacție cu microunde dacă este necesar.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0,5 la 24 ore.

Etapa 1-2

Această etapă permite obținerea Compusului [26] din Compusul [23] și Compusul [25], care este disponibil comercial sau cunoscut. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 1-1 în producerea Compusului [3a].

Etapa 2

Această etapă permite obținerea Compusului [27] prin îndepărtarea grupării protectoare P¹ a Compusului [26], și etapa poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 7 în producerea Compusului [8].

Etapa 3

Această etapă este alchilarea fragmentului amina a Compusului [27] prin reacția cu Compusul [28] sau Compusul [29], care este disponibil comercial sau poate fi preparat conform unei metode cunoscute ca atare, pentru a obține Compusul [3a].

Cantitatea Compusului [28] sau Compusului [29] de folosit este preferabil în intervalul 1 la 2 echivalenți molari la Compusul [27].

În această etapă, poate fi folosită o bază dacă este necesar. Exemple de baza de folosit includ baze organice ca TEA și DIPEA, și baze anorganice ca carbonat de potasiu, carbonat de cesiu, și bicarbonat de sodiu.

Cantitatea de bază este preferabil în intervalul 1 la 5 echivalenți molari la Compusul [27].

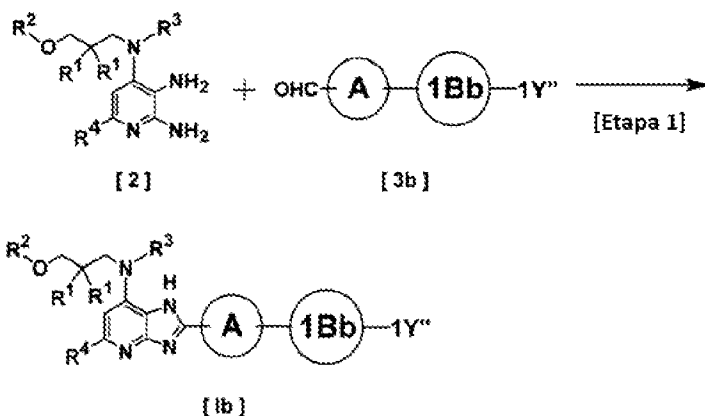
Solventul de folosit nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF și DME; amide ca DMF, DMA și NMP; hidrocarburi halogenate ca diclormetan și clorform; alcooli ca metanol și etanol; nitrili ca acetonitril și propionitril; și un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0°C la 150°C.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 1 la 24 ore.

Producerea Compusului [Ib]

Compusul [I], unde 1B este B-1 sau B-2 și 1Y este Y-13 sau Y-16, sau unde 1B este B-3 și 1Y este hidrogen, poate fi preparat după cum urmează.



unde A, R¹, R², R³ și R⁴ sunt așa cum a fost definit anterior. 1Y'' este Y-13 sau Y-16, și 1Bb este B-1 sau B-2.

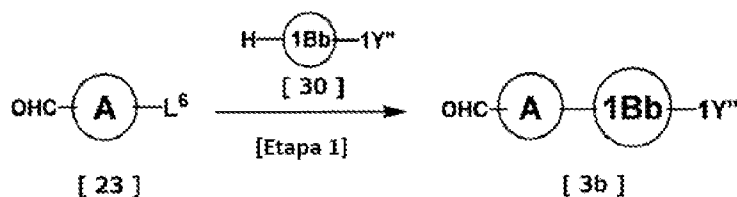
Etapa 1

Această etapă permite obținerea Compusului [Ib] prin reacția Compusului [3b] cu Compusul [2].

Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în etapa 1 din Procedul 1.

Producerea Compusului [3b]

Compusul [3b] poate fi preparat după cum urmează.



unde A, 1Bb, Y'' și L⁶ sunt așa cum a fost definit anterior.

Etapa 1

Această etapă este o reacție de aminare aromatică a Compusului [23] cu Compusul [30], și etapa poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 1-1 în producerea Compusului [3a].

Dintre compușii cu formula [3a], Compusul [35] având gruparea hidroxil ca R⁴¹ pentru CR⁴¹ așa cum a fost definit anterior și Compusul [38] având fluorul ca R⁴¹ pentru CR⁴¹ așa cum a fost definit anterior poate fi preparat conform următorului procedeu.



10

15

20

25

30

35

40

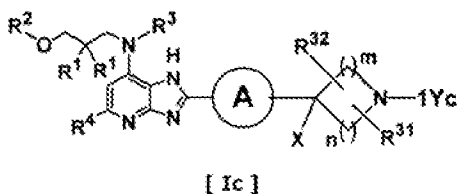
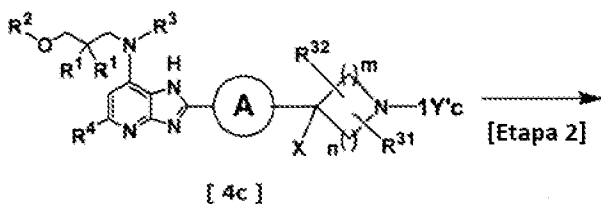
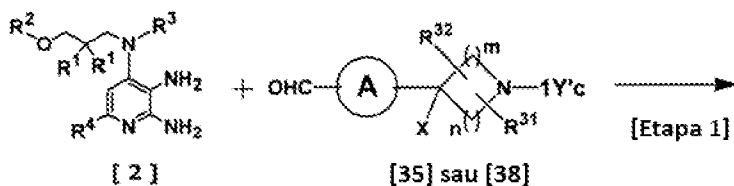
45

50

Etapa 4-b

Această etapă permite obținerea Compusului [38] prin reacția de alchilare a aminei. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 3 în producerea Compusului [3a].

Compușii [35] și [38] pot fi reacționați cu Compusul [2] conform Etapei 1 în Procedul 1 care duce la Compusul [Ic], care este un compus care corespunde Compusului [Ia].



5

unde A, R¹, R², R³, R⁴, R³¹, R³², m, n, 1Yc, și 1Yc sunt așa cum a fost definit anterior. X reprezintă o grupare hidroxil sau un atom de fluor.

Etapa 1

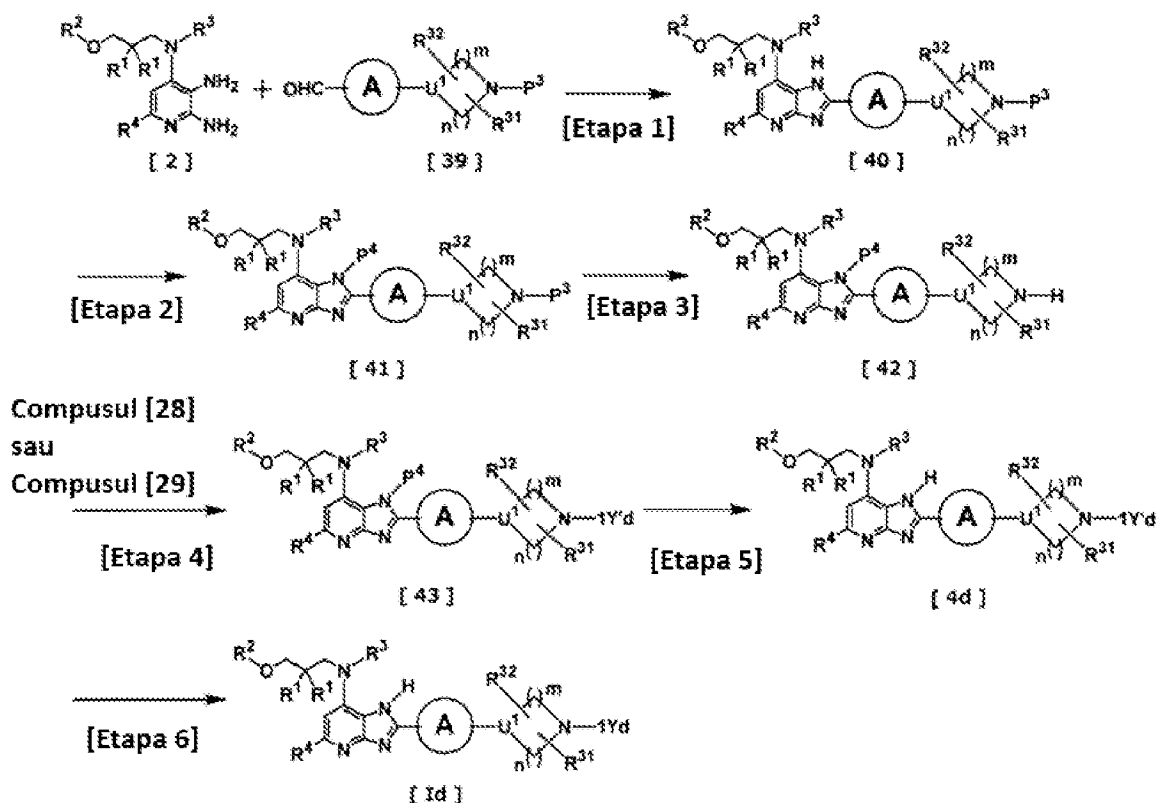
10 Această etapă permite obținerea Compusului [4c] prin ciclocondensarea Compusului [2] cu Compusul [35] sau Compusul [38], și etapa poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 1 din Procedul 1.

Etapa 2

Această etapă permite obținerea Compusului [Ic] prin hidrolizarea Compusului [4c]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 din Procedul 1.

15

Procedul 2 Producerea Compusului [Id]



unde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{31} , R^{32} , U^1 , m , n , A sunt așa cum a fost definit anterior. $1Y'd$ este $Y-1$, $Y-2$, $Y-3$ sau $Y-4$, și $1Y'-d$ este $Y'-1$, $Y'-2$, $Y'-3$, sau $Y'-4$. P^3 și P^4 are o grupare protectoare. P^3 este o grupare protectoare de deprotejat în condiții bazice ca gruparea trifluoroacetil și P^4 este o grupare protectoare care nu trebuie deprotejată în condiții bazice ca gruparea 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM).

Acest procedeu este o alternativă la Procedeu 1. Aceasta este, așa cum este descris mai jos, ciclocondensarea Compusului [2] și Compusului [39] este efectuată pentru a forma Compusul [40] având structura de bază a Compusului [1], urmată de introducerea substituentului Y .

Etapa 1

Această etapă permite obținerea Compusului [40] prin ciclocondensarea Compusului [2] cu Compusul [39], și etapa poate fi efectuată conform Etapei 1 din Procedeu 1.

Etapa 2

Această etapă este introducerea unei grupări protectoare în fragmentul imidazol al azabenzimidazolului în Compusul [40], și etapa poate fi efectuată cu referire la Wuts și Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", ediția a 4 a, John Wiley & Sons Inc., 2006, sau P.J. Kocienski, "Protecting Groups", ediția a 3 a, Thieme, 2005.

Depinzând de condiții, ca reactiv protector și solvent de folosit în această etapă, un compus în care gruparea protectoare este introdusă la poziția 1 a azabenzimidazolului, un compus în care gruparea protectoare este introdusă la poziția 3-a azabenzimidazolului, sau un amestec al acestora poate fi obținută care poate fi folosită așa cum este în etapa următoare.

Gruparea protectoare P^4 de introdus și/sau condițiile de reacție în această etapă ar trebui selectată astfel că gruparea protectoare nu este deprotejată în condiții pentru deprotejarea P^3 în etapa următoare (etapa a treia). Exemple de combinație de asemenea P^3 și P^4 includ: P^4 is 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM), și P^3 poate fi o grupare trifluoroacetil sau Bn.

Etapa 3

Această etapă permite obținerea Compusului [42] prin deprotejarea P^3 din Compusul [41], și poate fi efectuată cu referire la Wuts și Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", ediția a 4 a, John Wiley & Sons Inc., 2006, sau P.J. Kocienski, "Protecting Groups", ediția a 3 a, Thieme, 2005.

Etapa 4

Această etapă permite obținerea Compusului [43] prin alchilarea aminei Compusului [42], și poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 3 din producerea Compusului [3a].

Etapa 5

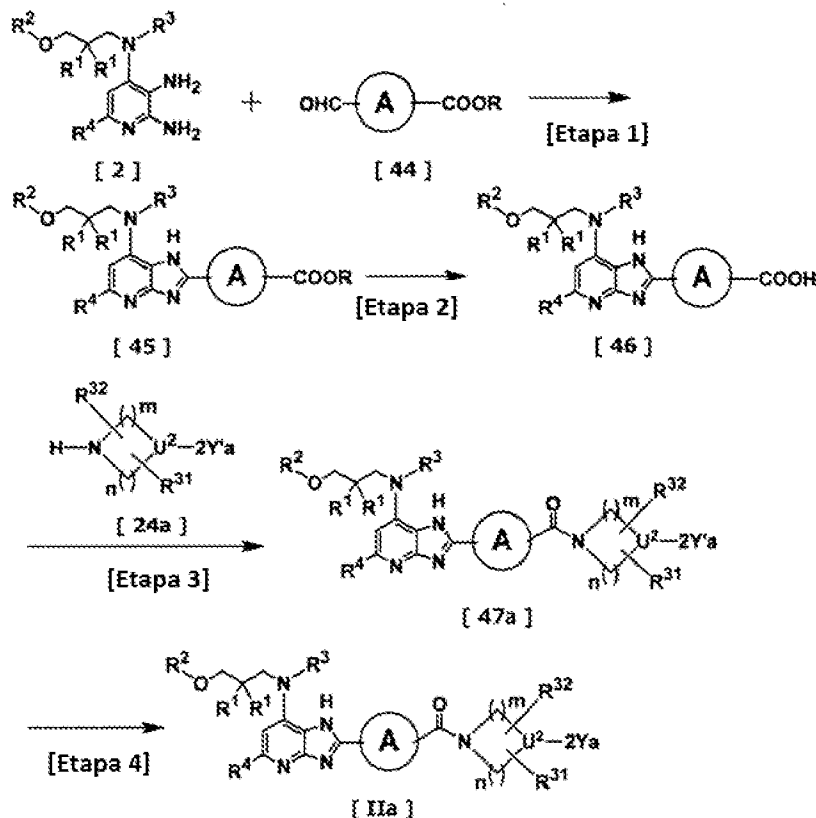
Această etapă permite obținerea Compusului [4d] prin deprotejarea P⁴ din Compusul [43], și poate fi efectuată cu referire la Wuts și Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", ediția a 4 a, John Wiley & Sons Inc., 2006, sau P.J. Kocienski, "Protecting Groups", ediția a 3 a, Thieme, 2005.

Etapa 6

- 5 Această etapă permite obținerea Compusului [Id] prin hidrolizarea Compusului [4d], și poate fi preparat într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 a Procedul 1.

Procedul 2 este aplicabil, de asemenea, la Compușii [II], [III] și [IV] descriși mai jos.

Procedul 3 Producerea Compusului [IIa] (unde W este W-2)



- 10 unde R¹, R², R³, R⁴, R, A, R³¹, R³², m, n, și U² sunt așa cum a fost definit anterior. 2Y^a este Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-14, sau Y-15, și 2Y^a este Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-4, Y'-11, Y'-12, Y'-14, sau Y'-15.

Această procedeu este directionat către producerea unui compus cu formula [IIa] dintre cei cu formula [1].

Etapa 1

- 15 Această etapă permite obținerea Compusului [45] prin ciclocondensarea Compusului [2] cu Compusul [44], care este disponibil comercial sau poate fi preparat conform unei metode cunoscute, și etapa poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 1 din Procedul 1.

Etapa 2

- 20 Această etapă permite obținerea Compusului [46] prin hidrolizarea Compusului [45]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 din Procedul 1.

Etapa 3

Această etapă permite obținerea Compusului [47] prin condensarea Compusului [46] sau a unui derivat reactive al acestora și amina Compusului [24] în prezenta unui agent de condensare.

- 25 Exemple de derivat reactiv al Compusului [46] le includ pe cele utilizate în mod obișnuit în reacțiile de condensare a amidelor, ca halogenurile acide (de ex., clorura acidă, bromura acidă), anhidridele acide mixte, imidazolide și amidă activă.

Canitățile de agent de condensare și amina Compusului [24a] de folosit în această etapă sunt preferabil în intervalul 1 la 3 echivalenți molari la Compusul [46].

- 30 Exemple de agent de condensare de folosit în această etapă includ 1,1'-carbonildiimidazol (denumit aici în continuare ca "CDI"), 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (denumit aici în continuare ca "EDCI"), diizopropilcarbodiimida (denumit aici în continuare ca "DIC"), cianofosfonat de dietil, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat (denumit aici în continuare ca

"HBTU"), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat (denumit aici în continuare ca "HATU"), și asemănător.

În această etapă, poate fi folosită o bază după cum este necesar. Exemple de bază care pot fi folosite includ bazele organice ca TEA, DIPEA, N,N-dimetil-anilina, și DBU.

5 Cantitatea de astfel de bază de folosit este preferabil în intervalul 1 la 10 echivalenți molari la Compusul [46].

În această etapă, poate fi adăugat, după cum este necesar, un aditiv, ca 1-hidroxibenzotriazol (denumit aici în continuare ca "HOBt"), N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (denumit aici în continuare ca "HOAt").

10 Când aditivul este folosit în această etapă, cantitatea de astfel de aditiv este preferabil în intervalul 0,1 la 3 echivalenți molari la Compusul [46].

Solventul de folosit nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF și DME; amide ca DMF și DMA; hidrocarburi halogenate ca diclor-metan și clorform; nitrili ca acetonitril și propionitril; și un solvent mixt al acestora.

15 Temperatura de reacție poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul -20°C la 150°C. De asemenea, un aparat de reacție cu microunde poate fi folosit dacă este necesar.

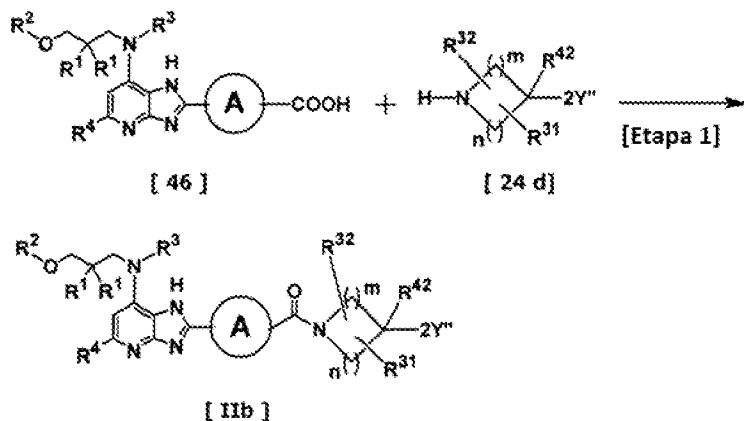
20 Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0,1 la 72 ore.

Etapa 4

Această etapă permite obținerea Compusului [IIa] prin hidrolizarea Compusului [47a]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 din Procedul 1.

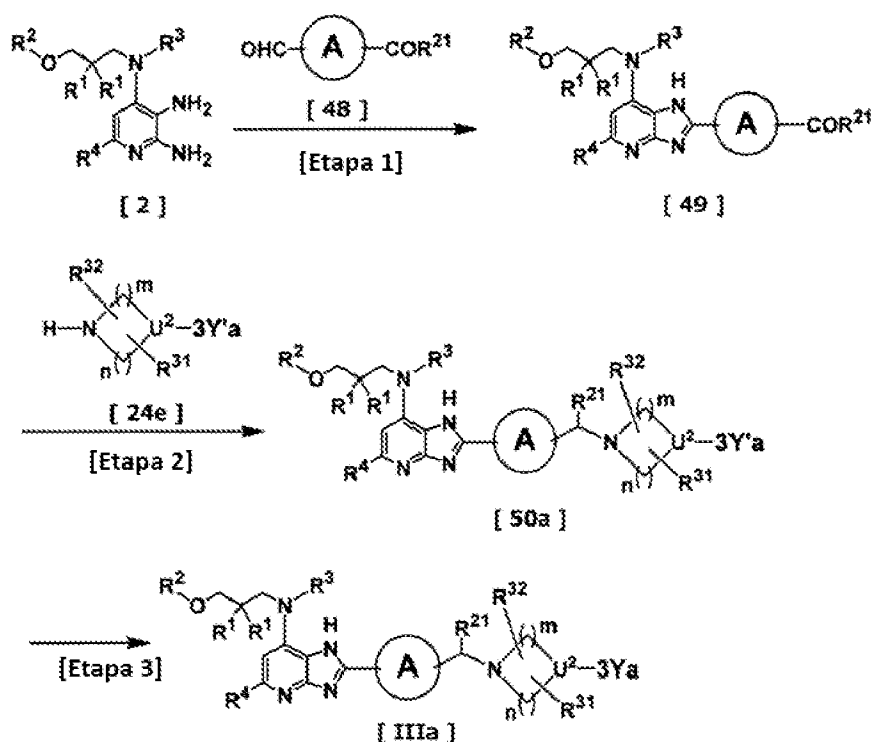
25 Când 2Y'a este Y'-4 sau Y'-14 (forma nitril) în Compusul [47a], Compusul [IIa] unde 2Ya este Y-4 sau Y-14 (forma tetrazol), respectiv, poate fi obținut într-o manieră similară așa cum a fost descris Etapa 2' din Procedul 1.

De asemenea, Compusul [24d] poate fi reacționat cu Compusul [46] după cum urmează, într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 3 din Procedul 3, pentru a permite obținerea Compusului [IIb], care este un compus corespunzător compusului [Ib].



30 unde R¹, R², R³, R⁴, R, R³¹, R³², R⁴², A, m, și n sunt așa cum a fost definit anterior. 2Y'' este Y-13 sau Y-16.

Procedul 4 Producerea Compusului [IIIa] (unde W este W-1 și R²¹ este Alchil)



unde R¹, R², R³, R⁴, R³¹, R³², R²¹, A, U², m, și n sunt așa cum a fost definit anterior. 3Y_a este Y-1, Y-2, Y-3, Y-4, Y-11, Y-12, Y-14, sau Y-15, și 3Y'a este Y'-1, Y'-2, Y'-3, Y'-4, Y'-11, Y'-12, Y'-14, sau Y'-15.

Acest procedeu este îndreptat către producerea unui compus cu formula [IIIa], care este un compus cu formula [1] unde R²¹ este alchil.

Etapa 1

Această etapă permite obținerea Compusului [49] prin ciclocondensarea Compusului [2] cu Compusul [48], care este disponibil comercial sau poate fi preparat conform unei metode cunoscute. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 1 din Procedeu 1.

Etapa 2

Această etapă permite obținerea Compusului [50] prin aminarea reactivă a Compusului [49] cu Compusul [24e] și poate fi efectuată conform unei metode cunoscute ca reacția de aminare reductivă. În această etapă, formarea iminei (prima etapă) și reducerea fragmentului imină (etapa a doua) poate fi efectuată secvențial. De asemenea, prima etapă și a doua etapă pot fi efectuate într-un singur vas.

Prima etapă permite obținerea unei forme de imină prin reacționarea Compusului [49] cu Compusul [24e].

Cantitatea Compusului [24e] de folosit în prima etapă este preferabil în intervalul 1 la 2,5 echivalenți molari la Compusul [49].

În prima etapă, poate fi folosit un acid sau un acid Lewis potrivit după cum este necesar. Exemple de acid care poate fi folosit în reacție include acidul acetic, și exemple de acid Lewis care poate fi folosit includ ortotitanat de tetraizopropil.

Cantitatea de acid, când este folosit în prima etapă, este preferabil în intervalul 2 la 3 echivalenți molari la Compusul [49].

Cantitatea de acid Lewis, când este folosit în prima etapă, este preferabil în intervalul 1,5 la 2 echivalenți molari la Compusul [49].

Solventul de folosit în prima etapă nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF și DME; hidrocarburi halogenate ca diclormetan; și un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție în prima etapă poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0°C la 100°C.

Timul de reacție în prima etapă poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0,1 la 48 ore.

A doua etapă este o reacție cu un agent reducător pentru a obține Compusul [50a].

Exemple de agent reducător de folosit în a doua etapă includ triacetoxiborohidrua de sodiu, cianoborohidrua de sodiu, și asemănător.

Cantitatea de agent reducător de folosit în etapa a doua este preferabil în intervalul 1 la 2 echivalenți molari la Compusul [49].

5 Solventul de folosit în a doua etapă nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF și DME; hidrocarburi halogenate ca diclormetan; și un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție în a doua etapă poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0°C la 100°C.

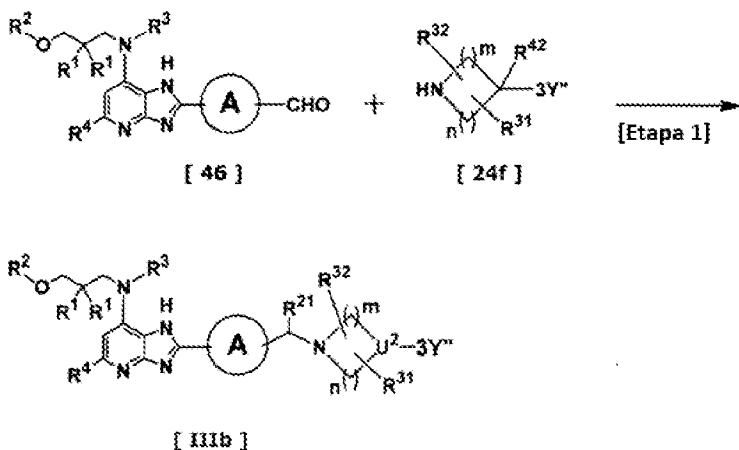
10 Timpul de reacție în a doua etapă poate varia depinzând de materia primă folosită și temperatura de reacție, și este de obicei preferabil în intervalul 1 la 24 ore.

Etapă 3

Această etapă permite obținerea Compusului [IIIa] prin hidrolizarea Compusului [50a]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 din Procedeu 1.

15 Când 3Y'a este Y'-4 sau Y'-14 (forma nitril) în Compusul [50a], Compusul [IIIa] unde 3Ya este Y-4 sau Y-14 (forma tetrazol), respectiv, poate fi obținută într-o manieră similar cu cea descrisă în Etapa 2' din Procedeu 1.

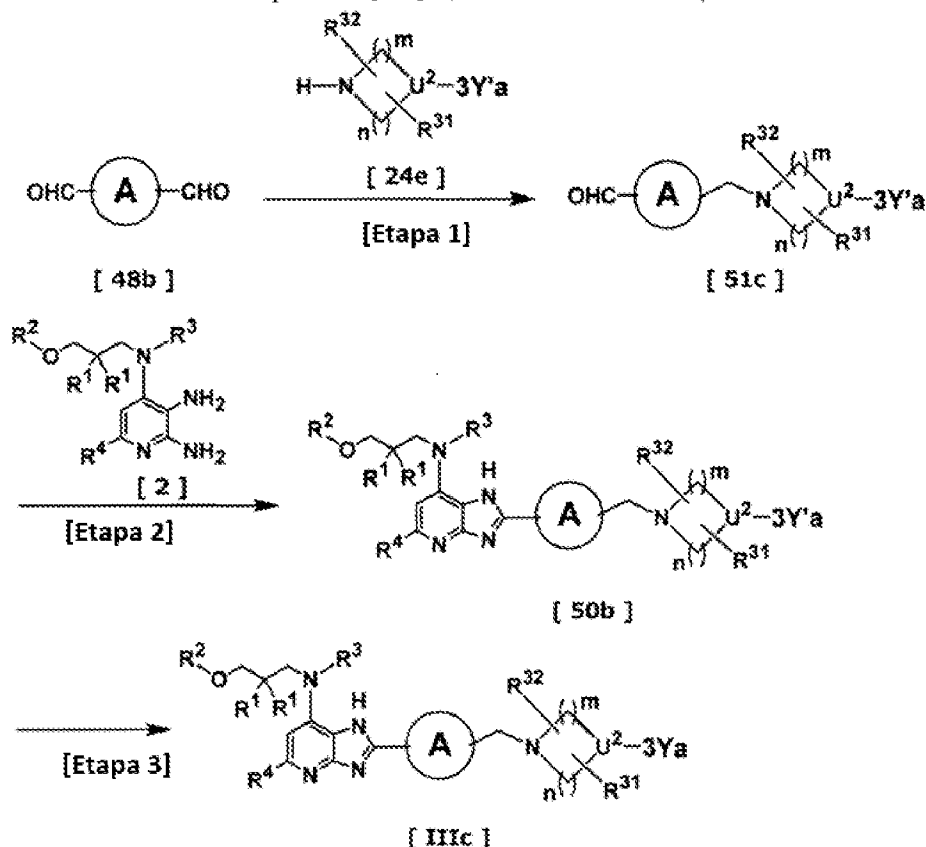
20 De asemenea, Compusul [46] poate fi reacționat cu Compusul [24f] după cum urmează, într-o manieră similară așa cum a fost descris în Etapa 2 din Procedeu 4, pentru a permite obținerea Compusului [IIIb], care este un compus corespunzător Compusului [Ib].



unde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{31} , R^{32} , R^{42} , A, m, și n sunt așa cum a fost definit anterior. 3Y'' este Y-13, sau Y-16.

Procedeu 5:

Producerea Compusului [IIIc] (unde W este W-1 și R^{21} este un atom de hidrogen).



unde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{31} , R^{32} , R^{21} , A, U^2 , $3Y'$, $3Y$, m, și n sunt așa cum a fost definit anterior.

Acest procedeu este directionat la producerea unui compus cu formula [IIIc], care este un Compus cu formula [1] unde R^{21} este un atom de hidrogen.

Etapa 1

Această etapă permite obținerea Compusului [51c] prin reacția de aminare a Compusului [48b] cu Compusul [24e]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 din Procedul 4.

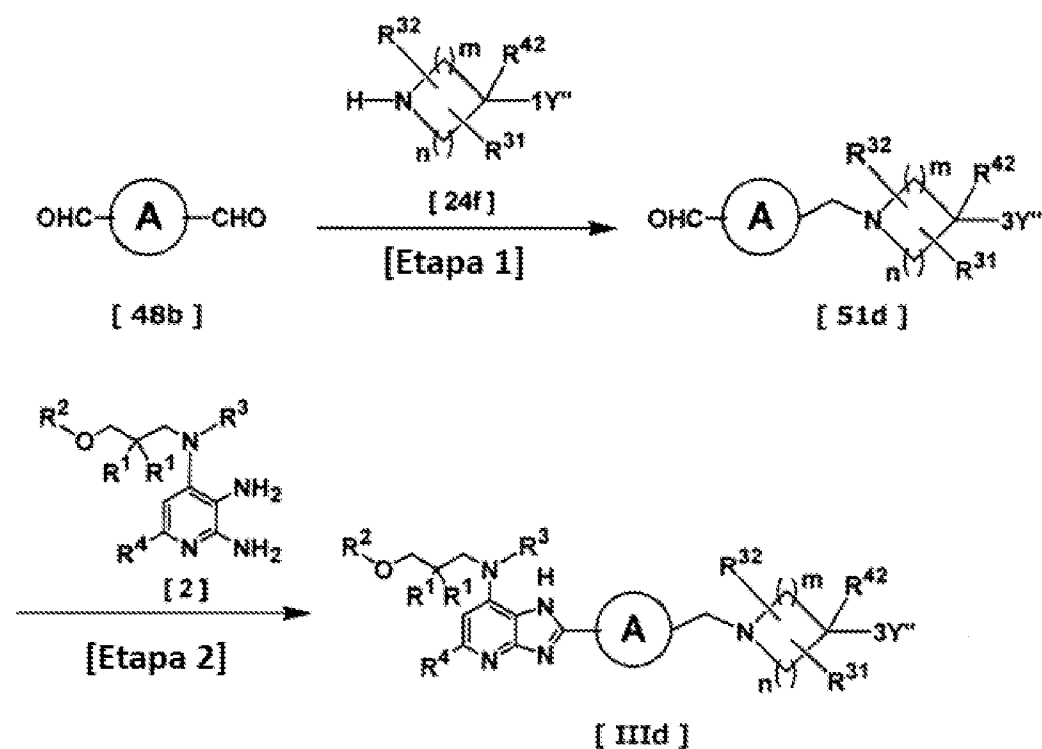
Etapa 2

Această etapă permite obținerea Compusului [50b] prin reacția Compusului [51c] cu Compusul [2]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în etapa 1 din Procedul 4.

Etapa 3

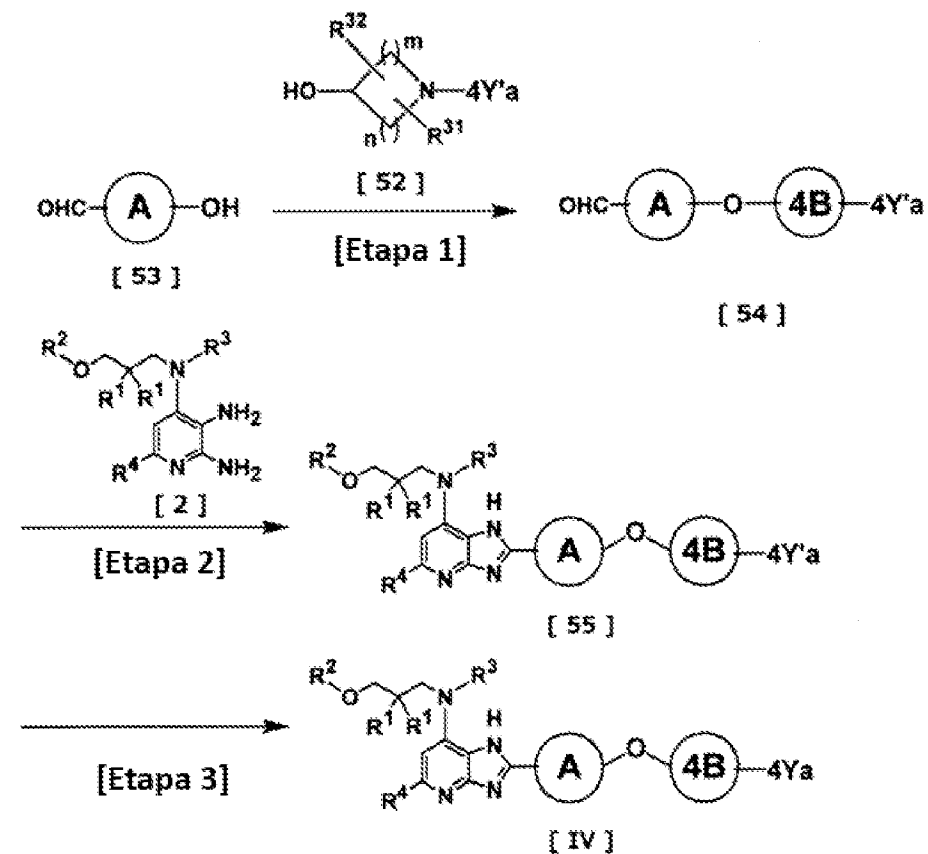
Această etapă permite obținerea Compusului [IIIc] prin hidrolizarea Compusului [50b]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 din Procedul 1.

De asemenea, Compusul [48b] poate fi reacționat cu Compusul [24f] după cum urmează, într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 1 din Procedul 1, care duce la Compusul [IIIId], care este un compus corespunzător cu Compusul [Ib].



unde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{31} , R^{32} , R^{42} , A, $3Y''$, m, și n sunt așa cum a fost definit anterior.

Procedeeul 6 Producerea Compusului [IV] (unde W este W-3)



unde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{31} , R^{32} , A, 4B, m, și n sunt așa cum a fost definit anterior. 4Ya este Y-1, Y-2 sau Y-3, și 4Y'a este Y'-1, Y'-2 sau Y'-3.

Etapa 1

Această etapă permite obținerea compusului eteric [54] prin reacția Mitsunobu între Compusul [52] și Compusul [53] și poate fi efectuată conform unei metode cunoscute.

Această etapă este efectuată, de obicei, într-un solvent potrivit în prezenta unui reactiv al acidului azodicarboxilic și un reactiv fosfina.

Cantitatea Compusului [53] de folosit este preferabil în intervalul 0,5 la 1,5 echivalenți molari la Compusul [52].

Exemple de reactiv azodicarboxilat de folosit includ azodicarboxilat de dietil (denumit aici în continuare ca "DEAD"), azodicarboxilat de diizopropil (denumit aici în continuare ca "DIAD"), și bis (2-metoxietil)azodicarboxilat (denumit aici în continuare ca "DMEAD"). Exemple de reactiv fosfina de folosit include trifenilfosfina și tributilfosfina.

Cantitatea de reactiv ester al acidului azodicarboxilic de folosit este preferabil în intervalul 1 la 2 echivalenți molari la Compusul [52].

Cantitatea de reactiv fosfina de folosit este preferabil în intervalul 1 la 2 echivalenți molari la Compusul [52].

Solventul de folosit nu este limitat atâta timp cât nu participă la reacție, și exemple de asemenea solvent includ hidrocarburi ca toluen și xilen; eteri ca 1,4-dioxan, THF, și DME; sau un solvent mixt al acestora.

Temperatura de reacție în această etapă poate varia depinzând de materia primă și reactivii de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0°C la 100°C.

Timpul de reacție poate varia depinzând de materia primă și de temperatura de reacție de folosit, și este de obicei preferabil în intervalul 0,5 la 24 ore.

În această etapă, în locul Compusului [52], Compusul [52'] unde 4Y' a Compusului [52] este o grupare protectoare P^1 definit anterior poate fi folosită ca materie primă. În acest caz, această etapă permite obținerea Compusului [54'] unde 4Y' a Compusului [54] este substituit cu o grupare protectoare P^1 . Compusul [54'] poate fi produs într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 și Etapa 3 pentru producerea Compusului [3a] pentru a obține Compusul [54].

Etapa 2

Această etapă permite obținerea Compusului [55] prin ciclocondensarea Compusului [54] și Compusului [2]. Această etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 1 din Procedul 1.

Etapa 3

Această etapă permite obținerea Compusului [IV] prin hidrolizarea Compusului [55], și etapă poate fi efectuată într-o manieră similară cu cea descrisă în Etapa 2 din Procedul 1.

Depozitarea și evacuarea urinară sunt reglate de acțiunea vezicii urinare și a uretrei. În depozitarea urinară, reținerea urinei este menținută prin relaxarea mușchiului neted al vezicii urinare (detrusor) și contracția sfincterului uretral. Pe de altă parte, micțiunea este cauzată de contracția mușchiului neted al vezicii urinare și relaxarea mușchiului neted uretral. În timpul micțiunii, acetilcolina este eliberată de la terminațiile nervoase ale nervului pelvin, care este nervul parasimpatic care guvernează vezica urinară. Acetilcolina eliberată se leagă de receptorul M3 al mușchiului neted al vezicii urinare, prin care mușchiul neted al vezicii urinare se contractă.

De exemplu, dacă tulburarea de stocare a urinei apare din cauza vezicii urinare hiperactive sau altele asemenea, urina nu poate fi reținută pentru stocarea urinei. În plus, dacă apare o disfuncție urinară din cauza, de exemplu, vezicii urinare subactive, urina nu poate fi excretată suficient în timpul micțiunii. În plus, urina reziduală după micțiune poate fi găsită în disfuncția micțională. Creșterea urinei reziduale poate duce la simptome precum urinarea frecventă. Astfel, stocarea urinară și disfuncția de evacuare se pot dezvolta împreună (vezi Current Urology Report, 2016, 17:17).

Compusul conform invenției poate fi utilizat pentru prevenirea sau tratamentul bolilor care implică receptorul M3, în special, boli ale vezicii urinare/uretrale care implică contracția vezicii urinare, boli ale sistemului digestiv care implică contracția gastrointestinală, boli orale care implică salivatie, boli oculare care implică secreția lacrimală și contracția pupilei. Compusul conform invenției este util în mod particular pentru prevenirea sau tratamentul tulburărilor de evacuare și/sau stocare în bolile vezicii urinare/uretrale, glaucomul în bolile oculare și diabetul. Așa cum este utilizat aici, diabetul se referă la diabetul în care capacitatea de secreție de insulină care implică receptorul M3 este redusă (vezi Cell Metabolism, 2006, Vol.3, p.449-461).

Exemple de tulburări de evacuare și/sau stocare pentru care prevenirea sau tratamentul cu compuși conform invenției sunt deosebit de utile includ tulburări de micțiune și/sau stocare în vezica urinară

subactivă, vezica urinară hipotonă, vezica acontractilă, subactivitatea detrusorului, vezica neurogenă, insuficiența relaxării uretrale, disinergia detrusor-sfincter uretral extern, vezica urinară hiperactivă, urinare frecventă, nicturie, incontinența urinară, hiperplazie benignă de prostată, cistita interstitală, prostatita cronică și urolitiază.

Compusul conform invenției este util în special pentru prevenirea sau tratamentul tulburărilor de micționare și/sau stocare în vezica urinară subactivă, vezica hipotonă, vezica acontractilă, subactivitatea detrusorului, hipertrofia benignă de prostată și vezica neurogenă. De exemplu, în vezica urinară subactivă, disfuncția de evacuare apare din cauza scăderii forței contractile a detrusorului vezicii urinare în timpul micțiunii, și compusul din invenție poate îmbunătăți forța contractilă a detrusorului vezicii urinare în timpul micțiunii pentru a promova golirea vezicii urinare.

Compusul prezentei invenții este util în special pentru prevenirea sau tratamentul subactivității vezicii urinare, vezicii hipotonice, vezicii urinare contractile și subactivității detrusorului din cauza unei cauze specifice. Printre cauzele specifice se numără bolile neurologice (atrofia multiplă a sistemului, boala Parkinson, scleroza multiplă, leziunea măduvei spinării, hernia de disc lombară etc.), diabetul, chirurgia pelvină, hipertrofia prostatei și îmbătrânirea.

Acetilcolina contractă mușchiul ciliar prin receptorul M3 al mușchiului ciliar al ochiului. Prin contractia mușchiului ciliar, canalul Schlemm se deschide, și umoarea apoasă curge prin canalul Schlemm, prin urmare, presiunea intraoculară scade. Exemple de glaucom pentru care prevenirea sau tratamentul cu compusul din invenție este deosebit de utilă includ glaucomul primar cu unghi deschis, glaucomul cu tensiune normală și glaucomul primar cu unghi închis.

Când compusul din prezenta invenție este administrat ca produs farmaceutic, compusul din prezenta invenție este administrat unui mamifer, care include omul așa cum este sau ca o compoziție farmaceutică care conține compusul într-o cantitate, cum ar fi 0,001% la 99,5%, preferabil 0,1% la 90%, într-un purtător netoxic și inert acceptabil farmaceutic.

Purtătorul poate fi unul sau mai mulți diluanți, materiale de umplutură și alți excipienți solizi, semi-solizi sau lichizi. Compoziția farmaceutică conform prezentei invenții este de preferință administrată într-o formă de dozare unitară. Compoziția farmaceutică poate fi administrată pe cale intra-țesut, orală, intravenoasă, topică (transdermică, picături pentru ochi, intraperitoneală, intratoracică etc.) sau rectală. Desigur, compoziția este administrată într-o formă de dozare adecvată pentru modul de administrare.

Doza ca produs farmaceutic este de preferință ajustată luând în considerare condițiile cum ar fi vârsta, greutatea, tipul și severitatea bolii pacientului, calea de administrare, tipul compusului conform invenției, dacă este sau nu o sare și tipul sării. În general, cantitatea eficientă de compus conform invenției sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru adulți, în cazul administrării orale, este de preferință în intervalul de la 0,01 mg la 5 g/zi, de preferință 1 mg la 500 mg/zi. În unele cazuri, o cantitate mai mică poate fi suficientă sau poate fi necesară o cantitate mai mare. De obicei, doza poate fi administrată o dată pe zi sau poate fi divizată și administrată de mai multe ori pe zi, sau în cazul administrării intravenoase, doza poate fi administrată rapid sau sustenabil în 24 de ore.

Unul sau mai mulți hidrogeni, carbon și/sau alți atomi în compusul din invenție pot fi înlocuiți cu un izotop al acestuia. Exemple de asemenea izotopi includ ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I și ^{36}Cl , de ex., hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, sulf, fluor, iod și clor. Compusul substituit cu asemenea izotop poate fi util ca un farmaceutic și toți includ compușii marcați izotopic ai compusului din invenție.

Prezenta invenție este descrisă în detaliu cu referire la, dar fără a fi limitată la, următoarele Exemple Comparative, Exemple și Exemple de test.

Următoarele abrevieri sunt folosite în următoarele Exemple, Exemple de referință și Tabele

REx: Exemple de Referință

PREx: Exemplul referință la care se face referire

Ex: Exemplul Nr.

PEx: Exemplul la care se face referire

TFA: acid Trifluoroacetic

Pt-C: Platina-cărbune

Pd-C: Paladiu- cărbune

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$: Tris(dibenzilidenacetona)bispaladiu•cloroform aduct

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: Tris(dibenzilidenacetona)bispaladiu

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: [1,1-Bis(difenil-fosfino)ferocen]-dicloropaladiu(II)•diclorometan aduct

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: Paladiu acetat(II)

dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen

XPhos: 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

RuPhos: 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropilbifenil

PPh₃: Trifenilfosfina

Boc: Tert-butoxicarbonil

Bn: Benzil

Ts: 4-Toluensulfonil

5 SEM: 2-(Trimetilsilil)etoximetil

DAST: (Dietilamino)sulf-trifluorură

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu hexafluorofosfat

DEAD: azodicarboxilat de dietil

DMF: Dimetilformamida

10 DMSO: Dimetilsulfoxid

DIPEA: N,N-diizopropiletilamina

TEA: Trietilamina

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecena

CDCl₃: Deuterocloroform

15 DMSO-d₆: Deuterodimetilsulfoxid

TLC: Cromatografie în strat subțire

MS: Spectrometrie de masă

LCMS: cromatografie lichidă de înaltă performanță-spectrometrie de masă ESI: ionizare prin pulverizare cu electroni

20 M: Concentrația molară (mol/L)

MS a fost efectuată folosind LCMS. ESI a fost folosită ca o metodă pentru ionizare. Valorile observate ale spectrometriei de masă sunt exprimate ca m/z.

Condițiile pentru LCMS au fost după cum urmează:

Instrument: sistem ACQUITY UPLC MS/PDA (Waters)

25 Spectrometru de masă: detector Waters 3100 MS

Detector de fotodiode: detector ACQUITY PDA (lungime de undă detectată cu UV: 210-400nm)

Coloană: Acquity BEH C18, 1.7μm, 2.1x50mm

Debit: 0.5mL/min

Temperatura coloanei: 40°C

30 Solvent;

A: 0,1% acid formic /H₂O(v/v; același în continuare)

B: 0,1% acid formic /acetonitril

Spectrul ¹H RMN a fost obținut folosind spectrometrul de rezonanță magnetică nucleară JNM-ECS400 (JEOL RESONANCE Ltd.). Picurile observate au fost prezentate ca valori de deplasare chimică δ (ppm) (s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = cvartet, brs = singlet larg, m = multiplet, dd = dublu dublu, dt = dublu triplet).

35 În experimentul cu microunde s-a folosit Initiator 60 (Biotage), care poate atinge o temperatură de 40-250°C și o presiune de până la 20 bar.

Compușii descriși aici au fost denumiți folosind software-ul de denumire, ACD/NAME® (Advanced Chemistry Development Inc.) în conformitate cu regulile nomenclaturii IUPAC sau ChemBioDraw (versiunea 14.0, Cambridge Soft) sau denumit în conformitate cu nomenclatura IUPAC.

Într-un nume de compus, descriptorii „r” și „s” (litere mici) se referă la stereochemia atomului de carbon pseudoasimetric conform regulilor IUPAC.

Exemplul referință 1: clorhidrat de N-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-etanamina

45 **[Etapa 1] Prepararea {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamatului de tert-butil**

1-(Metoximetil)ciclopentan-1-carbonitril (33 g) a fost dizolvat în etanol (250 mL). După degazare, la soluția agitată a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 65 mL) și oxid de platină(IV) (0,27 g) la temperatura camerei sub atmosferă de argon. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 zile sub atmosferă de hidrogen (0.45MPa). După filtrarea substanțelor insolubile, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în metanol. La soluția agitată au fost adăugate clorură de nichel (II) hexahidratată (5,65 g) și dicarbonat de di-tert-butil (68 g) la temperatura camerei. Borohidru de sodiu (63 g) a fost adăugată în porții timp de 30 de minute la soluția agitată sub răcire cu gheață, și apoi amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 4 ore. A fost adăugată apă la amestecul de reacție și substanțele insolubile au fost filtrate. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și apoi extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de magneziu anhidru și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (40 g).

[Etapa 2] Prepararea etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamatului de tert-butil

{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamatul de tert-butil (2,0 g) obținut în Etapa 1 a fost dizolvat în DMF (20 mL). La soluția agitată a fost adăugată 60% hidrura de sodiu (0,99 g), și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 10 minute. A fost adăugată la aceasta iodura de etil (2,0 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (2,1 g).

[Etapa 3] Prepararea clorhidratului de N-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-etanamina

O soluție de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamat de tert-butil (2,09 g) obținut în Etapa 2 în acetat de etil (8 mL) a fost agitată la temperatura camerei, și acid clorhidric (4M în acetat de etil, 5,8 mL) a fost adăugat la soluție, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost suspendat în hexan (30 mL), și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare. Solidul colectat a fost spălat cu hexan și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,45 g).

Exemplul referință 2: clorhidrat de 1-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]ciclopentil}-N-metilmetanamina

[Etapa 1] Prepararea 1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentan-1-carbonitrilului

La o soluție agitată de 1-(hidroximetil)ciclopentan-1-carbonitril (1,0 g) în DMF (40 mL) a fost adăugată 60% hidrura de sodiu (697 mg) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 30 minute. 1-Bromo-2-metoxietan (2,2 g) a fost adăugat, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei. După monitorizarea consumării materiei prime pe TLC, au fost adăugate soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și acetat de etil la amestecul de reacție, și apoi amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și soluție salină saturată, și apoi uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,3 g).

[Etapa 2] Prepararea clorhidratului 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}-metanaminei

O soluție de 1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentan-1-carbonitril obținut în Etapa 1 (1,3 g) în etanol (24 mL) a fost degazată. La soluția agitată au fost adăugate acid clorhidric (4M în acetat de etil, 3,5 mL) și oxid de platină(IV) (32 mg) la temperatura camerei sub atmosferă de argon, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 zile sub atmosferă de hidrogen (0.45MPa). După filtrarea substanțelor insolubile, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (1.4 g).

[Etapa 3] Prepararea ({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)metil-carbamatului de tert-butil

La o soluție agitată de clorhidrat de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}-metanamina obținut în Etapa 2 (1,4 g) în diclormetan (13 mL) au fost adăugate trietilamina (1.9 mL) și dicarbonat de di-tert-butil (1,6 g) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și soluție salină saturată, și apoi uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DMF (13 mL). La soluția agitată a fost adăugat 60% hidrura de sodiu (0,41 g) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit pe gheață, și iodură de metil (0,58 mL) a fost adăugată în picătură. După adăugare, amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. A fost adăugată soluția saturată apoasă de clorură de amoniu și amestecul a fost extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,87 g).

[Etapa 4] Prepararea clorhidratului de 1-{1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}-N-metilmetanamina

O soluție de ({1-[(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}metil)metilcarbamat de tert-butil obținut în Etapa 3 (1,87 g) în acetat de etil (6.2 mL) a fost agitată la temperatura camerei. A fost adăugat acid clorhidric (soluție 4M în acetat de etil, 7,8 mL) la soluție, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,45 g).

Exemplul referință 3: clorhidratul de 1-{1-(Butoximetil)ciclopentil}-N-metil-metanamina

[Etapa 1] Prepararea 1-(butoximetil)ciclopentan-1-carbonitrilului

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 2, Etapa 1, folosind 1-iodobutan în loc de 1-bromo-2-metoxietan.

[Etapa 2] Prepararea {1-(butoximetil)ciclopentil}metil}carbamatului de tert-butil

La o soluție agitată de 1-(butoximetil)ciclopentan-1-carbonitril obținut în Etapa 1 (0,19 g) în metanol (2,6 mL) au fost adăugate dicarbonat de di-tert-butil (0,46 g) și clorură de nichel(II) hexahidrată (0,25 g) la temperatura camerei. A fost adăugată borohidru de sodiu (0,28 g) în porții la aceasta sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 10 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și acetat de etil, și apoi amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,24 g).

[Etapa 3] Prepararea {[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamatului de tert-butil

{[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}carbamatul de tert-butil obținut în Etapa 2 (0,24 g) a fost dizolvat în DMF (1,7 mL). 60% hidru de sodiu (48 mg) a fost adăugată la soluția agitată sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit pe o baie de gheață și a fost adăugată, în picătură, iodura de metil (0,078 mL). După adăugare, amestecul de reacție a fost încălzit la temperatura camerei și agitat peste noapte. A fost adăugată apa la amestecul de reacție, și amestecul a fost extras cu acetat de etil-hexan (1:1). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (59 mg).

[Etapa 4] Prepararea clorhidratului de 1-[1-(Butoximetil)ciclopentil]-N-metil-metanamina

Compusul din titlu (47 mg) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 1, Etapa 3, folosind {[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamatul de tert-butil obținut în Etapa 3 în loc de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamate de tert-butil.

Exemplul referință 4: clorhidrat de 1-[1-(Etoximetil)ciclopentil]-N-metilmetan-amina

[Etapa 1] Prepararea 1-(etoximetil)ciclopentan-1-carbonitrilului

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 2, Etapa 1, folosind iodura de etil în loc de 1-bromo-2-metoxietan.

[Etapa 2] Prepararea {[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamatului de tert-butil

Hidru de aluminiu și litiu (11,4 g) a fost suspendată în THF (800 mL), și o soluție de 1-(etoximetil)ciclopentan-1-carbonitril (46,0 g) obținută în Etapa 1 în THF (200 mL) a fost adăugată în picătură la o suspensie sub răcire cu gheață. După adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit pe baia de gheață și apă (11,4 mL), hidroxid de sodiu apos 15% (11,4 mL) și apă (34,2 mL) au fost adăugate în picătură secvențial. După adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Substanțele insolubile au fost filtrate pe celite și spălate cu THF (220 mL) de trei ori. Filtratul a fost agitat la temperatura camerei, și au fost adăugate trietilamina (46,0 mL) și dicarbonat de di-tert-butil (72,1 g). Amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în DMF (600 mL). La soluția agitată a fost adăugat 60% hidru de sodiu (14,4 g) sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat pentru 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost răcit pe baia de gheață și a fost adăugată în picătură iodura de metil (22,5 mL). După adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 15 ore. Amestecul de reacție a fost răcit pe baie de gheață, diluat cu apă, și apoi extras cu acetat de etil-hexan (1:2). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (71,2 g).

[Etapa 3] Prepararea clorhidratului de 1-[1-(etoximetil)ciclopentil]-N-metil-metanamina

Compusul din titlu (50,3 g) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 1, Etapa 3, folosind {[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamatul de tert-butil obținut în Etapa 2 în loc de etil{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamate de tert-butil.

Exemplul referință 5: clorhidrat de 1-[1-(metoximetil)ciclopentil]-N-metil-metan-amina

[Etapa 1] Prepararea {[1-(hidroximetil)ciclopentil]metil}carbamatului de tert-butil

La o soluție agitată de [1-(aminometil)ciclopentil]metanol (50,7 g) în THF (304 mL) a fost adăugat trietilamina (60,2 mL) sub răcire cu gheață. A fost adăugat în picătură dicarbonat de di-tert-butil (94,2 g) în THF (101 mL) la această soluție. După adăugare, amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost extras cu acetat de etil-hexan (1:9) (700 mL), și extrasul a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. Substanțele insolubile au fost colectate

prin filtrare, spălate cu hexan, și uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (49,2 g). Pentru filtrat, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (15,9 g).

[Etapa 2] Prepararea {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamatului de tert-butil

La o soluție agitată de {[1-(hidroximetil)ciclopentil]metil}carbamate de tert-butil (58 g) obținut în Etapa 1 în DMF (505 mL) a fost adăugată iodura de metil (47 mL) la temperatura camerei. Hidrura de sodiu 60% (30 g) a fost apoi adăugată în porții sub răcire cu gheață. După ce amestecul de reacție a fost agitat pentru 30 minute sub răcire cu gheață, amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și a fost agitat peste noapte. A fost adăugată în picătură apă (800 mL) la amestecul de reacție sub răcire cu gheață, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscată peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (68 g).

[Etapa 3] Prepararea clorhidratului de 1-[1-(metoximetil)ciclopentil]-N-metilmetan-amina

Compusul din titlu (52 g) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 1, Etapa 3, folosind {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}metilcarbamate de tert-butil obținut în Etapa 2 în loc de etil {[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}carbamate de tert-butil.

Exemplul referință 6: 4-Clor-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina

La un amestec de acid [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]boronic (0,6 g), 4,6-diclorpiridin-2-amina (0,45 g), și carbonat de potasiu (1,2 g) au fost adăugate 1,4-dioxan (9,6 mL) și apă (2,4 mL). După degazare, la soluția agitată a fost adăugat Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (118 mg) la temperatura camerei sub atmosferă de argon, și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și soluție salină saturată, uscat peste sulfat de magneziu anhidru și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,5 g).

Exemplul referință 7: 4-Clor-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina

Sub răcire cu gheață, a fost adăugat acid sulfuric concentrat (2,5 mL) la 4-clor-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina (0,5 g), și apoi a fost adăugat în porții azotat de potasiu (165 mg). Amestecul de reacție a fost agitat pentru 15 minute sub răcire cu gheață și agitat în continuare la temperatura camerei pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă cu gheață. După adăugare de hidroxid de sodiu apos 4M (25 mL), amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de magneziu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,35 g).

Exemplul referință 8: 6-Clor-N⁴-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N⁴-metil-3-nitro-piridin-2,4-diamina

Un amestec de 4,6-diclor-3-nitropiridin-2-amina (6,3 g), clorhidrat de 3-metoxi-N,2,2-trimetilpropan-1-amina (6,6 g), DIPEA (16 mL), și 2-propanol (100 mL) a fost agitat la 60°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. A fost adăugată apă (50 mL) la amestec și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare. Precipitatul colectat a fost spălat secvențial cu 2-propanol și apă și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (8,0 g).

Exemplul referință 9: 6'-Ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina

Un amestec de 6-clor-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-3-nitro-piridin-2,4-diamina (2,5 g), 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (2,7 g), carbonat de potasiu (3,0 g), 1,4-dioxan (29 mL) și apă (11 mL) a fost degazat, și Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,24 g) a fost adăugat la amestec cu agitare la temperatura camerei sub atmosferă de argon. Amestecul de reacție a fost agitat la 95°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost diluat cu apă și acetat de etil, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și soluție salină saturată, uscat peste sulfat de magneziu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (3,5 g).

Exemplul referință 10: 2'-Etoxi-N⁴-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina

Un amestec de 6-clor-N⁴-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-3-nitro-piridin-2,4-diamina (0,70 g), 2-etoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (0,78 g), carbonat de potasiu (0,85 g), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (67 mg), 1,4-dioxan (8,2 mL) și apă (3,1 mL) a fost degazat și a fost agitat la 90°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost diluat cu apă și acetat de etil, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu

apă și soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea 2'-etoxi-N⁴-{[1-(etoximetil)ciclopentil]-metil}-N⁴-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diaminei. Acest compus a fost amestecat cu 2-propanol (6,8 mL), apă (3,4 mL), clorură de amoniu (0,33 g) și zinc pulbere (0,67 mg), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Substanțele insolubile au fost filtrate folosind celite, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,83 g).

Exemplul referință 11: 6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-{[1-(2-metoxietoxi)-metil]ciclopentil}metil}-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina

La un amestec agitat de 4-clor-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina (100 mg), clorhidrat de 1-[1-(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil}-N-metilmetan-amina (78 mg) și 2-propanol (1 mL) a fost adăugat DIPEA (0,16 mL) la temperatura camerei, și amestecul a fost agitat la 90°C pentru 2 ore. Au fost adăugate la amestec fier redus (pulbere, 50 mg), clorură de amoniu (48 mg) și apă (0,5 mL) și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și a fost diluat cu acetat de etil. Substanțele insolubile au fost filtrate folosind celite, și filtratul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (126 mg).

Exemplul referință 12: 2'-Etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina

La un amestec de 2'-etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina (684 mg), 2-propanol (7,5 mL) și apă (2,5 mL) au fost adăugate clorură de amoniu (234 mg) și fier redus (pulbere, 244 mg), și amestecul de reacție a fost agitat la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu acetat de etil și apă. Substanțele insolubile au fost filtrate folosind celite, și filtratul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, și uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (570 mg).

Exemplul referință 13: 6'-Ciclopropil-N⁴-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina

La un amestec agitat de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina (5,8 g), clorură de amoniu (1,9 g), 2-propanol (39 mL) și apă (20 mL) a fost adăugat zinc pulbere (3,9 g) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi a fost diluat cu acetat de etil. Substanțele insolubile au fost filtrate folosind celite. După concentrarea filtratului sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (5,3 g).

Exemplul referință 14: [4-(4-formilfenil)piperazin-1-il] acetat de etil

La o soluție agitată de (4-fenilpiperazin-1-il) acetat de etil (1,1 g) în DMF (10 mL) a fost adăugată oxiclurură de fosfor (1,3 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat într-o baie de ulei la 100°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă și acetat de etil. A fost adăugat la acesta soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,1 g).

Exemplul referință 15: 3-[(3R)-4-(4-formilfenil)-3-metilpiperazin-1-il] propanoate de etil [Etapa 1] Prepararea 3-[(3R)-3-metil-4-fenilpiperazin-1-il] propanoatului de etil

La un amestec agitat de diclorhidrat de (2R)-2-metil-1-fenilpiperazina (1,5 g), bicarbonat de sodiu (1,8 g) și etanol (30 mL) a fost adăugat 3-bromopropanoat de etil (0,92 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu acetat de etil. Substanțele insolubile au fost filtrate folosind celite, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,52 g).

[Etapa 2] Prepararea 3-[(3R)-4-(4-formilfenil)-3-metilpiperazin-1-il] propanoatului de etil

Compusul din titlu (1,35 g) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 14, folosind 3-[(3R)-3-metil-4-fenilpiperazin-1-il]propanoat de etil obținut în Etapa 1 în loc de (4-fenilpiperazin-1-il) acetat de etil.

Exemplul referință 16: {4-[(4-formilfenil)metil]piperazin-1-il} acetat de etil

La un amestec agitat de tereftalaldehidă (467 mg), (piperazin-1-il) acetat de etil (300 mg) și diclorometan (10 mL) a fost adăugată triacetoxiborohidru de sodiu (517 mg) sub răcire cu gheață, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil. A fost apoi adăugată soluția apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (236 mg).

Exemplul referință 17: {1-[(4-formilfenil)metil]piperidin-4-il} acetat de metil

Un amestec de tereftalaldehidă (416 mg), clorhidrat de (piperidin-4-il)acetat de metil (300 mg), diclorometan (10 mL) și DIPEA (0,268 mL) a fost agitată la temperatura camerei pentru 1 oră. La soluția agitată a fost adăugat triacetoxiboro-hidru de sodiu (460 mg) sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil. A fost adăugată apoi o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (196 mg).

Exemplul referință 18: 3-[4-(5-formilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il] propanoat de etil
[Etapa 1] Prepararea 4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilatului de tert-butil

La o soluție agitată de 2-bromo-5-(1,3-dioxoran-2-il)piridina (1,0 g) în THF (15 mL) a fost adăugat în picătură n-butilitiu (1,6M în hexan, 3,0 mL) la -78°C sub atmosferă de argon, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 30 minute. O soluție de 4-oxopiperidin-1-carboxilat de tert-butil (1,1 g) în THF (5 mL) a fost adăugată în picătură, și amestecul de reacție a fost agitat cu încălzire la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și soluția apoasă saturată de clorură de amoniu și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată și uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,77 g).

[Etapa 2] Prepararea 3-[4-(5-formilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]-propanoat de etil

4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil (200 mg) obținut în Etapa 1 a fost amestecat cu THF (2 mL) și 4M acid clorhidric (2 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte și agitat suplimentar la 60°C pentru 8 ore. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, reziduul a fost amestecat cu acetonitril (4 mL) la temperatura camerei. La amestecul agitat au fost adăugate DIPEA (0,494 mL) și 3-bromopropanoat de etil (0,146 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 60°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (107 mg).

Exemplul referință 19: 4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil

La o soluție agitată de 5-bromo-2-(1,3-dioxoran-2-il)piridină (1,0 g) în THF (15 mL) a fost adăugat în picătură complex de clorură de izopropilmagneziu – clorură de litiu (1M în THF, 4,8 mL) la -45°C sub atmosferă de argon. Amestecul de reacție a fost încălzit la 0°C și a fost agitat pentru 30 minute. Amestecul de reacție a fost răcit la -45°C, și a fost adăugat la acesta 4-oxopiperidin-1-carboxilat de tert-butil (1,1 g) în THF (5 mL). Amestecul de reacție a fost agitat cu încălzire la temperatura camerei pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,3 g).

Exemplul referință 20: [4-(6-formilpiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il] acetat de etil

4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil (100 mg) a fost amestecat cu THF (1,5 mL) și 4M acid clorhidric (1,5 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, reziduul a fost amestecat cu diclorometan (2 mL) la temperatura camerei. La amestecul agitat au fost adăugate DIPEA (0,30 mL) și bromoacetat de etil (0,038 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 6 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (45 mg).

Exemplul referință 21: 4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-fluoropiperidin-1-carboxilat de tert-butil

La o soluție agitată de 4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil (200 mg) în diclorometan (3 mL) a fost adăugat DAST (0,0834 mL) în picătură într-o baie de gheață

și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. A fost adăugată soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu la amestecul de reacție, și amestecul a fost diluat cu apă și acetat de etil și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (120 mg).

Exemplul referință 22: 3-[4-fluoro-4-(6-formilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-propanoat de etil

Compusul din titlu (42 mg) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 18, Etapa 2, folosind 4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]-4-fluoropiperidin-1-carboxilat de tert-butil în loc de 4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil.

Exemplul referință 23: 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]-propanoate de etil

[Etapa 1] Prepararea (3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilatului de tert-butil

Un amestec de 5-clorpirazin-2-carbaldehida (350 mg), (3R)-3-metil-piperazin-1-carboxilat de tert-butil (541 mg), DIPEA (1,28 mL) și THF (4,9 mL) a fost agitată la 70°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de magneziu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (755 mg).

[Etapa 2] Prepararea 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il] propanoatului de etil

(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilatul de tert-butil (816 mg) a fost dizolvat în acetat de etil (5,3 mL). La soluția agitată a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 5,3 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, reziduul a fost amestecat cu acetonitril (5 mL). La amestecul agitat au fost adăugate DIPEA (2,31 mL) și 3-bromopropanoat de etil (0,442 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (676 mg).

Exemplul referință 24: [4-(4-formilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il] acetat de etil

[Etapa 1] Prepararea 4-[4-(1,3-dioxoran-2-il)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilatului de tert-butil

La o soluție agitată de 2-(4-bromofenil)-1,3-dioxoran (1,0 g) în THF (15 mL) a fost adăugat în picătură n-butilitriu (1,6M în hexan, 3,0 mL) la -78°C, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 30 minute. 4-oxopiperidin-1-carboxilatul de tert-butil (1,1 g) în THF (5 mL) a fost adăugat în picătură la acesta, și amestecul de reacție a fost agitat cu încălzire la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,5 g).

[Etapa 2] Prepararea 4-[4-(4-formilfenil)-4-hidroxipiperidin-1-il] acetatului de etil

4-[4-(1,3-dioxoran-2-il)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilatul de tert-butil (100 mg) obținut în Etapa 1 a fost amestecat cu 1,4-dioxan (2 mL) și acid clorhidric (soluție 4M în acetat de etil, 2 mL), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. După îndepărtarea solventului sub presiune redusă, reziduul a fost amestecat cu diclorometan (2 mL). La amestecul agitat au fost adăugate DIPEA (0,297 mL) și bromoacetat de etil (0,038 mL) la temperatura camerei, și amestecul a fost agitat la aceeași temperatură pentru 6 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (72 mg).

Exemplul referință 25: [4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil

La un amestec de (4-hidroxipiperidin-1-il)acetat de etil (100 mg), 4-hidroxi-benzaldehida (130 mg) și THF (2,67 mL) au fost adăugate PPh₃ (210 mg) și DEAD (0,36 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 4 ore peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, și spălat secvențial cu soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și soluție salină saturată și apoi stratul organic a fost uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (246 mg).

Exemplul referință 26: 3-[4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]propanoat de etil

La un amestec agitat de clorhidrat de 4-[(piperidin-4-il)oxi]benzaldehida (200 mg) și acetonitril (2,1 mL) au fost adăugate DIPEA (0,716 mL) și 3-bromopropanoat de etil (0,137 mL) la temperatura

camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (158 mg).

Exemplul referință 27: [4-(3-clor-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil

[Etapa 1] Prepararea 4-(3-clor-4-formilfenoxi)piperidin-1-carboxilatului de tert-butil

La un amestec agitat de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil (200 mg), 2-clor-4-hidroxibenzaldehida (171 mg) și THF (5 mL) a fost adăugat PPh₃ (391 mg) la temperatura camerei. DEAD (0,68 mL) a fost adăugat sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat cu încălzire la temperatura camerei pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, și spălat secvențial cu soluție apoasă saturată bicarbonat de sodiu și soluție salină saturată, și apoi stratul organic a fost uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (105 mg).

[Etapa 2] clorhidrat de 2-clor-4-[(piperidin-4-il)oxi]benzaldehida

La o soluție agitată de 4-(3-clor-4-formilfenoxi)piperidin-1-carboxilat de tert-butil (105 mg) obținut în Etapa 1 în acetat de etil (1,5 mL) a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 0,231 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore. Metanolul (0,77 mL) a fost adăugat la acesta, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore și suplimentar la 40°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Acidul clorhidric (4M în acetat de etil, 0,231 mL) a fost apoi adăugat, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (85 mg).

[Etapa 3] Prepararea [4-(3-clor-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetatului de etil

La un amestec agitat de clorhidrat de 2-clor-4-[(piperidin-4-il)oxi]benzaldehida (85 mg) obținut în Etapa 2 și acetonitril (2 mL) au fost adăugate DIPEA (0,27 mL) și bromoacetat de etil (0,045 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 6 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (77 mg).

Exemplul referință 28: 3-[(1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]propanoat de etil

[Etapa 1] Prepararea (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilatului de tert-butil

La un amestec agitat de (1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1,0 g), diclormetan (30 mL) și trietilamina (2,2 mL) a fost adăugat dicarbonat de di-tert-butil (2,1 g) sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu clorform. Stratul organic a fost spălat cu soluție apoasă saturată de acid citric și uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Hexanul a fost adăugat la reziduul, și precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu hexan și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,6 g).

[Etapa 2] Prepararea (1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilatului de tert-butil

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 27, Etapa 1, folosind (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil obținut în Etapa 1 în loc de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil.

[Etapa 3] Prepararea 3-[(1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]propanoatului de etil

La un amestec agitat de (1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil (0,774 g) obținut în Etapa 2 și metanol (5 mL) a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 2,92 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură. După monitorizarea terminării reacției prin TLC, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acetonitril (3 mL). La soluția agitată au fost adăugate DIPEA (1,05 mL) și 3-bromopropanoat de etil (0,186 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,353 g).

Exemplul referință 29: {(1R,3r,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il}oxi}acetat de etil

[Etapa 1] Prepararea (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilatului de tert-butil

La o soluție de (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil (790 mg) în diclormetan (8,7 mL) au fost adăugate dimerul acetatului de rodiiu(II) (23 mg) și diazoacetat de etil (1,46

mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Diazoacetatul de etil (0,731 mL) a fost adăugat la acesta, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Apa a fost adăugată la amestecul de reacție, și amestecul a fost extras cu diclormetan. Stratul organic a fost spălat secvențial cu apă și soluție salină saturată, uscat peste sulfat de magneziu anhidru, și apoi solvenul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,08 g).

[Etapa 2] Prepararea clorhidratului de {[(1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi}acetat de etil

(1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil (1,08 g) obținut în Etapa 1 a fost amestecat cu etanol (5 mL). Acidul clorhidric (4M în acetat de etil, 2,6 mL) a fost adăugat la soluție, și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și hexanul a fost adăugat la acesta. Solidul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălare cu hexan și apoi uscarea pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,567 g).

[Etapa 3] Prepararea {[(1R,3r,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi}acetatului de etil

Un amestec de clorhidrat de {[(1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi}-acetat de etil (0,281 g) obținut în Etapa 2, 5-clorpirazin-2-carbaldehidă (0,150 g), DIPEA (0,728 mL) și THF (2,1 mL) a fost agitată la 70°C pentru 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Soluția apoasă saturată de clorură de amoniu a fost adăugată și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și soluție salină saturată, și uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solvenul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,258 g).

Exemplul referință 30: {[(1R,3s,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi}acetat de etil

[Etapa 1] Prepararea (1R,3s,5S)-3-[(4-nitrobenzoil)oxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilatului de tert-butil

La o soluție de (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil (0,790 g) în THF (10 mL) au fost adăugate acid 4-nitrobenzoic (0,871 g) și PPh₃ (1,37 g), și DEAD (40% în toluen, 2,05 mL) a fost adăugat suplimentar în picătură sub răcire cu gheață. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Apoi amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat secvențial cu soluție apoasă saturată bicarbonat de sodiu și soluție salină saturată, și apoi stratul organic a fost uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solvenul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,05 g).

[Etapa 2] Prepararea (1R,3s,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilatului de tert-butil

La un amestec de (1R,3s,5S)-3-[(4-nitrobenzoil)oxi]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil (1,05 g) obținut în Etapa 1, THF (6 mL) și apa (2 mL) a fost adăugat hidroxid de litu monohidratat (0,176 g), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil, spălat cu soluție apoasă saturată bicarbonat de sodiu, și apoi uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solvenul a fost îndepărtat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,660 g).

[Etapa 3] Prepararea (1R,3s,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilatului de tert-butil

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 1, folosind (1R,3s,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil obținut în Etapa 2 în loc de (1R,3r,5S)-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil.

[Etapa 4] Prepararea clorhidratului de {[(1R,3s,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi}acetat de etil

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 2, folosind (1R,3s,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil obținut în Etapa 3 în loc de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil.

[Etapa 5] Prepararea {[(1R,3s,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi}acetat de etil

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 3, folosind clorhidrat de {[(1R,3s,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi}acetat de etil obținut în Etapa 4 în loc de clorhidrat de {[(1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi} acetat de etil.

Exemplul referință 31: 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]-propanoate de etil

[Etapa 1] Prepararea 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilatului de tert-butil

Un amestec de 3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilat de tert-butil (500 mg), etanol (1,17 mL) și acrilat de etil (0,684 mL) a fost agitată la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (650 mg).

[Etapa 2] Prepararea diclorhidratului de 3-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)propanoate de etil

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 2, folosind 4-(3-etoxi-3-oxopropil)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxilat de tert-butil obținut în Etapa 1 în loc de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil.

[Etapa 3] Prepararea 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]-propanoatului de etil

Compusul din titlu (564 mg) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 3, folosind diclorhidratul 3-(2,2-dimetilpiperazin-1-il)propanoatului de etil obținut în Etapa 2 în loc de clorhidratul [(1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetatului de etil.

Exemplul referință 32: 3-[4-(6-formilpiridin-3-il)piperazin-1-il]propanoate de etil**[Etapa 1] Prepararea 3-[4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]piperazin-1-il]-propanoatului de etil**

Un amestec de 5-bromo-2-(1,3-dioxoran-2-il)piridina (1 g), 3-(piperazin-1-il)propanoat de etil (1,62 g), Pd₂(dba)₃ (0,199 g), XPhos (0,414 g), carbonat de cesiu (4,25 g) și 1,4-dioxan (20 mL) a fost degazată și a fost agitat la 100°C peste noapte sub atmosferă de argon. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu acetat de etil. Substanțele insolubile au fost filtrate folosind celite, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,53 g).

[Etapa 2] Prepararea 3-[4-(6-formilpiridin-3-il)piperazin-1-il]propanoatului de etil

Un amestec de 3-[4-[6-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-3-il]piperazin-1-il]propanoate de etil (1,20 g) obținut în Etapa 1, acid p-toluensulfonic (1,36 g), acetona (15 mL) și apă (5 mL) a fost agitată la 60°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă și acetat de etil. Soluția apoasă saturată bicarbonat de sodiu a fost adăugată, și amestecul a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,734 g).

Exemplul referință 33: 3-[(3R)-4-(5-formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]-propanoate de etil**[Etapa 1] Prepararea (3R)-4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilatului de tert-butil**

Un amestec de 2-bromo-5-(1,3-dioxoran-2-il)piridina (100 mg), (3R)-3-metil-piperazin-1-carboxilat de tert-butil (95,8 mg), RuPhos (40,6 mg), Pd(OAc)₂ (9,76 mg), tert-butoxid de sodiu (62,7 mg) și 1,4-dioxan (2,2 mL) a fost degazată și a fost agitat la 120°C pentru 2 ore sub atmosferă de argon. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu acetat de etil, spălat cu apă și soluție salină saturată, și apoi uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (72,6 mg).

[Etapa 2] Prepararea 3-[(3R)-4-(5-formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]-propanoatului de etil

(3R)-4-[5-(1,3-dioxoran-2-il)piridin-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilatul de tert-butil (72 mg) obținut în Etapa 1 a fost amestecat cu acetona (1 mL) și 4M acid clorhidric (1 mL), și amestecul a fost agitată la 60°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acetonitril (1 mL). La soluția agitată au fost adăugate DIPEA (0,18 mL) și 3-bromopropanoatul de etil (0,053 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 60°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (42 mg).

Exemplul referință 34: 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil

Un amestec de 5-clorpirazin-2-carbaldehidă (0,49 g), piperidin-4-carboxilat de etil (0,54 g), DMSO (10 mL) și bicarbonat de sodiu (1,4 g) a fost agitat la 70°C pentru 17 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi răcit cu gheață. Amestecul a fost diluat cu apă, 2M acid clorhidric (6 mL) și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu soluție salină saturată și uscat peste sulfat de magneziu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul

a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (0,79 g).

Exemplul referință 35: 2,2-difluoro-3-[[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-amino]propanoat de etil

[Etapa 1] Prepararea 4-[(3-etoxi-2,2-difluoro-3-oxopropil)amino]piperidin-1-carboxilatului de tert-butil

Un amestec de 4-oxopiperidin-1-carboxilat de tert-butil (210 mg), clorhidrat de 3-amino-2,2-difluoropropanoat de etil (100 mg), diclorometan (3 mL), și acid acetic (0,091 mL) a fost agitat la temperatura camerei. Triacetoxiborohidru de sodiu (224 mg) a fost adăugată la acesta, și amestecul a fost agitat la aceeași temperatură pentru trei zile. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și soluția apoasă saturată bicarbonat de sodiu a fost adăugată la amestec. Stratul organic a fost separat și stratul apos a fost extras cu diclorometan. Straturile organice au fost combinate, spălate cu soluție salină saturată și uscate peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (176 mg).

[Etapa 2] Prepararea diclorhidratului 2,2-difluoro-3-[(piperidin-4-il)amino]-propanoatului de etil

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 2, folosind 4-[(3-etoxi-2,2-difluoro-3-oxopropil)amino]piperidin-1-carboxilat de tert-butil obținut în Etapa 1 în loc de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil.

[Etapa 3] Prepararea 2,2-difluoro-3-[[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-amino]propanoatului de etil

Compusul din titlu (91 mg) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 3, folosind diclorhidratul 2,2-difluoro-3-[(piperidin-4-il)amino]-propanoatului de etil obținut în Etapa 2 în loc de clorhidratul {[(1R,3r,5S)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi } acetatului de etil.

Exemplul referință 36: N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinat de etil

[Etapa 1] Prepararea (3S,4R)-4-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-fluoropiperidin-1-carboxilatului de tert-butil

La o soluție de (3S,4R)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilat de tert-butil (500 mg) în acetonitril (2,86 mL) au fost adăugate bromoacetate de etil (0,253 mL) și DIPEA (0,792 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. După concentrarea amestecului de reacție sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (588 mg).

[Etapa 2] Prepararea diclorhidratului de N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-glicinat de etil

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 2, folosind (3S,4R)-4-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-fluoropiperidine-1-carboxilat de tert-butil obținut în Etapa 1 în loc de (1R,3r,5S)-3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilat de tert-butil.

[Etapa 3] Prepararea N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-glicinatului de etil

Compusul din titlu (113 mg) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 29, Etapa 3, folosind diclorhidrat de N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]glicinat de etil obținut în Etapa 2 în loc de clorhidrat de {[(1R,3r,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi } acetat de etil.

Exemplul referință 37: N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-N-metilglicinat de etil

Un amestec de N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinat etil (84 mg), DMF (1,4 mL), carbonat de potasiu (112 mg) și iodură de metil (0,025 mL) a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. A fost adăugat suplimentar iodura de metil (0,025 mL) la acesta, și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, și apoi uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (27 mg).

Exemplul referință 38: 3-[4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-propanoat de etil

[Etapa 1] Prepararea 4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilatului de tert-butil

O soluție de 4-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de tert-butil (500 mg) în THF (10 mL) a fost degazată. Sub atmosferă de argon, la soluția agitată a fost adăugat complex de clorură de izopropilmagneziu-clorură de litiu (1M în THF, 1,67 mL) la 0°C, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. A fost adăugat suplimentar complex de clorură de izopropilmagneziu-clorură de litiu (1M în THF, 0,42 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 1

oră. La soluția agitată a fost adăugat DMF (0,216 mL) în picătură sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și acetat de etil. Amestecul a fost neutralizat prin adăugarea acidului clorhidric diluat și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (269 mg).

[Etapă 2] Prepararea 3-[4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-propanoatului de etil

Un amestec de 4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxilat de tert-butil (180 mg) obținut în Etapa 1, acetat de etil (2 mL) și acid clorhidric (4M în acetat de etil, 2 mL) a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. După concentrarea amestecului de reacție sub presiune redusă, reziduul a fost diluat cu acetonitril (3 mL). La soluția agitată au fost adăugate DIPEA (0,50 mL) și 3-bromopropanoat de etil (0,11 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (131 mg).

Exemplul referință 39: [4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il] acetat de etil

Compusul din titlu (65 mg) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul referință 38, Etapa 2, folosind bromoacetat de etil în loc de 3-bromopropanoat de etil.

Exemplul referință 40: 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoate de etil

Un amestec de 3-(piperazin-1-il)propanoate de etil (0,142 mL), 5-clorpirazin-2-carbaldehidă (100 mg), carbonat de potasiu (485 mg) și DMSO (3,5 mL) a fost agitat la 90°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și saramură și apoi uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (138 mg).

Exemplul referință 41: {1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il}oxi} acetat de etil

Un amestec de 5-clorpirazin-2-carbaldehidă (0,55 g), clorhidrat de [(piperidin-4-il)oxi] acetat de etil (0,92 g), THF (7,7 mL) și DIPEA (2,7 mL) a fost agitată la 70°C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, și apoi uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,0 g).

Exemplul referință 42: [4-(5-Formilpirazin-2-il)piperazin-1-il] acetonitril

Un amestec de 5-clorpirazin-2-carbaldehidă (0,10 g), clorhidrat de (piperazin-1-il)acetonitril (0,14 g), acetonitril (1,6 mL) și DIPEA (0,39 mL) a fost agitat la 150°C pentru 1 oră într-un reactor cu microunde. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (91 mg).

Exemplul referință 43: 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilat de etil

Un amestec de 2'-etoxi-N⁴-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N⁴-metil-6'-(trifluoro-metil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil (32 mg), ditionit de sodiu (51 mg) și DMF (1 mL) a fost agitată la 100°C pentru 8 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (75 mg).

Exemplul referință 44: 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pirazin-2-il)piperidine-4-carboxilat de etil

Un amestec de 2'-etoxi-N⁴-{1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil (31 mg), ditionit de sodiu (48 mg) și DMF (1 mL) a fost agitată la 100°C pentru 8 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (75 mg).

Exemplul referință 45: 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidine-4-carboxilat de etil (30 mg), ditionit de sodiu (23 mg) și DMF (0.72 mL) a fost agitată la 100°C pentru 8 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (76 mg).

Exemplul referință 46: **{[1-(5-{[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi} acetatului de etil**

Un amestec de 2'-ciclopropil-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (115 mg), {[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de etil (79 mg), ditionit de sodiu (112 mg) și DMF (2,6 mL) a fost agitat la 100°C pentru 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și soluție apoasă saturată de clorură de amoniu, și apoi extras cu acetat de etil-hexan. Stratul organic a fost spălat cu saramură și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (142 mg).

Exemplul referință 47: **3-[4-(5-{[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil**

Un amestec de 2'-fluoro-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (30 mg), 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-piperazin-1-il]propanoat de etil (21 mg), ditionit de sodiu (30 mg) și DMF (1 mL) a fost agitată la 100°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Soluția apoasă saturată de bicarbonat de sodiu a fost adăugată la stratul apos și stratul apos a fost extras cu acetat de etil. Straturile organice au fost combinate, uscate peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (17 mg).

Exemplul referință 48: **3-[4-(5-{[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil**

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (1,12 g), 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-piperazin-1-il]propanoat de etil (0,742 g), ditionit de sodiu (1,05 g) și DMF (24 mL) a fost agitat la 110°C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Ditionitul de sodiu (1,05 g) a fost adăugat la acesta, și amestecul de reacție a fost agitat la 100°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, și apoi uscat peste sulfat de magneziu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,24 g).

Exemplul referință 49: **3-[(3R)-4-(5-{[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil**

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (1,8 g), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (1,3 g), ditionit de sodiu (1,4 g) și DMF (3,9 mL) a fost agitată la 100°C pentru 6 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,6 g).

Exemplul referință 50: **3-[(2S)-4-(5-{[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoat de etil**

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (38 mg), 3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoat de etil (29 mg), ditionit de sodiu (36 mg) și DMA (0,82 mL) a fost agitat la 110°C pentru 11 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și apoi extras cu diclormetan. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (48 mg).

Exemplul referință 51: **1-(5-{[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilat de etil**

Un amestec de 2'-etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-6'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (35 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil (23 mg), ditionit de sodiu (28 mg) și DMF (1 mL) a fost agitat la 100°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (46 mg).

Exemplul referință 52: [4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi]piperidin-1-il] acetat de etil

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (35,6 mg), [4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)-piperidin-1-il] acetat de etil (25,7 mg), ditionit de sodiu (34,5 mg) și DMF (0,79 mL) a fost agitat la 110°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (40,7 mg).

Exemplul referință 53: 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperidin-4-carboxilat de etil

Un amestec de 2'-etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (2,30 g), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil (1,45 g), ditionit de sodiu (2,30 g) și DMF (26 mL) a fost agitată la 110°C pentru 4,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (3,06 g).

Exemplul referință 54: 3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-3-il]piperidin-1-il]propanoat de etil

Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (50 mg), 3-[4-fluoro-4-(6-formilpiridin-3-il)-piperidin-1-il]propanoat de etil (41 mg), ditionit de sodiu (42 mg) și DMF (1 mL) a fost agitat la 100°C pentru 7 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (38 mg).

Exemplul referință 55: 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoat de etil, 6'-etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (61 mg), 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil (45 mg), ditionit de sodiu (34 mg) și DMF (1,4 mL) a fost agitată la 110°C pentru 3 ore.

Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (41 mg).

Exemplul referință 56: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (1,5 g), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (1,1 g), ditionit de sodiu (1,1 g) și DMF (15 mL) a fost agitată la 100°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat peste sulfat de sodiu anhidru. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,9 g).

Exemplul referință 57: {(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]acetat de etil

Un amestec de 2'-etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), {(1R,3r,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi] acetat de etil (37 mg), ditionit de sodiu (48 mg) și DMF (0,5 mL) a fost agitat la 100°C pentru 10 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (85 mg).

Exemplul referință 58: 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil

Un amestec de 2'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-

il]propanoat de etil (36 mg), ditionit de sodiu (47 mg) și DMF (0,5 mL) a fost agitat la 100°C pentru 8 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (76 mg).

5 **Exemplul referință 59:** **4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)-piperidin-1-il] acetat de etil**

10 Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclo-butil]metil}-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (30 mg), [4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il] acetat de etil (89 mg), ditionit de sodiu (32 mg) și DMF (2 mL) a fost agitat la 100°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (38 mg).

15 **Exemplul referință 60:** **1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil**

20 Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (95 mg), 1-(4-formilfenil)piperidin-4-carboxilat de etil (68 mg), metabisulfid de sodiu (59 mg) și acetonitril (2,4 mL) a fost agitată la 180°C pentru 1,5 ore, folosind un reactor cu microunde. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (150 mg).

25 **Exemplul referință 61:** **1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperidin-4-carbonitril**

30 Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclo-butil]metil}-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (182 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carbonitril (95 mg), ditionit de sodiu (192 mg) și DMF (4,4 mL) a fost agitată la 90°C pentru 23 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă și acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură și uscat peste sulfat de magneziu anhidru, și apoi solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (247 mg).

35 **Exemplul referință 181:** **8-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]deca-2-en-3-carboxilat de etil**

40 Un amestec de N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metil-6-[3-(trifluoro-metil)fenil]piridin-2,3,4-triamina (70 mg), 8-(4-formilfenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]-deca-2-en-3-carboxilat de etil (59 mg), ditionit de sodiu (77 mg) și DMF (2,1 mL) a fost agitată la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și a fost agitat pentru 15 minute. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă pentru a permite obținerea produsului brut. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (123 mg).

45 **Exemplul 1:** **acid 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic**

50 La o soluție de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil (75 mg) în etanol (1 mL) a fost adăugat hidroxid de sodiu apos 1M (0,56 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și neutralizat cu acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (62 mg).

55 **Exemplul 2:** **acid 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilic**

60 La o soluție de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilat de etil (75 mg) în etanol (1 mL) a fost adăugat hidroxid de sodiu apos 1M (0,54 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și neutralizat cu acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (63 mg).

65 **Exemplul 3** **acid 1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic**

La un amestec de 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil (76 mg), etanol (0,54 mL), THF (0,54 mL) și apă (0,18 mL) a fost adăugat hidroxid de litu monohidratat (23 mg), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, diluat cu apă, și apoi neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 6M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a permite obținerea compusului din titlu (40 mg).

Exemplul 4: acid 3-[[1-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi]acetic

La un amestec de 3-[[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi]acetat de etil (141 mg), THF (0,78 mL), metanol (0,78 mL), și apă (0,78 mL) a fost adăugat hidroxid de litu monohidratat (32,8 mg), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 30 minute și agitat suplimentar la 50°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 2M cu agitare la temperatura camerei. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (133 mg).

Exemplul 5: acid 3-[4-(5-{5-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de 3-[4-(5-{5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperazin-1-il]propanoat de etil (17,6 mg), etanol (0,5 mL), apă (0,25 mL), și THF (0,25 mL) a fost adăugat hidroxid de litu monohidratat (5,1 mg) la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte și agitat suplimentar la 70°C pentru 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost diluat cu apă și neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 2M cu agitare la temperatura camerei. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (13,9 mg).

Exemplul 6: acid 3-[4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil (1,24 g), THF (8,4 mL), metanol (8,4 mL), și apă (8,4 mL) a fost adăugat hidroxid de litu monohidratat (0,285 g), și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C peste noapte. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă, și neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 2M (3,4 mL) cu agitare la temperatura camerei. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,14 g).

Exemplul 7: acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic

Un amestec de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (1,6 g), etanol (11 mL), și soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (2,7 mL) a fost agitată la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 6M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,44 g).

Exemplul 8: acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoat de etil (96,7 mg), THF (0,74 mL), metanol (0,74 mL) și apă (0,74 mL) a fost adăugat hidroxid de litu monohidratat (21,8 mg) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă.

Reziduul a fost diluat cu apă și neutralizat cu acid clorhidric 2M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (76,3 mg).

Exemplul 9: acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilic

La un amestec agitat de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilat de etil (45 mg), etanol (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,082 mL) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și apoi neutralizat cu acid clorhidric 6M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (38 mg).

Exemplul 10: acid [4-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acetic

La un amestec agitat de [4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il] acetat de etil (39,5 mg) în etanol (1,1 mL) a fost adăugat soluție apoasă de hidroxid de sodiu 2M (0,134 mL) cu agitare la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și neutralizat cu acid clorhidric 2M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (35,6 mg).

Exemplul 11: diclorhidratul acidului 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic

[Etapa 1] Prepararea acidului 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic

Un amestec de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil (285 mg), etanol (8 mL) și soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1M (2,1 mL) a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și solventul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și neutralizat cu acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (245 mg).

[Etapa 2] Prepararea diclorhidratului acidului 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluoro-metil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic

Acidul 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic (245 mg) obținut în Etapa 1 a fost diluat cu acetat de etil (8 mL). La soluția agitată a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 0,47 mL) la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost diluat cu dietil eter. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, spălate cu dietil eter, și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (244 mg).

Exemplul 12: triclorhidratul acidului 3-[4-Fluoro-4-(6-[15-[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-1-il]propanoic

Un amestec de 3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoat de etil (37 mg) și acid clorhidric 2M (1 mL) a fost agitat la 60°C pentru 3 ore. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acetat de etil și a fost agitat la temperatura camerei. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare și uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (32 mg).

Exemplul 13: diclorhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

[Etapa 1] Prepararea acidului 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

il]propanoat de etil (41 mg), THF (0,38 mL), apă (0,38 mL) și etanol (0,38 mL) a fost adăugat hidroxid de litiu monohidratat (9,7 mg) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 6M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă pentru a permite obținerea compusului din titlu (38 mg).

[Etapa 2] Prepararea diclorhidratului acidului 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de acid 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoic (36 mg) obținut în Etapa 1 și acetat de etil (0,52 mL) a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 0,066 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și spălat cu acetat de etil pentru a permite obținerea compusului din titlu (38 mg).

Exemplul 14: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoatul de sodiu

[Etapa 1] Prepararea acidului 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (1,82 g), etanol (9 mL) și apă (9 mL) a fost adăugat soluția apoasă de hidroxid de sodiu 4M (3 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și neutralizat cu acid clorhidric 6M. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,73 g).

[Etapa 2] Prepararea 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

La un amestec agitat de acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic (1,20 g) obținut în Etapa 1 și metanol (30 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (0,5M în metanol, 3,32 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu dietil eter (20 mL) și a fost agitat la temperatura camerei pentru 3 ore. Hexanul (20 mL) a fost adăugat la acesta, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, spălate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (1,16 g).

Exemplul 15: {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetat de sodiu

[Etapa 1] Prepararea acidului {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic

La o soluție agitată de {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi} acetat de etil (85 mg) în etanol (1 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1M (0,53 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost neutralizat prin adăugarea acid clorhidric 2M. După ce solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, reziduul a fost diluat cu apă. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și hexan-acetat de etil (7:3) secvențial, și uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (59 mg).

[Etapa 2] Prepararea {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetatului de sodiu

La un amestec agitat de acid {[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic (58 mg) obținut în Etapa 1 și metanol (1 mL) a fost adăugat metoxid

de sodiu (0,5M în metanol, 0,16 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu dietil eter-hexan (1:1) și a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, spălate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (56 mg).

Exemplul 16: 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Etapa 1] Prepararea acidului 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic

La o soluție agitată de 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (76 mg) în etanol (1 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1M (0,50 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost neutralizat prin adăugarea acid clorhidric 2M și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (68 mg).

[Etapa 2] Prepararea 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoatului de sodiu

La un amestec agitat de acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic (68 mg) obținut în Etapa 1 și metanol (1 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (0,5M în metanol, 0,19 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu dietil eter-hexan (1:1) și a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, spălate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (63 mg).

Exemplul 17: [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]-acetat de sodiu

[Etapa 1] Prepararea acidului [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-fenoxi)piperidin-1-il]acetic

La un amestec agitat de [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil (38 mg) în etanol (1 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1M (0,28 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 2M și diluat cu apă. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (32 mg).

[Etapa 2] Prepararea sării de sodiu a acidului [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]acetic

La un amestec agitat de acid 4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]acetic (32 mg) obținut în Etapa 1 și metanol (2 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (0,5M în metanol, 0,098 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Soluția a fost îndepărtată sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu dietil eter-hexan (1:1) și a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare și spălate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (23 mg).

Exemplul 18: acid 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil)piperidin-4-carboxilic

[Etapa 1] Prepararea 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil)piperidin-4-carboxilului de etil

Un amestec de 6'-etoxi-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(4-formilfenil)piperidin-4-carboxilat de etil (33 mg), ditionit de sodiu (40 mg) și DMF (1 mL) a fost agitată la 100°C pentru 7 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura

camerei, și apoi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (57 mg).

[Etapă 2] Prepararea acidului 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-piperidin-4-carboxilic

La un amestec agitat de 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-piperidin-4-carboxilat de etil (58 mg) obținut în Etapa 1, THF (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,11 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 2 ore. Etanolul (0,5 mL) a fost adăugat la acesta, și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și apoi neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (52 mg).

Exemplul 19: triclорhidratul acidului [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il]acetic

[Etapă 1] Prepararea [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il]acetatului de etil

Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil]-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (50 mg), [4-(6-formilpiridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il] acetat de etil (39 mg), ditionit de sodiu (42 mg) și DMF (1 mL) a fost agitat la 100°C pentru 7 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și apoi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (52 mg).

[Etapă 2] Prepararea acidului [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il]acetic

La un amestec agitat de [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il] acetat de etil (52 mg) obținut în Etapa 1, THF (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,095 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și apoi neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (39 mg).

[Etapă 3] Prepararea triclорhidratului acidului [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il]acetic

La un amestec agitat de acid [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il]acetic (38 mg) obținut în Etapa 2 și acetat de etil (1 mL) a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 0,072 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, spălate cu acetat de etil, și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (41 mg).

Exemplul 20: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Etapă 1] Prepararea 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoatului de etil

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (38 mg), ditionit de sodiu (39 mg) și DMF (0,5 mL) a fost agitat la 110°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și apoi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (75 mg).

[Etapă 2] Prepararea acidului 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (75 mg) obținut în Etapa 1, THF (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,127 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și apoi neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (66 mg).

[Etapa 3] Prepararea 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoatului de sodiu

La un amestec agitat de acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic (65 mg) obținut în Etapa 2 și metanol (2 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (0,5M în metanol, 0,184 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 30 minute. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu dietil eter-hexan (1:1) și a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, spălate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (65 mg).

Exemplul 21: acid 1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil)piperidin-4-carboxilic

La un amestec agitat de 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil)piperidin-4-carboxilat de etil (131 mg), THF (2,4 mL) și apă (0,82 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,255 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și apoi neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 6M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a permite obținerea compusului din titlu (122 mg).

Exemplul 22: [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluoro-piridin-2-il)piperazin-1-il]acetat de sodiu

[Etapa 1] Prepararea [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il] acetatului de etil

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (50 mg), [4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)-piperazin-1-il]acetat de etil (33 mg), ditionit de sodiu (39 mg) și DMF (0.5 mL) a fost agitată 110°C pentru 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și apoi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (68 mg).

[Etapa 2] Prepararea acidului [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetic

La un amestec agitat de [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetat de etil (67 mg) obținut în Etapa 1, THF (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,116 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă, și apoi neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (59 mg).

[Etapa 3] Prepararea [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetatului de sodiu

La un amestec agitat de acid [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetic (59 mg) obținut în Etapa 2 și metanol (2 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (0,5M în metanol, 0,169 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 30 minute. Solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu dietil eter-hexan (1:1) și a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, diluate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (56 mg).

Exemplul 23: 5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil]-N-metil-2-[5-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina

La o soluție agitată de 1-(5-[5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitril (50 mg) în DMF (1 mL) au fost adăugate clorura de amoniu (13,2 mg) și azida de sodiu (16 mg) secvențial cu agitare sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat la 100°C pentru 3 zile. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (7,4 mg).

Exemplul 24: 8-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-2,8-diazaspiro-[4.5]decan-3-ona

Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil]-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (25 mg), 4-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)-benzaldehida (17 mg), metabisulfid de sodiu (16 mg) și acetoneitril (0,6 mL) a fost agitată la 180°C pentru 1 oră, folosind un reactor cu microunde. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (16 mg).

Exemplul 25: 1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil])(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)pirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamida

Un amestec de 6'-ciclopropil-N⁴-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina (42 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamida (30 mg), ditionit de sodiu (39 mg) și DMF (0,9 mL) a fost agitată la 110°C pentru 5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă. Solidele rezultate au fost colectate prin filtrare și spălate cu apă. Solidele au fost diluate cu dietil eter-hexan (1:1, 2 mL) și a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Substanțele insolubile au fost colectate prin filtrare, spălate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (57 mg).

Exemplul 26: acid [4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acetic

[Etapa 1] Prepararea 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]etan-1-onei

Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil]-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (300 mg), 4-[1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]benz-aldehida (228 mg), ditionit de sodiu (253 mg) și DMF (3,5 mL) a fost agitat la 100°C pentru 7 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, uscat peste sulfat de magneziu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (442 mg).

[Etapa 2] Prepararea 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-3-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]etan-1-onei și al izomerului ei 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-1-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]etan-1-ona

La o soluție agitată de 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-piperidin-1-il]etan-1-ona (430 mg) obținută în Etapa 1 în diclormetan (5 mL) au fost adăugate DIPEA (0,16 mL) și 2-(clormetoxi)etiltrimetilsilan (0,13 mL) cu agitare sub răcire cu gheață, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (484 mg).

[Etapa 3] Prepararea 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[[1-(metoxi-metil)-ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-3-{2-(trimetilsilil)-etoxi]-metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-aminei și al izomerului ei 5-[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]-N-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-1-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina

La un amestec de 2,2,2-trifluoro-1-(4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil])(metil)amino]-3-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)fenil)piperidin-1-il]etan-1-ona și al izomerului ei 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-(5-[3-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-(metil)amino]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-1-il]etan-1-ona (480 mg) obținută în Etapa 2, și carbonat de potasiu (410 mg) au fost adăugate metanol (4,5 mL) și apă (0,5 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 70°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, diluat cu apă și acetat de etil, și apoi extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și saramură, uscat peste sulfat de sodiu anhidru, și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduuul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (391 mg).

[Etapa 4] Prepararea [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-1-il] acetatului de etil

La un amestec agitat de 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridine-7-amina și al izomerului ei 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperidin-4-il)fenil]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina (70 mg) obținută în Etapa 3 și etanol (1 mL) au fost adăugate bicarbonat de sodiu (11 mg) și bromoacetat de etil (0,012 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Acidul sulfuric concentrat (0,026 mL) a fost adăugat la acesta, și amestecul de reacție a fost agitat la 80°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și apoi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (58 mg).

[Etapa 5] Prepararea acidului [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]-piperidin-1-il]acetic

La un amestec de [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-1-il] acetat de etil (55 mg) obținut în Etapa 4, etanol (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugat 4M soluție apoasă de hidroxid de sodiu (0,1 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă, și a fost adăugat acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (45 mg).

Exemplul 27: diclorhidratul acidului 2-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-fenil]piperazin-1-il]propanoic

[Etapa 1] Prepararea 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-fenil]piperazin-1-il]etan-1-inei

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul 26, Etapa 1, folosind 4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]benzaldehida în loc de 4-[1-(trifluoro-acetil)piperidin-4-il]benzaldehida.

[Etapa 2] Prepararea 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-il]etan-1-inei și al izomerului ei 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-il]etan-1-ona

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul 26, Etapa 2, folosind 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-il]-etan-1-ona obținută în Etapa 1 în loc de 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-1-il]etan-1-ona.

[Etapa 3] Prepararea 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-aminei și al izomerului ei 5-[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina

Compusul din titlu a fost obținut în Exemplul 26, Etapa 3, folosind 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-3-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]-piperazin-1-il]etan-1-ona și al izomerului ei, 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-il]etan-1-ona obținut în Etapa 2 în loc de 2,2,2-trifluoro-1-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona și al izomerului ei 2,2,2-trifluoro-1-{4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperidin-1-il}etan-1-ona.

[Etapa 4] Prepararea 2-[4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoatului de etil și al izomerului ei 2-[4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoatul de etil

La un amestec agitat de 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina și al izomerului ei 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-[4-(piperazin-1-il)fenil]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina (95 mg) obținută în Etapa 3 și NMP (1 mL) au fost adăugate carbonat de potasiu (48 mg) și 2-bromopropionat de etil (0,035 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la 100°C pentru 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei, și apoi purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (67 mg).

[Etapa 5] Prepararea 2-[4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoatului de etil

La o soluție agitată de 2-[4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-3-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoat de etil și al izomerului ei 2-[4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoat de etil (65 mg) obținut în Etapa 4 în diclormetan (0,5 mL) a fost adăugat TFA (0,5 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (47 mg).

[Etapa 6] Prepararea diclorhidratului acidului 2-[4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoic

La un amestec de 2-[4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)fenil]piperazin-1-il}propanoat de etil (40 mg) obținut în Etapa 5, etanol (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,15 mL), și amestecul de reacție a fost agitat cu încălzire la 70°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă, și a fost adăugat acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a permite obținerea solidelor. La amestecul agitat de solide și acetat de etil (1 mL) a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 0,052 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat pentru 1 oră. Precipitatele rezultate au fost colectate prin filtrare, spălate cu acetat de etil, și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (25 mg).

Exemplul 28: acid 1-(4-[5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoil)piperidin-4-carboxilic

[Etapa 1] Prepararea 4-[5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoatului de metil

Un amestec de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N⁴-metilpiridin-2,3,4-triamina (200 mg), 4-formilbenzoat (84 mg), ditionit de sodiu (211 mg) și DMF (2 mL) a fost agitată la 100°C pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (193 mg).

[Etapa 2] Prepararea acidului 4-[5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoic

La un amestec de 4-[5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoat de metil (193 mg) obținut în Etapa 1 și etanol (2,5 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 1M (1,7 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă, și a fost adăugat acid clorhidric 1M (1,7 mL). Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (182 mg).

[Etapă 3] Prepararea 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)-piperidin-4-carboxilatului de etil

La un amestec de acid 4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoic (40 mg) obținut în Etapa 2 și DMF (1 mL) au fost adăugate DIPEA (0,038 mL), HATU (34 mg) și piperidin-4-carboxilat de etil (0,014 mL), și amestecul de reacție a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (25 mg).

[Etapă 4] Prepararea acidului 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-benzoil)piperidin-4-carboxilic

Compusul din titlu (19 mg) a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul 26, Etapa 5, folosind 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperidin-4-carboxilat de etil obținut în Etapa 3 în loc de [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il] acetat de etil.

Exemplul 29: triclорhidratul acidului 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-fenil)etil)piperazin-1-il}acetic

[Etapă 1] Prepararea 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etan-1-onei

Compusul din titlu a fost obținut așa cum a fost descris în Exemplul 26, Etapa 1, folosind 1-formil-4-acetilbenzen în loc de 4-[1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il]-benzaldehida.

[Etapă 2] Prepararea {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil}-piperazin-1-il}acetatului de etil

1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etan-1-ona (50 mg) obținută în Etapa 1, 1-piperazin acetat de etil (32 mg), ortotitanat de tetraizopropil (0,055 mL), acid acetic (0,016 mL) și diclormetan (1 mL) au fost amestecate, și amestecul a fost agitat la temperatura camerei peste noapte. Triacetoxiborohidru de sodiu (39 mg) a fost adăugată la acesta, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură peste noapte. Amestecul de reacție a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu silicagel pentru a permite obținerea compusului din titlu (38 mg).

[Etapă 3] Prepararea triclорhidratului acidului {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil)piperazin-1-il}acetic

La un amestec de {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil)piperazin-1-il} acetat de etil (36 mg) obținut în Etapa 2, THF (0,5 mL) și apă (0,5 mL) a fost adăugată soluție apoasă de hidroxid de sodiu 4M (0,065 mL), și amestecul de reacție a fost agitat la 50°C pentru 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și diluat cu apă, și apoi a fost adăugat acid clorhidric 1M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare pentru a permite obținerea solidelor. La un amestec agitat de solide și acetat de etil (1 mL) a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 0,056 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat pentru 1 oră. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, spălat cu acetat de etil, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (28 mg).

Exemplul 89: diclorhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il}propanoic

[Etapă 1] Prepararea acidului 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il}propanoic

La un amestec agitat de 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il}propanoat de etil (49 mg), THF (0,45 mL), apă (0,45 mL) și etanol (0,45 mL) a fost adăugat hidroxid de litiu monohidratat (11 mg) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost neutralizat prin adăugarea de acid clorhidric 6M și diluat cu apă. Solidele rezultate au fost colectate prin filtrare, spălate cu hexan-acetat de etil (1:1) pentru a permite obținerea compusului din titlu (21 mg).

[Etapa 2] Prepararea diclorhidratului acidului 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluoro-metil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de acid 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperazin-1-il]propanoic (21 mg) obținut în Etapa 1 și acetat de etil (0.3 mL) a fost adăugat acid clorhidric (4M în acetat de etil, 0,038 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă pentru a permite obținerea compusului din titlu (23 mg).

Exemplul 109: 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Etapa 1] Prepararea acidului 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoic

La un amestec agitat de 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil (59 mg), THF (0,85 mL), metanol (0,85 mL) și apă (0,85 mL) a fost adăugat hidroxid de litiu monohidratat (14 mg) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură peste noapte. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu apă și neutralizat cu acid clorhidric 2M. Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare, diluat cu apă, și apoi uscat pentru a permite obținerea compusului din titlu (54 mg).

[Etapa 2] Prepararea 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoatului de sodiu

La un amestec agitat de acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]-2-metilpiperazin-1-il]propanoic (51 mg) obținut în Etapa 1 și metanol (1,5 mL) a fost adăugat metoxid de sodiu (0,5M în metanol, 0,15 mL) cu agitare la temperatura camerei, și amestecul de reacție a fost agitat la aceeași temperatură pentru 10 minute. Amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. La reziduu a fost adăugat dietil eter-hexan (1:1), și amestecul a fost agitat la temperatura camerei pentru 2 ore. Solventul a fost îndepărtat. Substanțele insolubile au fost spălate cu dietil eter-hexan (1:1), și apoi uscate pentru a permite obținerea compusului din titlu (52 mg).

Compușii din Exemplele de referință și Exemple sunt furnizate în continuare în Tabelele de la 1 la 109. În tabele, PREx înseamnă Exemplul referință Nr. unde compusul a fost preparat conform metodei așa cum a fost descrisă în Exemplul referință menționat folosind o materie primă corespunzătoare. De exemplu, Compusul din următorul Exemplul referință cu indicația PREx Nr. ca 1 a fost preparat folosind metoda așa cum a fost descrisă în Exemplul referință 1. De asemenea, în tabele, PEx înseamnă Exemplul Nr. unde compusul a fost preparat conform metodei așa cum a fost descrisă în Exemplul menționat folosind o materie primă corespunzătoare. De exemplu, Compusul din următorul Exemplul cu indicația PEx Nr. ca 1 a fost preparat folosind metoda așa cum a fost descrisă în Exemplul 1. Mai mult, în tabele Numele Chimice se referă la numele din Exemplul referință (REx) sau Exemplul (Ex). În plus, date înseamnă datele analizei instrumentale, ca datele spectrometriei de masă (valori m/z), datele ¹H RMN (δ (ppm) ale picurilor), și datele analizei elementale (compoziția (%) de C, H și N).

[Tabelul 1]

REx	PREx	Denumire chimică	Date
1	1	Clorhidrat de N-{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-etan-amina	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.14 (brs, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 4H), 1.20 (t, 3H)
2	2	Clorhidrat de 1-{1-[(2-Metoxi-etoxi)-metil]ciclopentil}-N-metilmetan-amina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.65-3.63 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H), 2.70 (t, 3H), 1.77-1.57 (m, 8H)
3	3	Clorhidrat de 1-[1-(Butoxi-metil)-ciclopentil]-N-metil-metanamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.52-3.49 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.75 (brs, 3H), 1.81-1.28 (m, 12H), 0.96-0.88 (m, 3H)

REx	PREx	Denumire chimică	Date
4	4	Clorhidrat de 1-[1-(Etoxi-metil)-ciclopentil]-N-metilmetanamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.58 (dd, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 3H), 1.76-1.58 (m, 8H), 1.21 (t, 3H)
5	5	Clorhidrat de 1-[1-(metoxi-metil)ciclopentil]-N-metil-metanamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H)

[Tabelul 2]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
6	6	4-Cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina	MS (ESI+) m/z: 291.0 (M+H)+
7	7	4-Cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina	MS (ESI+) m/z: 235.9 (M+H)+
8	8	6-Cloro-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-3-nitro-piridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 303.6 (M+H)+
9	9	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil) [2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.4 (M+H)+
10	10	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil) [2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 468.4 (M+H)+
11	11	6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(2-metoxi-etoxi)metil]ciclopentil}metil)-N ⁹ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 471.7 (M+H)+

[Tabelul 3]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
12	12	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil) [2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 440.2 (M+H)+
13	13	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.3 (M+H)+
14	14	[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 277.1 (M+H)+
15	15	3-[(3R)-4-(4-formilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 305.1 (M+H)+
16	16	{4-[(4-formilfenil)metil]piperazin-1-il}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 291.1 (M+H)+
17	17	{1-[(4-formilfenil)metil]piperidin-4-il}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 276.1 (M+H)+
18	18	3-[4-(5-formilpiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]-propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 307.1 (M+H)+
19	19	4-[6-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilat de tert-butil	MS (ESI+) m/z: 351.6 (M+H)+

[Tabelul 4]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
20	20	[4-(6-formilpiridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetat de etil	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 10.08 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.70 (dt, 2H), 2.29 (dt, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.30 (t, 2H)

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
21	21	4-[6-(1,3-dioxolan-2-il)-piridin-3-il]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilat de tert-butil	MS (ESI+) m/z: 353.3 (M+H)+
22	22	3-[4-fluoro-4-(6-formil-piridin-3-il)piperidin-1-il]-propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 309.1 (M+H)+
23	23	3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 307.1 (M+H)+
24	24	[4-(4-formilfenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 292.1 (M+H)+

[Tabelul 5]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
25	25	[4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 292.3 (M+H)+
26	26	3-[4-(4-formilfenoxi)piperidin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 306.2 (M+H)+
27	27	[4-(3-cloro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 326.1 (M+H)+
28	28	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-formilfenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 332.2 (M+H)+
29	29	{[(1R,3r,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 320.1 (M+H)+
30	30	{[(1R,3s,5S)-8-(5-formilpirazin-2-il)-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 320.6 (M+H)+
31	31	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]-propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 321.6 (M+H)+

[Tabelul 6]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
32	32	3-[4-(6-formilpiridin-3-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 292.5 (M+H)+
33	33	3-[(3R)-4-(5-formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 306.3 (M+H)+
34	34	1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 264.2 (M+H)+
35	35	2,2-difloro-3-{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 343.6 (M+H)+
36	36	N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 311.2 (M+H)+
37	37	N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-N-metilglicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 325.6 (M+H)+
38	38	3-[4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 310.1 (M+H)+

[Tabelul 7]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
32	32	3-[4-(6-formilpiridin-3-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 292.5 (M+H)+
33	33	3-[(3R)-4-(5-formilpiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 306.3 (M+H)+
34	34	1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 264.2 (M+H)+
35	35	2,2-difloro-3-{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 343.6 (M+H)+
36	36	N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 311.2 (M+H)+
37	37	N-[(3S,4R)-3-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]-N-metilglicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 325.6 (M+H)+
38	38	3-[4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il]-propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 310.1 (M+H)+

[Tabelul 8]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
45	45	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 708.0 (M+H)+
46	46	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 724.4 (M+H)+
47	47	3-[4-(5-{5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 700.4 (M+H)+
48	48	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 736.6 (M+H)+

[Tabelul 9]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
49	49	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 750.8 (M+H)+
50	50	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)-piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 780.5 (M+H)+
51	51	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 683.7 (M+H)+
52	52	[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 740.2 (M+H)+

[Tabelul 10]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
53	53	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
54	54	3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 701.3 (M+H)+
55	55	3-[4-(5-15-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 712.5 (M+H)+
56	56	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 751.0 (M+H)+

[Tabelul 11]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
57	57	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]-octan-3-il]oxi}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 754.0 (M+H)+
58	58	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 751.0 (M+H)+
59	59	[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-fenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 684.6 (M+H)+
60	60	1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 642.8 (M+H)+

[Tabelul 12]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
61	61	1-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carbonitril	MS (ESI+) m/z: 609.9 (M+H)+
62	5	Clorhidrat de 1-[1-(metoximetil)ciclohexil]-N-metil-metanamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 9.16(brs, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 10H)
63	8	6-Cloro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 315.5 (M+H)+
64	8	6-Cloro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 329.1 (M+H)+
65	8	6-Cloro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 343.5 (M+H)+
66	8	6-Cloro-N ⁴ -{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 343.2 (M+H)+

[Tabelul 13]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
67	8	6-Cloro-N ⁴ -etil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 343.6 (M+H)+
68	8	6-Cloro-N ⁴ -{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -etil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 357.2 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
69	8	6-Cloro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 315.4 (M+H)+
70	9	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁹ -metil-3-nitro-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 425.6 (M+H)+
71	9	6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 443.6 (M+H)+
72	9	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 431.7 (M+H)+
73	9	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 443.1 (M+H)+

[Tabelul 14]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
74	9	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 457.7 (M+H)+
75	9	6-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 507.7 (M+H)+
76	9	6-[3-Etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 483.8 (M+H)+
77	9	6-[4-Ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 479.3 (M+H)+
78	9	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 426.4 (M+H)+
79	9	2'-Fluoro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 444.6 (M+H)+

[Tabelul 15]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
80	9	2'-Fluoro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 458.2 (M+H)+
81	9	6-Amino-4-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)-amino]-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-6'-carbonitril	MS (ESI+) m/z: 465.3 (M+H)+
82	9	6'-Etoxi-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 458.6 (M+H)+
83	9	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 470.2 (M+H)+
84	9	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 484.1 (M+H)+
85	9	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 498.7 (M+H)+
86	9	2'-Etoxi-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 458.7 (M+H)+

[Tabelul 16]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
87	9	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 470.2 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
88	9	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 484.7 (M+H)+
89	9	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 498.7 (M+H)+
90	9	6'-Ciclopropil-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+
91	9	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS(ESI+)m/z: 466.7 (M+H)+
92	9	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 480.6 (M+H)+

[Tabelul 17]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
93	9	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.3 (M+H)+
94	9	6'-Ciclopropil-N ⁴ -etil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.4 (M+H)+
95	9	5'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.17 (brs, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.03-1.82 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H)
96	9	5'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁹ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 480.2 (M+H)+

[Tabelul 18]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
97	9	5'-ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 494.2 (M+H)+
98	9	N ⁹ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5',6'-bis(trifluorometil) [2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 508.2 (M+H)+
99	9	2'-Ciclopropil-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+
100	9	2'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil) [2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 466.7 (M+H)+
101	9	2'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil) [2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 480.6 (M+H)+
102	9	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-6-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z: 455.6 (M+H)+
103	9	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-propil-5'-(trifluorometil) [2,3'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 468.7 (M+H)+

[Tabelul 19]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
104	9	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z: 470.6 (M+H)+
105	12	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 395.7 (M+H)+
106	11	6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 401.7 (M+H)+
107	13	6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 413.6 (M+H)+
108	11	6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 427.3 (M+H)+
109	11	6-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 441.4 (M+H)+
110	11	N ⁹ -{[1-(Etoximetil)ciclopentil]metil}-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 441.7 (M+H)+

[Tabelul 20]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
111	11	N ⁴ -{[1-(Butoximetil)ciclopentil]metil}-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 469.5 (M+H)+
112	12	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 401.2 (M+H)+
113	12	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 413.7 (M+H)+
114	12	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 427.7 (M+H)+
115	12	6-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 477.7 (M+H)+
116	12	6-[3-Etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 453.3 (M+H)+
117	12	6-[4-Ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -{[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 449.7 (M+H)+

[Tabelul 21]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
118	12	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 396.6 (M+H)+
119	12	2'-Fluoro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 414.2 (M+H)+
120	12	2'-Fluoro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 428.2 (M+H)+
121	12	5,6-Diamino-4-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]-(metil)-amino]-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-6'-carbonitril	MS (ESI+) m/z: 435.3 (M+H)+
122	13	6'-Etoxi-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 428.7 (M+H)+
123	13	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 440.6 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
124	13	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 454.7 (M+H)+

[Tabelul 22]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
125	12	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)δ: 8.74 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 4.23 (brs, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.46-1.24 (m, 13H)
126	13	2'-Etoxi-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 428.4 (M+H)+
127	13	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 454.4 (M+H)+
128	12	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 468.7 (M+H)+

[Tabelul 23]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
129	12	6'-Ciclopropil-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 424.3 (M+H)+
130	12	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 436.3 (M+H)+
131	13	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 450.6 (M+H)+
132	13	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.5 (M+H)+
133	12	6'-Ciclopropil-N ⁴ -etil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.7 (M+H)+
134	10	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -etil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 478.6 (M+H)+
135	12	5'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 436.6 (M+H)+

[Tabelul 24]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
136	12	5'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 450.3 (M+H)+
137	12	5'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.3 (M+H)+
138	12	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5',6'-bis-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 478.2 (M+H)+
139	12	2'-Ciclopropil-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 424.7 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
140	12	2'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 436.7 (M+H)+
141	13	2'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 450.6 (M+H)+
142	10	2'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 464.8 (M+H)+

[Tabelul 25]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
143	13	N ⁹ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-6-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-N ⁴ -metilpiridin-2,3,4-triamina	MS (ESI+) m/z: 425.6 (M+H)+
144	13	N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-6'-propil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 438.7 (M+H)+
145	13	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridin]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z: 440.6 (M+H)+
146	14	3-[4-(4-formilfenil)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 291.1 (M+H)+
147	40	8-(4-formilfenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]deca-2-en-3-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 317.1 (M+H)+
148	34	4-(3-Oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)benzaldehida	MS (ESI+) m/z: 259.1 (M+H)+
149	40	N-[1-(4-formilfenil)piperidin-4-il]-N-metilglicinat de metil	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+

[Tabelul 26]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
150	40	N-[1-(4-formilfenil)piperidin-4-il]glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 291.6 (M+H)+
151	40	{[1-(4-formilfenil)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 278.2 (M+H)+
152	40	1-(3-fluoro-4-formilfenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 280.6 (M+H)+
153	40	1-(4-formil-3-metilfenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 276.5 (M+H)+
154	27	[4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 310.2 (M+H)+
155	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 280.1 (M+H)+
156	41	3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-(metoximetil)-piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 337.2 (M+H)+
157	40	[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 279.3 (M+H)+
158	40	4-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 282.1 (M+H)+
159	40	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il]propanoat de metil	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
160	40	[4-(5-formilpirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+

[Tabelul 27]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
161	41	3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 307.6 (M+H)+
162	42	1-(5-Formilpirazin-2-il)piperidin-4-carbonitril	MS (ESI+) m/z: 217.4 (M+H)+
163	40	4-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoat de metil	MS (ESI+) m/z: 293.2 (M+H)+
164	40	N-[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+
165	23	3-[(3S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 307.6 (M+H)+
166	41	N-{2-[4-(5-Formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]etil}metansulfonamidă	MS (ESI+) m/z: 314.6 (M+H)+
167	41	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 307.2 (M+H)+
168	42	3-[4-(5-Formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propannitril	MS (ESI+) m/z: 246.5 (M+H)+
169	23	[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 293.1 (M+H)+
170	31	3-[(2R,6S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 321.7 (M+H)+

[Tabelul 28]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
171	41	3-[(2R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 307.8 (M+H)+
172	41	[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-sulfonil]acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 329.1 (M+H)+
173	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 322.1 (M+H)+
174	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}-acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 308.6 (M+H)+
175	41	{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]sulfanil} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 310.2 (M+H)+
176	34	1-(5-Formilpirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamidă	MS (ESI+) m/z: 313.1 (M+H)+
177	32	[4-(6-formilpiridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 292.6 (M+H)+
178	38	3-[(3R)-4-(3-fluoro-5-formilpiridin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]propanoate de etil	MS (ESI+) m/z: 324.6 (M+H)+
179	41	1-(5-formilpirazin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-carboxilat de metil	MS (ESI+) m/z: 266.4 (M+H)+

[Tabelul 29]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
180	49	4-hidroxi-1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de metil	MS (ESI+) m/z: 640.9 (M+H)+
181	181	8-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 691.4 (M+H)+
182	45	1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 668.7 (M+H)+
183	46	8-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-5-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 692.4 (M+H)+

[Tabelul 30]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
184	181	1-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-pirolidin-3-carboxilat de metil	MS (ESI+) m/z: 608.3 (M+H)+
185	45	{4-[(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)metil]piperazin-1-il}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H)+
186	181	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 685.3 (M+H)+
187	181	[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+

[Tabelul 31]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
188	181	4-fluoro-1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 674.8 (M+H)+
189	45	[4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 670.3 (M+H)+
190	181	N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-fenil)piperidin-4-il]-N-metilglicinat de metil	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
191	181	[4-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-5-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-piperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 652.8 (M+H)+

[Tabelul 32]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
192	46	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 883.9 (M+H)+
193	45	[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil-amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 684.3 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
194	181	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il]propanoat de metil	MS (ESI+) m/z: 685.8 (M+H)+
195	181	3-[4-(5-{5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 686.3 (M+H)+

[Tabelul 33]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
196	181	[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
197	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
198	181	4-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoat de metil	MS (ESI+) m/z: 685.6 (M+H)+
199	181	N-[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
200	181	{[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 670.9 (M+H)+

[Tabelul 34]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
201	181	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
202	181	N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
203	181	[4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-piridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 684.5 (M+H)+
204	181	[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 673.9 (M+H)+
205	181	[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+

[Tabelul 35]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
206	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
207	45	3-[4-(5-{7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 713.5 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
208	45	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(1-{(2-metoxi-etoxi)metil]ciclopentil}metil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 743.5 (M+H)+
209	181	{[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 709.4 (M+H)+

[Tabelul 36]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
210	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
211	49	1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 693.9 (M+H)+
212	181	1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 665.9 (M+H)+
213	181	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 692.0 (M+H)+

[Tabelul 37]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
214	181	1-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(metoxi-metil)-ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 719.9 (M+H)+
215	43	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 696.0 (M+H)+
216	43	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
217	43	1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 692.0 (M+H)+
218	46	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+

[Tabelul 38]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
219	43	1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 679.9 (M+H)+
220	43	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 698.0 (M+H)+
221	43	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
222	43	1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
223	43	1-(5-{5-[3-etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 696.9 (M+H)+

[Tabelul 39]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
224	46	1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 713.9 (M+H)+
225	43	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 711.9 (M+H)+
226	43	1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
227	43	1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+

[Tabelul 40]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
228	43	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 693.8 (M+H)+
229	43	1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
230	43	1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 711.9 (M+H)+
231	43	1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 705.9 (M+H)+

[Tabelul 41]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
232	45	1-(4-{7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 709.6 (M+H)+
233	45	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](etil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 721.8 (M+H)+
234	46	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 699.8 (M+H)+
235	46	1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 695.8 (M+H)+

[Tabelul 42]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
236	50	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]-propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 780.8 (M+H)+
237	49	1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-5-[6-propil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 681.9 (M+H)+
238	45	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
239	45	3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+

[Tabelul 43]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
240	49	3-[4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 699.4 (M+H)+
241	181	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 696.9 (M+H)+
242	181	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
243	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

[Tabelul 44]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
244	181	{[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 683.9 (M+H)+
245	45	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 713.4 (M+H)+
246	49	3-[4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+
247	49	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+

[Tabelul 45]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
248	46	3-[4-(4-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 697.4 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
249	49	3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 700.9 (M+H)+
250	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
251	181	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+

[Tabelul 46]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
252	181	3-[4-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 721.0 (M+H)+
253	181	3-[4-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 749.0 (M+H)+
254	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
255	181	3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+

[Tabelul 47]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
256	181	[1-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 737.9 (M+H)+
257	46	3-[4-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
258	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 688.0 (M+H)+
259	46	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+

[Tabelul 48]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
260	46	{[1-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il}piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 686.9 (M+H)+
261	181	3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+
262	48	2,2-difuloro-3-{[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 735.9 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
263	181	N-[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il]-glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+

[Tabelul 49]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
264	43	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
265	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 726.4 (M+H)+
266	46	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 687.9 (M+H)+
267	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 713.9 (M+H)+

[Tabelul 50]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
268	43	N-[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il]-N-metil-glicinat de etil	MS (ESI+) m/z: 755.0 (M+H)+
269	45	3-[4-(5-(7-[[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 742.0 (M+H)+
270	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 729.0 (M+H)+
271	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 778.0 (M+H)+

[Tabelul 51]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
272	43	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+
273	43	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
274	46	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 687.9 (M+H)+
275	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 710.0 (M+H)+

[Tabelul 52]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
276	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
277	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
278	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
279	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

[Tabelul 53]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
280	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
281	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
282	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 715.0 (M+H)+
283	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+

[Tabelul 54]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
284	46	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
285	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
286	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 739.7 (M+H)+
287	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]-oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 749.4 (M+H)+

[Tabelul 55]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
288	45	[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-sulfonil]acetat de metil	MS (ESI+) m/z: 758.4 (M+H)+
289	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 701.0 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
290	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 674.0 (M+H)+
291	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+

[Tabelul 56]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
292	46	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
293	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
294	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 755.1 (M+H)+
295	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 752.0 (M+H)+

[Tabelul 57]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
296	45	1-(4-{5-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 676.4 (M+H)+
297	46	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
298	46	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
299	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 738.0 (M+H)+

[Tabelul 58]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
3.00	43	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 738.0 (M+H)+
301	43	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 764.0 (M+H)+
302	43	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi} acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 728.0 (M+H)+
303	43	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 706.0 (M+H)+

[Tabelul 59]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
304	45	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
305	45	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 741.0 (M+H)+
306	43	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 737.0 (M+H)+
307	46	1-(5-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 692.9 (M+H)+

[Tabelul 60]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
308	46	1-(4-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 690.9 (M+H)+
309	43	{[1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 723.9 (M+H)+
310	43	3-[(3R)-4-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
311	43	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 763.9 (M+H)+

[Tabelul 61]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
312	43	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+
313	49	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 735.9 (M+H)+
314	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 736.3 (M+H)+
315	46	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b] piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 740.9 (M+H)+

[Tabelul 62]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
316	43	3-[4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 754.9 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
317	43	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]-propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 764.9 (M+H)+
318	43	[[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 765.9 (M+H)+
319	43	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-(etil{1-(metoximetil)ciclopentil]metil}amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 750.9 (M+H)+

[Tabelul 63]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
320	43	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 753.5 (M+H)+
321	43	1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piperidin-4-carboxilat de etil	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
322	43	[[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperidin-4-il]sulfanil}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 739.8 (M+H)+
323	43	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperidin-4-il]sulfanil}acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 729.8 (M+H)+

[Tabelul 64]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
324	43	[4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 711.8 (M+H)+
325	43	[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 721.8 (M+H)+
326	43	3-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-fenoxi)piperidin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 698.6 (M+H)+
327	43	[4-(3-cloro-4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]acetat de etil	MS (ESI+) m/z: 755.5 (M+H)+

[Tabelul 65]

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
328	43	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)piperidin-1-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 735.5 (M+H)+
329	43	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]propanoat de etil	MS (ESI+) m/z: 761.5 (M+H)+
330	61	[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il]piperazin-1-il]acetanitril	MS (ESI+) m/z: 624.9 (M+H)+

REx	PREx	Denumirea chimică	Date
331	61	3-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il}piperazin-1-il]propanitril	MS (ESI+) m/z: 638.9 (M+H)+

[Tabelul 66]

Ex	PEx	Denumirea chimică
1	1	acid 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
2	2	acid 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclo-pentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
3	3	acid 1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclo-pentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
4	4	acid {[1-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic
5	5	acid 3-[4-(5-{5-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclo-pentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
6	6	acid 3-[4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
7	7	acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic

[Tabelul 67]

Ex	PEx	Denumirea chimică
8	8	acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoic
9	9	acid 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclo-pentil]metil} amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
10	10	acid [4-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]acetic
11	11	diclorhidratul acidului 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
12	12	triclорhidratul acidului 3-[4-Fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]propanoic
13	13	diclorhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

[Tabelul 68]

Ex	PEx	Denumirea chimică
14	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

Ex	PEX	Denumirea chimică
15	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicio[3.2.1]octan-3-il]oxi} acetat de sodiu
16	16	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
17	17	[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetat de sodiu
18	18	acid 1-(4-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
19	19	triclорhidratul acidului [4-(6-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-4-hidroxi]piperidin-1-il]acetic

[Tabelul 69]

Ex	PEX	Denumirea chimică
20	20	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat
21	21	acid 1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
22	22	[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetat de sodiu
23	23	5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-{5-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]pirazin-2-il}-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina
24	24	8-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona
25	25	1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-N-(metansulfonil)piperidin-4-carboxamidă
26	26	acid [4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]acetic

[Tabelul 70]

Ex	PEX	Denumirea chimică
27	27	diclorhidratul acidului 2-[4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic
28	28	acid 1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperidin-4-carboxilic
29	29	triclорhidratul acidului {4-[1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)etil]piperazin-1-il}acetic
30	9	acid 4-Hidroxi-1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
31	7	acid 8-(4-{7-[[1-(Metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-5-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxilic

Ex	PEX	Denumirea chimică
32	4	acid 1-(5-{7-[[1-(Metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
33	7	acid 8-(4-{7-[[1-(Metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-5-[5-(trifluoro-metil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-1-oxa-2,8-diazaspiro-[4.5]dec-2-en-3-carboxilic

[Tabelul 71]

Ex	PEX	Denumirea chimică
34	1	acid 1-(4-{7-[[1-(Metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-5-[3-(trifluoro-metil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)pirolidin-3-carboxilic
35	9	acid {4-[(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)metil]piperazin-1-il}acetic
36	10	acid 3-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
37	10	acid [4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]acetic
38	10	acid 4-Fluoro-1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
39	9	acid [4-(6-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperazin-1-il]acetic
40	10	N-[1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]-N-metilglicină

[Tabelul 72]

Ex	PEX	Denumirea chimică
41	8	acid [4-(4-{7-[[1-(Metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-5-[5-(trifluoro-metil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]acetic
42	1	acid 1-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
43	21	[acid 4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il] acetic
44	7	acid 3-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il]propanoic
45	7	acid 3-[4-(5-{5-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
46	10	acid [4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic
47	10	acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic

[Tabelul 73]

Ex	PEX	Denumirea chimică
48	10	acid 4-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il] butanoic
49	10	N-[1-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il] glicină

Ex	PEX	Denumirea chimică
50	10	acid {[1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il}oxi}acetic
51	10	acid {[1-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il}oxi}acetic
52	10	N-[1-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]glicină
53	10	acid [4-(6-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic
54	10	acid [4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic

[Tabelul 74]

Ex	PEX	Denumirea chimică
55	10	acid [4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic
56	10	acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic
57	9	acid 3-[4-(5-{7-[[1-(Etoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
58	9	acid 3-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(1-(2-metoxietoxi)metil]-ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
59	10	acid {[1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il}oxi}acetic
60	10	acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic
61	1	acid 1-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilic

[Tabelul 75]

Ex	PEX	Denumirea chimică
62	10	acid 1-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
63	10	acid 1-(4-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
64	10	acid 1-(4-{5-[5,6-Bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
65	1	acid 1-(4-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
66	1	acid 1-(4-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
67	1	acid 1-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}](metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic

Ex	PEX	Denumirea chimică
68	4	acid 1-(4-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)-piperidin-4-carboxilic

[Tabelul 76]

Ex	PEX	Denumirea chimică
69	1	acid 1-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
70	1	acid 1-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
71	1	acid 1-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
72	1	acid 1-(5-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
73	1	acid 1-(5-{5-[3-Etoxi-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
74	4	acid 1-(4-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilic
75	1	acid 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic

[Tabelul 77]

Ex	PEX	Denumirea chimică
76	1	acid 1-(4-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
77	1	acid 1-(5-{5-[5-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
78	1	acid 1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
79	1	acid 1-(5-{5-[5-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
80	1	acid 1-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
81	10	acid 1-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
82	7	acid 1-(4-{7-[[1-(Etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic

[Tabelul 78]

Ex	PEX	Denumirea chimică
83	7	acid 1-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil]}(etil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
84	4	acid 1-(4-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilic

Ex	PEX	Denumirea chimică
85	10	acid 1-(4-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-4-carboxilic
86	8	acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoic
87	1	acid 1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[6-propil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic
88	11	triclорhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
89	89	diclorhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

[Tabelul 79]

Ex	PEX	Denumirea chimică
90	89	triclорhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic
91	15	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
92	17	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
93	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
94	17	{[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
95	14	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
96	14	3-[4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 80]

Ex	PEX	Denumirea chimică
97	14	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
98	89	diclorhidratul acidului 3-[4-(4-{5-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic
99	15	3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu

Ex	PEx	Denumirea chimică
100	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
101	17	3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoat de sodiu
102	17	3-[4-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
103	17	3-[4-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 81]

Ex	PEx	Denumirea chimică
104	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
105	17	3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
106	17	[1-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
107	15	3-[4-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]-propanoat de sodiu
108	15	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metil-piperazin-1-il]propanoat de sodiu
109	109	3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metil-piperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 82]

Ex	PEx	Denumirea chimică
110	15	{[1-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
111	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
112	17	2,2-difloro-3-{[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoat de sodiu
113	17	{[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il]amino}acetat de sodiu
114	15	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoat de sodiu

Ex	PEX	Denumirea chimică
115	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 83]

Ex	PEX	Denumirea chimică
116	15	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}-acetat de sodiu
117	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
118	17	{[(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il](metil)amino}-acetat de sodiu
119	109	3-[4-(5-{7-[[1-(butoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
120	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
121	17	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 84]

Ex	PEX	Denumirea chimică
122	17	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}-acetat de sodiu
123	15	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
124	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
125	17	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}-acetat de sodiu
126	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
127	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 85]

Ex	PEX	Denumirea chimică
128	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

Ex	PEX	Denumirea chimică
129	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
130	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
131	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
132	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
133	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 86]

Ex	PEX	Denumirea chimică
134	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu
135	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
136	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi} acetat de sodiu
137	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi} acetat de sodiu
138	109	[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-sulfonil]acetat de sodiu
139	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu

[Tabelul 87]

Ex	PEX	Denumirea chimică
140	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetil-propil)-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]acetat de sodiu
141	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]acetat de sodiu
142	15	[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]acetat de sodiu

Ex	PEX	Denumirea chimică
143	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
144	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
145	15	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu

[Tabelul 88]

Ex	PEX	Denumirea chimică
146	109	1-(4-{5-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de sodiu
147	15	3-[(2R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
148	15	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]acetat de sodiu
149	15	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
150	15	1[1-(5-15-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metil-piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
151	15	{[(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetat de sodiu

[Tabelul 89]

Ex	PEX	Denumirea chimică
152	15	{[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metil-piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
153	15	1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de sodiu
154	14	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
155	14	3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoate de sodiu
156	15	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
157	15	1-(5-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilat de sodiu

[Tabelul 90]

Ex	PEx	Denumirea chimică
158	15	1-(4-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de sodiu
159	15	{[1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
160	15	3-[(3R)-4-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
161	15	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetat de sodiu
162	15	3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
163	109	3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 91]

Ex	PEx	Denumirea chimică
164	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu
165	15	[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu
166	15	3-[4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
167	15	3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
168	15	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetat de sodiu
169	17	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-(etil{1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 92]

Ex	PEx	Denumirea chimică
170	17	{[(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetat de sodiu
171	10	acid 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperidin-4-carboxilic

Ex	PEX	Denumirea chimică
172	17	{[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il}sulfanil}acetat de sodiu
173	17	{[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il}sulfanil}acetat de sodiu
174	17	[4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il}acetat de sodiu
175	17	[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il}acetat de sodiu
176	17	3-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 93]

Ex	PEX	Denumirea chimică
177	17	[4-(3-cloro-4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[1-(metoximetil)ciclopentil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)-piperidin-1-il]acetat de sodiu
178	17	3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]propanoat de sodiu
179	17	3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[1-(metoximetil)ciclopentil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]propanoat de sodiu
180	18	acid [4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[1-(metoximetil)ciclo-butyl]-metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]acetic
181	18	acid 1-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
182	18	acid 1-(4-{5-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-7-[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
183	18	acid 1-(4-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[1-(metoximetil)ciclopentil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic

[Tabelul 94]

Ex	PEX	Denumirea chimică
184	18	acid 1-(4-{5-[2-Ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
185	18	acid 1-(4-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic
186	19	diclorhidratul acidului {1-[(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[1-(metoximetil)ciclobutil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)metil]piperidin-4-il}acetic
187	19	triclорhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[1-(metoximetil)ciclobutil]metil})(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]propanoic
188	19	triclорhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

Ex	PEX	Denumirea chimică
189	19	trichlorhidratul acidului 3-[4-(6-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperazin-1-il]propanoic
190	19	trichlorhidratul acidului 3-[4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic

[Tabelul 95]

Ex	PEX	Denumirea chimică
191	19	diclorhidratul acidului 3-[4-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic
192	19	diclorhidratul acidului 3-[4-(4-{5-[6-Etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic
193	19	diclorhidratul acidului 3-[4-(4-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic
194	20	3-[4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
195	20	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-piperazin-1-il]propanoat de sodiu
196	20	3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
197	20	3-[(3S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu

[Tabelul 96]

Ex	PEX	Denumirea chimică
198	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu
199	20	[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu
200	20	[(3R)-4-(5-[15-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu
201	20	3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoat de sodiu
202	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu

Ex	PEX	Denumirea chimică
203	20	[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetat de sodiu

[Tabelul 97]

Ex	PEX	Denumirea chimică
204	20	1-(4-{5-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de sodiu
205	20	1-(4-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilat de sodiu
206	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
207	20	3-[(3R)-4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
208	20	3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoro-piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoat de sodiu
209	23	5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-(5-{4-[(1H-tetrazol-5-il)metil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-amina

[Tabelul 98]

Ex	PEX	Denumirea chimică
210	23	5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N-metil-2-(5-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)-1H-imidazo-[4,5-b]piridin-7-amina
211	24	N-{2-[4-(5-{5-[6-Ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]etil}metansulfonamidă
212	26	acid 3-[4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]-propanoic
213	28	acid [4-(4-{5-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}benzoil)piperazin-1-il]-acetic

[Tabelul 99]

Ex	Date
1	MS (ESI+) m/z: 643.9 (M+H)+
2	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
3	MS (ESI+) m/z: 679.4 (M+H)+
4	MS (ESI+) m/z: 695.9 (M+H)+
5	MS (ESI+) m/z: 698.5 (M+H)+
6	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
7	MS (ESI+) m/z: 722.8 (M+H)+
8	MS (ESI+) m/z: 752.8 (M+H)+
9	MS (ESI+) m/z: 655.7 (M+H)+

Ex	Date
10	MS (ESI+) m/z: 712.1 (M+H)+
11	MS (ESI+) m/z: 655.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{32}H_{39}C_{12}F_3N_8O_4 + 0.8H_2O$
	Calculat (%) C: 51.80 H: 5.52 N: 15.10
	Găsit(%) C: 51.83 H: 5.50 N: 14.90
12	MS (ESI+) m/z: 673.3 (M+H)+
13	MS (ESI+) m/z: 684.4 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{33}H_{42}Cl_2F_3N_9O_4 + 2.1H_2O$
	Calculat (%) C: 49.90 H: 5.86 N: 15.87
	Găsit(%) C: 49.79 H: 6.06 N: 15.49
14	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3 + 3H_2O$
	Calculat (%) C: 55.70 H: 6.44 N: 15.80
	Găsit(%) C: 55.92 H: 6.82 N: 15.53
15	MS (ESI+) m/z: 726.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{36}H_{42}F_3N_8NaO_5 + 4H_2O$
	Calculat (%) C: 52.81 H: 6.16 N: 13.69
	Găsit(%) C: 52.93 H: 5.76 N: 13.70
16	MS (ESI+) m/z: 723.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3 + 3H_2O$
	Calculat (%) C: 55.70 H: 6.44 N: 15.80
	Găsit(%) C: 55.33 H: 6.29 N: 15.65

[Tabelul 100]

Ex	Date
17	MS (ESI+) m/z: 656.7 (M+H)+
18	MS (ESI+) m/z: 653.9 (M+H)+
19	MS (ESI+) m/z: 657.3 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{33}H_{36}F_4N_6O_4 \cdot 3HCl + 1.2H_2O$
	Calculat (%) C: 50.32 H: 5.30 N: 10.67
	Găsit(%) C: 50.37 H: 5.49 N: 10.56
20	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 3.9H_2O$
	Calculat (%) C: 54.05 H: 6.40 N: 15.76
	Găsit(%) C: 53.95 H: 6.15 N: 15.54
21	MS (ESI+) m/z: 614.8 (M+H)+
22	MS (ESI+) m/z: 698.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{35}H_{39}F_4N_8NaO_3 + 3.8H_2O$
	Calculat (%) C: 53.40 H: 5.97 N: 14.24

Ex	Date
	Găsit(%) C: 53.14 H: 5.66 N: 14.09
23	MS (ESI+) m/z: 652.7 (M+H)+
24	MS (ESI+) m/z: 651.3 (M+H)+
25	MS (ESI+) m/z: 756.7 (M+H)+
26	MS (ESI+) m/z: 640.3 (M+H)+
27	MS (ESI+) m/z: 655.3 (M+H)+
28	MS (ESI+) m/z: 654.7 (M+H)+
29	MS (ESI+) m/z: 669.4 (M+H)+
30	MS (ESI+) m/z: 626.3 (M+H)+
31	MS (ESI+) m/z: 663.3 (M+H)+
32	MS (ESI+) m/z: 640.8 (M+H)+
33	MS (ESI+) m/z: 664.8 (M+H)+
34	MS (ESI+) m/z: 594.5 (M+H)+
35	MS (ESI+) m/z: 655.3 (M+H)+
36	MS (ESI+) m/z: 657.3 (M+H)+
37	MS (ESI+) m/z: 643.8 (M+H)+
38	MS (ESI+) m/z: 646.7 (M+H)+

[Tabelul 101]

Ex	Date
39	MS (ESI+) m/z: 642.8 (M+H)+
40	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
41	MS (ESI+) m/z: 624.8 (M+H)+
42	MS (ESI+) m/z: 655.8 (M+H)+
43	MS (ESI+) m/z: 656.3 (M+H)+
44	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+
45	MS (ESI+) m/z: 684.8 (M+H)+
46	MS (ESI+) m/z: 657.9 (M+H)+
47	MS (ESI+) m/z: 671.6 (M+H)+
48	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
49	MS (ESI+) m/z: 657.8 (M+H)+
50	MS (ESI+) m/z: 656.4 (M+H)+
51	MS (ESI+) m/z: 685.3 (M+H)+
52	MS (ESI+) m/z: 655.4 (M+H)+
53	MS (ESI+) m/z: 656.9 (M+H)+
54	MS (ESI+) m/z: 645.9 (M+H)+
55	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
56	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+
57	MS (ESI+) m/z: 685.4 (M+H)+

Ex	Date
58	MS (ESI+) m/z: 715.5 (M+H)+
59	MS (ESI+) m/z: 695.4 (M+H)+
60	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
61	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
62	MS (ESI+) m/z: 637.9 (M+H)+
63	MS (ESI+) m/z: 663.9 (M+H)+
64	MS (ESI+) m/z: 691.9 (M+H)+
65	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
66	MS (ESI+) m/z: 649.9 (M+H)+
67	MS (ESI+) m/z: 663.9 (M+H)+
68	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+

[Tabelul 102]

Ex	Date
69	MS (ESI+) m/z: 651.9 (M+H)+
70	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
71	MS (ESI+) m/z: 643.9 (M+H)+
72	MS (ESI+) m/z: 639.9 (M+H)+
73	MS (ESI+) m/z: 668.8 (M+H)+
74	MS (ESI+) m/z: 685.8 (M+H)+
75	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H)+
76	MS (ESI+) m/z: 681.8 (M+H)+
77	MS (ESI+) m/z: 651.8 (M+H)+
78	MS (ESI+) m/z: 665.8 (M+H)+
79	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+
80	MS (ESI+) m/z: 683.8 (M+H)+
81	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
82	MS (ESI+) m/z: 681.6 (M+H)+
83	MS (ESI+) m/z: 693.8 (M+H)+
84	MS (ESI+) m/z: 671.8 (M+H)+
85	MS (ESI+) m/z: 667.8 (M+H)+
86	MS (ESI+) m/z: 753.2 (M+H)+
87	MS (ESI+) m/z: 653.9 (M+H)+
88	MS (ESI+) m/z: 671.6 (M+H)+
89	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{34}H_{44}Cl_2F_3N_9O_4 + 3.5H_2O$
	Calculat (%) C: 48.98 H: 6.17 N: 15.12
	Găsit(%) C: 48.74 H: 5.86 N: 14.94
90	MS(ESI+)m/z 671.3 (M+H)+

Ex	Date
	Valoarea analizei elementare ca $C_{33}H_{41}Cl_3F_4N_8O_3 + 0.5H_2O$
	Calculat (%) C: 50.23 H: 5.37 N: 14.20
	Găsit(%) C: 49.98 H: 5.72 N: 13.94

[Tabelul 103]

Ex	Date
91	MS (ESI+) m/z: 668.9 (M+H)+ Valoarea analizei elementare ca $C_{33}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 3.5H_2O$ Calculat (%) C: 52.65 H: 6.16 N:16.75 Găsit(%) C: 52.60 H: 6.18 N:16.54
92	MS (ESI+) m/z: 667.0 (M+H)+
93	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
94	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+
95	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
96	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+
97	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
98	MS (ESI+) m/z: 669.9 (M+H)+ Valoarea analizei elementare ca $C_{35}H_{42}Cl_2F_4N_6O_3 + 0.5H_2O$ Calculat (%) C: 56.00 H: 5.77 N:11.20 Găsit(%) C: 55.92 H: 5.57 N:11.15
99	MS (ESI+) m/z: 672.9 (M+H)+
100	MS (ESI+) m/z: 682.9 (M+H)+
101	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
102	MS (ESI+) m/z: 693.0 (M+H)+
103	MS (ESI+) m/z: 720.9 (M+H)+
104	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
105	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
106	MS (ESI+) m/z: 723.9 (M+H)+
107	MS (ESI+) m/z: 670.3 (M+H)+
108	MS (ESI+) m/z: 659.9 (M+H)+
109	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
110	MS (ESI+) m/z: 672.9 (M+H)+
111	MS (ESI+) m/z: 736.9 (M+H)+
112	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
113	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
114	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+

[Tabelul 104]

Ex	Date
115	MS (ESI+) m/z: 698.9 (M+H)+

Ex	Date
	Valoarea analizei elementare ca $C_{34}H_{41}F_3N_9NaO_4 + 2.5H_2O$
	Calculat (%) C: 53.40 H: 6.06 N:16.48
	Găsit(%) C: 53.34 H: 6.30 N:16.33
116	MS (ESI+) m/z: 673.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{32}H_{38}F_3N_8NaO_5 + 3.5H_2O$
	Calculat (%) C: 50.72 H: 5.99 N: 14.79
	Găsit(%) C: 50.72 H: 5.85 N: 14.65
117	MS (ESI+) m/z: 685.9 (M+H)+
118	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
119	MS (ESI+) m/z: 714.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{36}H_{43}F_4N_8NaO_3 + 4.5H_2O$
	Calculat (%) C: 53.00 H: 6.42 N: 13.74
	Găsit(%) C: 52.66 H: 6.27 N: 13.64
120	MS (ESI+) m/z: 701.0 (M+H)+
121	MS (ESI+) m/z: 749.9 (M+H)+
122	MS (ESI+) m/z: 699.9 (M+H)+
123	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 2.8H_2O$
	Calculat (%) C: 55.42 H: 6.28 N:16.16
	Găsit(%) C: 55.41 H: 6.59 N:16.17
124	MS (ESI+) m/z: 659.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{32}H_{37}F_4N_8NaO_3 + 5H_2O$
	Calculat (%) C: 49.87 H: 6.15 N: 14.54
	Găsit(%) C: 49.52 H: 5.76 N: 14.43
125	MS (ESI+) m/z: 682.0 (M+H)+
126	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
127	MS (ESI+) m/z: 687.0 (M+H)+
128	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
129	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
130	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
[Tabelul 105]	
Ex	Date
131	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
132	MS (ESI+) m/z: 687.0 (M+H)+
133	MS (ESI+) m/z: 683.0 (M+H)+
134	MS (ESI+) m/z: 672.4 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{32}H_{39}F_3N_9NaO_4 + 4.5H_2O$
	Calculat (%) C: 49.61 H: 6.25 N:16.27

MD/EP 3792260 T2 2024.12.31

95

Ex	Date
	Găsit(%) C: 49.52 H: 5.89 N:16.28
135	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
136	MS (ESI+) m/z: 712.0 (M+H)+
137	MS (ESI+) m/z: 722.0 (M+H)+
138	MS (ESI+) m/z: 744.5 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_5S + 3H_2O$
	Calculat (%) C: 49.81 H: 5.53 N: 15.38
	Găsit(%) C: 49.66 H: 5.39 N: 15.30
139	MS (ESI+) m/z: 673.0 (M+H)+
140	MS (ESI+) m/z: 645.9 (M+H)+
141	MS (ESI+) m/z: 657.9 (M+H)+
142	MS (ESI+) m/z: 671.9 (M+H)+
143	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
144	MS (ESI+) m/z: 727.0 (M+H)+
145	MS (ESI+) m/z: 724.0 (M+H)+
146	MS (ESI+) m/z: 648.9 (M+H)+
147	MS (ESI+) m/z: 713.0 (M+H)+
148	MS (ESI+) m/z: 699.0 (M+H)+
149	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
150	MS (ESI+) m/z: 709.8 (M+H)+
151	MS (ESI+) m/z: 736.0 (M+H)+
152	MS (ESI+) m/z: 700.0 (M+H)+
153	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
154	MS (ESI+) m/z: 712.9 (M+H)+
[Tabelul 106]	
Ex	Date
155	MS (ESI+) m/z: 712.8 (M+H)+
156	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
157	MS (ESI+) m/z: 664.8 (M+H)+
158	MS (ESI+) m/z: 662.8 (M+H)+
159	MS (ESI+) m/z: 695.8 (M+H)+
160	MS (ESI+) m/z: 708.9 (M+H)+
161	MS (ESI+) m/z: 735.8 (M+H)+
162	MS (ESI+) m/z: 722.8 (M+H)+
163	MS (ESI+) m/z: 707.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{37}H_{44}F_3N_8NaO_3 + 3.4H_2O$
	Calculat (%) C: 56.25 H: 6.48 N: 14.18
	Găsit(%) C: 56.10 H: 6.10 N: 13.96

Ex	Date
164	MS (ESI+) m/z: 708.8 (M+H)+
165	MS (ESI+) m/z: 712.9 (M+H)+
166	MS (ESI+) m/z: 726.9 (M+H)+
167	MS (ESI+) m/z: 736.8 (M+H)+
168	MS (ESI+) m/z: 737.8 (M+H)+
169	MS (ESI+) m/z: 722.9 (M+H)+
170	MS (ESI+) m/z: 725.9 (M+H)+
171	MS (ESI+) m/z: 679.8 (M+H)+
172	MS (ESI+) m/z: 711.8 (M+H)+
173	MS (ESI+) m/z: 701.7 (M+H)+
174	MS (ESI+) m/z: 683.6 (M+H)+
175	MS (ESI+) m/z: 693.9 (M+H)+
176	MS (ESI+) m/z: 670.5 (M+H)+
177	MS (ESI+) m/z: 727.5 (M+H)+
178	MS (ESI+) m/z: 707.5 (M+H)+
179	MS (ESI+) m/z: 733.5 (M+H)+
180	MS (ESI+) m/z: 641.3 (M+H)+
181	MS (ESI+) m/z: 649.9 (M+H)+

[Tabelul 107]

Ex	Date
182	MS (ESI+) m/z: 690.9 (M+H)+
183	MS (ESI+) m/z: 668.9 (M+H)+
184	MS (ESI+) m/z: 637.9 (M+H)+
185	MS (ESI+) m/z: 641.9 (M+H)+
186	MS (ESI+) m/z: 654.3 (M+H)+
187	MS (ESI+) m/z: 671.3 (M+H)+
188	MS (ESI+) m/z: 645.5 (M+H)+
189	MS (ESI+) m/z: 684.9 (M+H)+
190	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
191	MS (ESI+) m/z: 693.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{37}H_{44}F_3N_7O_3 \cdot 2HCl + 2.6H_2O$
	Calculat (%) C: 54.67 H: 6.36 N:12.08
	Găsit(%) C: 54.77 H: 6.47 N:11.96
192	MS (ESI+) m/z: 711.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{37}H_{46}F_3N_7O_4 \cdot 2HCl + 2.7H_2O$
	Calculat (%) C: 53.45 H: 6.47 N:11.79
	Găsit(%) C: 53.48 H: 6.40 N:11.74
193	MS (ESI+) m/z: 707.0 (M+H)+

Ex	Date
	Valoarea analizei elementare ca $C_{38}H_{46}F_3N_7O_3 \cdot 2HCl + 2.5H_2O$
	Calculat (%) C: 55.40 H: 6.49 N:11.90
	Găsit(%) C: 55.34 H: 6.34 N:11.79
194	MS (ESI+) m/z: 722.0 (M+H)+
195	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 2.3H_2O$
	Calculat (%) C: 54.95 H: 5.91 N:16.96
	Găsit(%) C: 55.29 H: 6.27 N:16.82
196	MS (ESI+) m/z: 695.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{35}H_{41}F_3N_9NaO_3 + 2.6H_2O$
	Calculat (%) C: 55.13 H: 6.11 N:16.53
	Găsit(%) C: 55.42 H: 6.41 N:16.32
[Tabelul 108]	
Ex	Date
197	MS (ESI+) m/z: 694.9 (M+H)+
198	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 4.1H_2O$
	Calculat (%) C: 53.80 H: 6.42 N: 15.69
	Găsit(%) C: 53.50 H: 6.03 N: 15.47
199	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 3.6H_2O$
	Calculat (%) C: 53.27 H: 6.08 N:16.45
	Găsit(%) C: 53.08 H: 5.82 N:16.20
200	MS (ESI+) m/z: 680.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{34}H_{39}F_3N_9NaO_3 + 4.1H_2O$
	Calculat (%) C: 52.65 H: 6.13 N:16.25
	Găsit(%) C: 52.31 H: 5.80 N:16.09
201	MS (ESI+) m/z: 712.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{36}H_{41}F_4N_8NaO_3 + 4.2H_2O$
	Calculat (%) C: 53.49 H: 6.16 N: 13.86
	Găsit(%) C: 53.25 H: 5.89 N: 13.70
202	MS (ESI+) m/z: 684.4 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{33}H_{39}F_3N_9NaO_4 + 5H_2O$
	Calculat (%) C: 49.81 H: 6.21 N: 15.84
	Găsit(%) C: 49.96 H: 5.82 N: 15.92
203	MS (ESI+) m/z: 709.0 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 3.6H_2O$
	Calculat (%) C: 54.29 H: 6.12 N: 15.80

Ex	Date
	Găsit(%) C: 54.41 H: 6.37 N: 15.86
204	MS (ESI+) m/z: 666.8 (M+H)+
205	MS (ESI+) m/z: 677.9 (M+H)+
206	MS (ESI+) m/z: 720.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{39}H_{47}F_3N_7NaO_3 + 3.7H_2O$
	Calculat (%) C:57.94 H: 6.78 N:12.13
	Găsit(%) C:57.95 H: 6.74 N:12.00

[Tabelul 109]

Ex	Date
207	MS (ESI+) m/z: 724.9 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{37}H_{45}F_3N_7NaO_3 + 4H_2O$
	Calculat (%) C: 56.70 H: 6.54 N:12.07
	Găsit(%) C: 56.41 H: 6.78 N:12.45
208	MS (ESI+) m/z: 725.8 (M+H)+
	Valoarea analizei elementare ca $C_{37}H_{43}F_4N_8NaO_3 + 3.5H_2O$
	Calculat (%) C: 54.88 H: 6.22 N: 13.84
	Găsit(%) C: 54.80 H: 6.06 N: 13.68
209	MS (ESI+) m/z: 667.9 (M+H)+
210	MS (ESI+) m/z: 681.9 (M+H)+
211	MS (ESI+) m/z: 743.9 (M+H)+
212	MS (ESI+) m/z: 654.4 (M+H)+
213	MS (ESI+) m/z: 669.3 (M+H)+

Exemplele testelor biologice ale compușilor prezentei invenții sunt descrise mai jos.

Activitatea farmacologică a fiecărui compus a fost evaluată în următoarele teste. Fiecare compus poate fi denumit „compus de testare” în următoarele descrieri.

<Exemplu de testare 1: Evaluarea activității M3 PAM>

Celule CHO-K1 în care gena receptorului M3 muscarinic uman (număr înregistrat GenBank: NM_000740.2) a fost transdusă pentru a exprima stabil receptorul M3 (denumit în continuare „celule care exprimă M3R”), au fost subcultivate într-un mediu de creștere la 37°C, 5% CO₂. Pentru mediu de creștere, a fost folosit mediu esențial minim Eagle modificat alfa (α-MEM, D8042, Sigma) care conține concentrația finală de 10% ser fetal bovin inactivat (Nr. cat. 172012, Sigma), concentrația finală de 2 mM GlutaMAX® (Cat. Nr.35050, GIBCO), concentrație finală de 20 U/mL de penicilină și concentrație finală de 20 μg/mL de streptomycină (soluție mixtă penicilină-streptomycină, Cat. Nr.26253-84, NACALAI TESQUE, INC.) și a fost utilizată concentrația finală de 0,2 mg/mL G418 (Nr. Cat. 16513-26, NACALAI TESQUE, INC.).

Cu o zi înainte de măsurarea concentrația Ca intracelular²⁺, celulele care exprimă M3R au fost suspendate în mediul de creștere și însemănțate la 40.000 celule/godeu pe o placă neagră cu 96 de godeuri cu fund transparent (Cat. Nr. 215006, Porvair Sciences). Celulele care exprimă M3R însemănțate pe placa cu 96 de godeuri au fost cultivate la 37°C, 5% CO₂.

Concentrația Ca intracelular²⁺ în celulele care exprimă M3R a fost măsurată folosind un kit de analiză a calciului (Screen Quest® Kit de testare a calciului pentru îndepărtarea mediului Fluo-8, cat. Nr.36309, AAT Bioquest) conform instrucțiunilor atașate. În ziua măsurării, mediul de creștere a fost îndepărtat și s-au adăugat 100 μl/godeu de tampon de încărcare pe placa cu 96 de godeuri. După cultivare la 37°C, 5% CO₂ timp de 30 de minute, placa a fost lăsată la temperatura camerei timp de 30 de minute, prin care celulele care exprimă M3R au fost încărcate cu indicator de calciu excitat de lumină vizibilă (Fluo-8®, AAT Bioquest). Un tampon care conține indicatorul de calciu a fost utilizat ca tampon de încărcare.

Tamponul folosit a fost soluția de sare echilibrată Hanks (tampon HBSS) (pH 7,4) care conține concentrația finală de 20 mM HEPES (Cat. Nr. 340-01371, Dojindo Molecular Technologies, Inc.) și concentrația finală de 2,5 mM probenecid (165 -15472, Wako Pure Chemical Corporation). Soluția de sare echilibrată Hanks a fost preparată prin diluarea de 10 ori a 10xHBSS (Nr. cat. 14065-056, GIBCO) cu apă ultrapură.

Apoi, placa cu 96 de godeuri a fost plasată într-un sistem de screening cu fluorescență (FLIPR TETRA[®], Molecular Devices) și intensitatea fluorescenței, care depinde de concentrația Ca^{2+} intracelular indusă de un compus de testat a fost măsurată. La măsurarea intensității fluorescenței, lungimea de undă de excitație a fost în intervalul 470-495 nm și lungimea de undă a fluorescenței a fost în intervalul 515-575 nm.

Compusul de testat într-un vehicul sau într-un vehicul singur a fost adăugat la placa cu 96 de godeuri și intensitatea fluorescenței a fost măsurată timp de 2 minute. Tamponul HBSS a fost folosit ca vehicul. Compusul de testat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid și adăugat la tampon. Concentrația finală de dimetil sulfoxid a fost de 2,5%. Concentrația finală a compusului de testat a fost variată în intervalul 0-30 μM . Apoi, EC_{20} (Concentrație efectivă 20%) de acetilcolină care are ca rezultat aproximativ 20% din activitatea maximă și s-a măsurat intensitatea fluorescenței timp de 1 minut. CE_{20} a fost de aproximativ 10-30 nM.

Intensitatea fluorescenței Lb , în care s-a adăugat tampon HBSS singur în loc de același care conține un compus de testat și concentrația finală de 100 μM acetilcolină, a fost definită ca 100%. Intensitatea fluorescenței La , în care tamponul HBSS singur în loc de același care conține un compus de testat a fost adăugat în prezența EC_{20} acetilcolina, a fost definită ca 0%. În plus, o intensitate a fluorescenței a fost definită ca Lc unde a fost adăugat un compus de testat. Raportul de îmbunătățire Gr (unitate: %) al intensității fluorescenței indus de un compus de testat a fost calculat conform următoarei ecuații (1). Pe baza raportului de îmbunătățire Gr , activitățile M3 PAM ale compuşilor de testat au fost evaluate.

$$\text{Gr} = 100 \times (\text{Lc} - \text{La}) / (\text{Lb} - \text{La}) \quad (1)$$

Pe baza raportului de îmbunătățire Gr pentru fiecare concentrație a compusului de testat, EC_{50} (Concentrația efectivă 50%) a raportului de îmbunătățire Gr a fost estimată din ecuația logică, folosind programul de statistică (SASsystem, SAS Institute Japan). Rezultatele testelor sunt prezentate în tabelele 110 până la 115. EC_{50} mai scăzut a raportului de îmbunătățire Gr a fost considerată ca activitate M3 PAM mai mare.

[Tabelul 110]

Compusul de test (Exemplul Nr.)	EC_{50} (nM)	Compusul de test (Exemplul Nr.)	EC_{50} (nM)
1	2.14	21	3.67
2	2.59	22	1.39
3	3.04	23	5.73
4	0.288	24	7.42
5	2.83	25	3.48
6	1.40	26	0.566
7	0.923	27	1.52
8	4.92	28	9.98
9	3.06	29	3.01
10	4.58	30	2.39
11	2.66	31	1.85
12	2.86	32	6.67
13	0.500	33	5.23
14	2.17	34	9.42
15	0.557	35	1.46
16	2.07	36	1.24
17	4.58	37	0.930
18	5.24	38	0.690

Compusul de test (Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test (Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
19	4.74	39	1.00
20	2.33	40	1.03

[Tabelul 111]

Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
41	4.99	61	3.35
42	0.949	62	4.22
43	1.70	63	3.45
44	2.64	64	3.63
45	8.13	65	2.86
46	4.40	66	3.17
47	2.25	67	2.81
48	4.86	68	1.96
49	1.44	69	2.10
50	1.54	70	1.68
51	0.538	71	1.89
52	1.42	72	1.27
53	2.97	73	6.36
54	5.36	74	5.58
55	0.425	75	7.23
56	1.02	76	8.63
57	1.11	77	4.86
58	2.54	78	2.43
59	0.498	79	4.33
60	0.414	80	4.18

[Tabelul 112]

Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
81	4.68	101	2.70
82	9.98	102	0.581
83	7.91	103	0.582
84	4.82	104	0.605
85	7.00	105	0.935
86	1.55	106	0.140
87	4.27	107	0.489
88	2.00	108	1.04
89	0.879	109	1.59
90	2.05	110	0.761
91	0.279	111	1.93
92	0.552	112	6.51

Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
93	0.596	113	0.444
94	0.409	114	1.48
95	0.266	115	2.46
96	0.466	116	0.417
97	0.283	117	2.67
98	1.45	118	0.871
99	0.415	119	2.08
100	0.379	120	0.558

[Tabelul 113]

Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
121	1.98	141	2.00
122	0.585	142	3.63
123	0.784	143	0.784
124	2.25	144	1.38
125	0.695	145	3.14
126	1.99	146	4.77
127	4.23	147	0.331
128	1.58	148	0.648
129	2.52	149	0.310
130	1.57	150	1.21
131	1.37	151	6.81
132	1.31	152	1.43
133	1.14	153	4.87
134	0.503	154	2.86
135	0.391	155	0.768
136	1.92	156	0.376
137	1.98	157	2.78
138	0.548	158	9.08
139	0.248	159	1.12
140	1.61	160	4.93

[Tabelul 114]

Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
161	1.48	181	2.43
162	2.77	182	1.57
163	3.55	183	1.61
164	4.22	184	2.35
165	1.73	185	2.26
166	1.11	186	9.64

Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
167	2.64	187	4.96
168	4.72	188	3.62
169	5.25	189	1.49
170	2.10	190	0.168
171	6.39	191	0.269
172	4.52	192	0.912
173	3.78	193	0.826
174	3.41	194	0.703
175	0.617	195	0.422
176	3.09	196	0.563
177	1.68	197	1.06
178	1.75	198	0.820
179	0.761	199	0.966
180	0.381	200	0.694

[Tabelul 115]

Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)	Compusul de test(Exemplul Nr.)	EC ₅₀ (nM)
201	5.26	208	9.35
202	1.57	209	4.65
203	1.13	210	2.19
204	9.56	211	3.64
205	9.98	212	0.846
206	2.66	213	4.74
207	4.14		

După cum se arată în tabelele 110 până la 115, toți compușii de testat s-au dovedit a avea o activitate M3 PAM ridicată.

- 5 În absența acetilcolinei, adăugarea unui compus de testat singur nu a crescut intensitatea fluorescenței. Aceasta a arătat că compușii de testat nu au activitate de agonist al receptorului M3.

<Exemplu de testare 2: Efectul asupra creșterii presiunii intravezicale indusă de stimularea electrică a nervului pelvin la șobolanii anesteziati>

- 10 Pentru evaluarea efectului in vivo asupra contracției vezicii urinare neurogene, efectele compușilor de testat asupra creșterii presiunii intravezicale induse de stimularea electrică a nervului pelvin la șobolani au fost determinate conform următoarei metode.

- 15 Femelele de șobolani SD (Japan SLC, Inc.) au fost anesteziate prin administrarea subcutanată a 1200 mg/kg de uretan (Wako Pure Chemical Corporation), și abdomenul inferior al șobolanilor a fost incizat pe linia mediană. După ce ureterele au fost ligaturate și tăiate proximal de vezică, o canulă (PE-60, BECTON DICKINSON) pentru cistometrie a fost introdusă în vezică prin orificiul uretral extern și fixată cu suturi. După injectarea de soluție salină (aproximativ 200 μ L) prin canula introdusă în vezică, celălalt capăt al canulei a fost conectat la un traductor de presiune pentru a măsura presiunea intravezicală.

- 20 Nervul pelvin din apropierea vezicii urinare a șobolanului a fost separat și disecat sub observație cu stereomicroscop și atașat la electrod pentru stimularea nervoasă (K2-14015M-PT, BrainScience idea. Co., Ltd.). Cavitatea peritoneală a șobolanului a fost umplută cu parafină lichidă (26114-75, NACALAI TESQUE, INC.). După perioada de repaus postoperator, a fost utilizat un stimulator electric (SEN-7203, NIHON KOHDEN CORPORATION) pentru a stimula nervul pelvin pentru a induce creșterea presiunii intravezicale. Frecvența de stimulare a fost de 8 Hz, lățimea impulsului a fost de 0,3 ms și timpul de

stimulare a fost de 10 secunde. Tensiunea stimulatorului electric a fost ajustată astfel încât creșterea presiunii intravezicale să fie de aproximativ 50-70% din cea la stimularea cu 10 V.

Stimularea electrică s-a repetat la un interval de 10 minute. După ce creșterea presiunii intravezicale indusă de stimularea electrică a fost stabilizată de trei ori sau mai mult, un compus de testat (doză 0,3 mg/kg), bromură de distigmină (doză 0,03, 0,1 mg/kg) sau un vehicul a fost administrat intravenos la 1,0 ml/kg prin cateterul introdus în vena femurală. Efectul compusului de testat asupra creșterii presiunii intravezicale a fost măsurat timp de 1 oră. Soluția salină a fost utilizată ca vehicul, și compusul de testat a fost dizolvat în dimetil sulfoxid înainte de adăugare la vehicul. Concentrația finală de dimetil sulfoxid a fost de 10%.

Datele de răspuns (presiune intravezicală) au fost înregistrate pe un computer personal prin intermediul sistemului de colectare și analiză a datelor (PowerLab®, ADInstruments) și analizate folosind software-ul de analiză (LabChart®, ADInstruments). Pentru fiecare stimulare electrică, a fost calculată AUC de creștere a presiunii intravezicale (aria de sub curba de tranziție a presiunii intravezicale) și a fost calculată modificarea procentuală a Rc (unitate: %) față de valoarea (AUC) înainte de administrarea compusului de testat conform următoarei ecuații (2).

În ecuația (2), Ab este AUC înainte de administrarea unui compus de testat și Aa este AUC după administrarea unui compus de testat. În plus, efectul maxim observat timp de 1 oră după administrarea compusului de testat (modificare procentuală maximă Rc) a fost definit ca efectul compusului de testat. Cu cât modificarea procentuală mai mare a Rc, cu atât este mai mare efectul asupra creșterii forței de contracție a vezicii urinare și creșterii presiunii intravezicale. Rezultatul testului este prezentat în tabelul 116.

$$Rc = 100 \times (Aa - Ab) / Ab \quad (2)$$

[Tabelul 116]

Compusul de testat (Exemplul Nr.)	Modificarea procentuală (%)
1	325.6
2	330.7
3	311.0
4	122.8
6	570.8
7	608.5
8	374.0
10	82.6
11	270.4
14	400.0
15	275.9
16	182.5
20	249.3
37	91.2
38	98.1
42	119.1
68	133.1

Toți compușii de testat au arătat efectul de îmbunătățire asupra contradicționalității vezicii urinare. În timp ce bromura de distigmină a arătat o creștere a contradicționalității vezicii urinare, a fost observat un efect secundar nicotinic (fasciculație) la 0,1 mg/kg.

De asemenea, compușii evaluați în acest test nu au indus creșterea presiunii intravezicale în condițiile fără stimulare electrică la șobolan. Aceasta a confirmat că un compus de testat singur nu a indus creșterea presiunii intravezicale.

Din cele de mai sus, s-a constatat că compușii de testat din Tabelul 116, atunci când sunt utilizați singuri, nu induc contracția vezicii urinare, dar au un efect de îmbunătățire a contracției vezicii urinare indusă de stimularea electrică a nervului pelvin.

După cum s-a descris mai sus, s-a constatat că compușii de testat au activități M3 PAM in vitro. De asemenea, s-a descoperit că compușii de testare sporesc creșterea presiunii intravezicale în funcție de stimulul nervos.

Mai mult, în timp ce compușii de testat singuri nu au avut activități agoniste împotriva receptorului M3, ei au efect de îmbunătățire a contracției vezicii urinare în funcție de stimulul nervos. Acest lucru permite compușilor de testat care au activitate M3 PAM să îmbunătățească nivelul semnalului receptorului M3 în condiții mai fiziologice și se așteaptă ca aceștia să fie promițători din punct de vedere terapeutic pentru bolile în care este implicat receptorul M3. În plus, compușii de testat pot evita un efect secundar colinergic (criză colinergică) care a fost raportat la medicamente bine cunoscute (de exemplu, bromură de distigmină) și astfel, compușii pot fi agenți terapeutici cu o siguranță excelentă.

<Exemplu de testare 3: Efect în modelul de stenoză a canalului spinal lombar la șobolan>

Femelele de șobolan SD în vârstă de 8 săptămâni (CLEA Japan, Inc.) sunt anesteziate cu o injecție intraperitoneală a unei anestezii mixte de 40 mg/kg ketamina (ketalar)[®], DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) și 5 mg/kg xilazină (selactar[®], Bayer Yakuhin, Ltd). Sub anestezie, spatele șobolanului este incizat pentru a expune a cincea și a șasea arcade lombară.

Al 5-lea arc lombar este găurit pentru a face o gaură (aproximativ 1,5 mm diametru) și o bucată de cauciuc siliconic (KOKUGO Co., Ltd.) este introdusă în spațiul epidural dintre a 5-a și a 6-a vertebre lombare pentru a comprima nervul cauda equina a șobolanului. Șobolanul supus comprimării nervului cauda equina poate fi denumit în continuare șobolan operat. Piesa este formată într-o formă având 3,5 mm lungime, 5,0 mm lățime și 0,5 mm grosime. După introducerea piesei, incizia se închide prin sutura inciziei. Ulterior, antibioticele (vicilină pentru injecție, 100 mg per șobolan, Meiji Seika Co., Ltd.) sunt administrate sistemic șobolanului operat.

După două săptămâni de la operație, o anumită cantitate de apă injectabilă (denumită în continuare „apă”) a fost administrată pe cale orală șobolanilor operați. Ulterior, șobolanii operați sunt luați într-o cușcă de metabolism (Natsume Seisakusho Co., Ltd) și se determină urinarea acestuia în decurs de 6 ore după începerea încărcării cu apă. Cu o oră înainte de încărcarea cu apă, se administrează pe cale orală la șobolanii operați compusul de testat sau bromura de distigmină în metilceluloză apoasă 0,5% (vehicul) sau un vehicul singur. Cantitatea de urină este determinată cu ajutorul balanței electronice (GX-200, A&D Company, Limited), și datele sunt înregistrate pe un computer personal prin intermediul sistemului de colectare și analiză a datelor (PowerLab)[®], ADInstruments) și analizate folosind software-ul de analiză (LabChart[®], ADInstruments). Cușca de metabolism are 230 mm lățime, 220 mm lungime și 150 mm înălțime.

Se evaluează cantitatea totală de urină în 6 ore după încărcarea cu apă. În plus, șobolanii operați sunt scoși din cușca de metabolism la 6 ore după începerea încărcării cu apă. Abdomenul inferior al șobolanilor operați este împins cu degetul pentru a produce urinarea pentru măsurarea urinei reziduale.

Așa cum este descris în Exemplul de testare 1 și Exemplul de testare 2, deoarece un compus din prezenta invenție are activitate M3 PAM și este eficient pentru modelele in vivo, acesta poate fi util ca agent preventiv sau terapeutic pentru vezica urinară subactivă, vezica hipotonă, vezica acontractilă, subactivitatea detrusorului și disfuncția de evacuare sau de stocare în vezica neurogenă.

Exemplul de formulare 1

Comprimat (Oral)

În 80 mg comprimat cu Formularea 1:

Compusul din Exemplul 1	5,0mg
Amidon de porumb	46,6mg
Celuloza cristalină	24,0mg
Metilceluloză	4,0mg
Stearat de magneziu	0,4mg

Conform unei metode convenționale, o pulbere mixtă de componente este comprimată pentru a forma un comprimat oral.

Aplicabilitatea Industrială

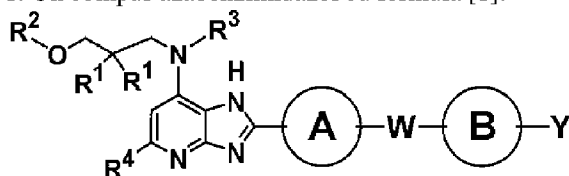
Deoarece un compus al prezentei invenții sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia are activitate M3 PAM, acesta poate fi util ca agent preventiv sau terapeutic pentru tulburări de evacuare și/sau stocare în boli ale vezicii urinare/uretrale, glaucom sau diabet, în care este implicat receptorul M3.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- BANYU PHARMA CO LTD: "Novel, highly selective, muscarinic M₃ receptor antagonists", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 11, no. 9, 1 September 2001 (2001-09-01), GB, pages 1475 - 1478, XP055875124, ISSN: 1354-3776, Retrieved from the Internet <URL:https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1517/13543776.11.9.1475?needAccess=true> DOI: 10.1517/13543776.11.9.1475
- WO-A1-2007/039297
- NORMAN PETER: "Long-acting muscarinic M₃ receptor antagonists : Theravance: US20050203083, US20050203131, US20050203132, US20050203133, US20050203134, US20050203137, US20050203138, US20050203139, US20050203161 and US20050203167", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 16, no. 9, 31 August 2006 (2006-08-31), GB, pages 1321 - 1326, XP055875127, ISSN: 1354-3776, Retrieved from the Internet <URL:https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1517/13543776.16.9.1321?needAccess=true> DOI: 10.1517/13543776.16.9.1321
- WO-A1-2009/092764
- WO-A1-2012/080230
- KUMAR ET AL: "Synthesis and optimization of novel and selective muscarinic M₃ receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 17, no. 18, 15 September 2007 (2007-09-15), pages 5256 - 5260, XP022206863, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.06.081
- WO-A1-2012/080236
- WO-A1-2014/128465
- JP-A- 2009 510 152
- JP-A- 2011 510 044
- JP-A- 2012 031 152
- JP-A- 2013 545 776
- JP-A- 2013 545 779
- JP-A- 2016 509 048

(57) Revendicări:

1. Un compus azabenzimidazol cu formula [1]:



[1]

unde :

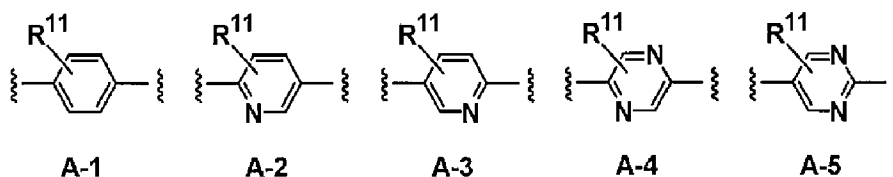
R¹ este un atom de hidrogen sau alchil, sau doi R¹ sunt luați împreună cu atomul de carbon adiacent pentru a forma un cicloalchil cu 3- la 7-membri sau un heterociclu nearomatic care conține oxigen;

R² este un atom de hidrogen, alchil, cicloalchil, alchil substituit cu cicloalchil, sau alcoxialchil;

R³ este un atom de hidrogen, alchil, sau alcoxialchil;

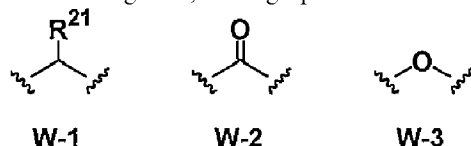
R⁴ este piridil opțional substituit cu una sau două grupări selectate din grupul constituit din alchil, trihaloalchil, alcoxi, ciano și cicloalchil, sau fenil opțional substituit cu 1 la 3 grupări selectate din grupul constituit din trihaloalchil, halogen, alcoxi și cicloalchil;

A este o grupare cu formula A-1, A-2, A-3, A-4, sau A-5:



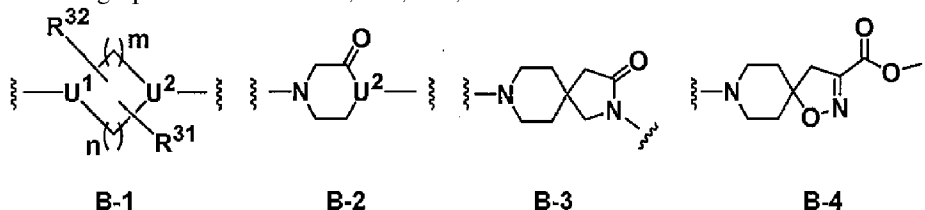
unde legătura pe partea stângă a fiecărei grupări este atașată la poziția 2 a azabenzimidazol în formula [1], și legătura de pe partea dreaptă este atașată la W în formula [1], și R^{11} este o grupare selectată dintre un atom de hidrogen, halogen, alchil, alcoxi sau nitro;

W este o legătură, sau o grupare cu formula W-1, W-2, sau W-3:



unde R^{21} este un atom de hidrogen sau alchil;

B este o grupare cu formula B-1, B-2, B-3, sau B-4:



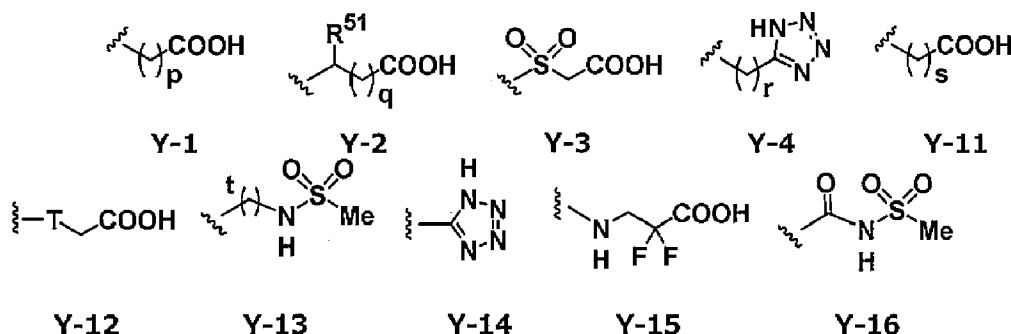
unde

legătura de pe partea stângă a fiecărei grupări este atașată la W în formula [1],

legătura de pe partea dreaptă este atașată la Y în formula [1],

U^1 este un atom de azot sau CR^{41} , și U^2 este un atom de azot sau CR^{42} , și R^{41} și R^{42} sunt independent un atom de hidrogen, alchil, halogen sau o grupare hidroxil, m și n sunt independent 1, 2 sau 3, și R^{31} și R^{32} sunt independent un atom de hidrogen, alchil, halogen sau alcoialchil, sau R^{31} și R^{32} sunt luați împreună cu atomul de carbon adiacent pentru a forma o punte alchilenică, cu condiția ca R^{31} și R^{32} înlocuiește orice poziție înlocuibilă alta decât U^1 și U^2 ;

Y este un atom de hidrogen, sau o grupare din oricare din formula Y-1 la Y-4 și Y-11 la Y-16:



unde

R^{51} este alchil; p este 1, 2, sau 3; q este 0, 1, sau 2; r este 1, 2, sau 3; T este O, S, SO_2 , sau NR^{61} unde R^{61} un atom de hidrogen sau alchil; s este 0, 1, 2, sau 3; și t este 0 sau 1, cu condiția ca

(a) când W este o legătură,

dacă B este B-1 sau B-2 și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

dacă B este B-1 sau B-2 și U^2 este CR^{42} unde R^{42} este așa cum a fost definit anterior, atunci U^1

este un atom de azot și Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16, și

dacă B este B-3 sau B-4, atunci Y este un atom de hidrogen;

(b) când W este W-1,

dacă B este B-1, U^1 este un atom de azot, și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3,

sau Y-4, și

dacă B este B-1, U^1 este un atom de azot, și U^2 este CR^{42} unde R^{42} este așa cum a fost definit anterior, atunci Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16;

(c) când W este W-2,

dacă B este B-1 sau B-2, U^1 este un atom de azot, și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

dacă B este B-1 sau B-2, U^1 este un atom de azot, și U^2 este CR^{42} unde R^{42} este așa cum a fost definit anterior, atunci Y este Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15, sau Y-16, și

dacă B este B-3 sau B-4, atunci Y un atom de hidrogen; și

(d) când W este W-3,

dacă B este B-1, U^1 este CR^{41} unde R^{41} este așa cum a fost definit anterior, și U^2 este un atom de azot, atunci Y este Y-1, Y-2, Y-3, sau Y-4,

sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora.

2. Compusul azabenzimidazol conform revendicării 1, sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora, unde W este o legătură.

3. Compusul azabenzimidazol conform revendicării 1 sau 2, sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora, unde

(1) B este B-1 sau B-2, U^2 este un atom de azot, și Y este Y-1, Y-2 sau Y-3;

(2) B este B-1 sau B-2, U^2 este CR^{42} , și Y este Y-11, Y-12 sau Y-15; sau

(3) B este B-4 și Y un atom de hidrogen.

4. Compusul azabenzimidazol conform revendicării 3, sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora, unde R^4 este piridil substituit cu o grupare selectată din grupul constând din alchil, trihaloalchil, alcoxi, ciano și cicloalchil, și cu trihaloalchil.

5. Compusul azabenzimidazol conform revendicării 4, sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora, unde A este A-4.

6. Compusul azabenzimidazol conform oricăreia dintre revendicările 1 la 5, unde compusul este oricare din următorii (1) la (213), sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora:

(1) acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(2) acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(3) acid 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(4) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}-acetic,

(5) acid 3-[4-(5-{5-[2-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,

(6) acid 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]-propanoic,

(7) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]propanoic,

(8) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoxi-metil)piperazin-1-il]propanoic,

(9) acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(10) acid [4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenoxi)piperidin-1-il]-acetic,

(11) acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(12) acid 3-[4-fluoro-4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperidin-1-il]-propanoic,

(13) acid 3-[4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,

(14) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]propanoic,

(15) acid {[1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic,

- (16) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]propanoic,
- (17) acid [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenoxipiperidin-1-il]acetic,
- (18) acid 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-carboxilic,
- (19) acid [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-3-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]acetic,
- (20) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]propanoic,
- (21) acid 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-carboxilic,
- (22) acid [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]acetic,
- (23) 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-{5-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]pirazin-2-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,
- (24) 8-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-ona,
- (25) 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)-N-(metansulfonil)-piperidin-4-carboxamidă,
- (26) acid [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-1-il]acetic,
- (27) acid 2-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-il]propanoic,
- (28) acid 1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoi]piperidin-4-carboxilic,
- (29) acid {4-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]etil]piperazin-1-il]acetic,
- (30) acid 4-hidroxi-1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (31) acid 8-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[3-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxilic,
- (32) acid 1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (33) acid 8-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxilic,
- (34) acid 1-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[3-(trifluorometil)-fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]pirolidin-3-carboxilic,
- (35) acid {4-[4-(5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]metil]piperazin-1-il]acetic,
- (36) acid 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (37) acid [4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperazin-1-il]acetic,
- (38) acid 4-fluoro-1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (39) acid [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]piridin-3-il)piperazin-1-il]acetic,
- (40) N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]-N-metilglicină,
- (41) acid [4-(4-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]piperazin-1-il]acetic,
- (42) acid 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (43) acid [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]fenil]-4-hidroxipiperidin-1-il]acetic,

- (44) acid 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-oxopiperazin-1-il]propanoic,
- (45) acid 3-[4-(5-{5-[2-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (46) acid [4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic,
- (47) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (48) acid 4-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoic,
- (49) N-[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]glicină,
- (50) acid {[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (51) acid {[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (52) N-[1-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]glicină,
- (53) acid [4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic,
- (54) acid [4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic,
- (55) acid [4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-1,4-diazepan-1-il]acetic,
- (56) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (57) acid 3-[4-(5-{7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (58) acid 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(2-metoxietoxi)metil]ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (59) acid {[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}-acetic,
- (60) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (61) acid 1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (62) acid 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (63) acid 1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (64) acid 1-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (65) acid 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (66) acid 1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (67) acid 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (68) acid 1-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilic,
- (69) acid 1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (70) acid 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (71) acid 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (72) acid 1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

- (73) acid 1-(5-{5-[3-etoxy-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (74) acid 1-(4-{5-[2-etoxy-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilic,
- (75) acid 1-(5-{5-[2-etoxy-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (76) acid 1-(4-{5-[2-etoxy-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (77) acid 1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (78) acid 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (79) acid 1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (80) acid 1-(5-{5-[6-etoxy-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (81) acid 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (82) acid 1-(4-{7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-5-[2-etoxy-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (83) acid 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(etil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (84) acid 1-(4-{5-[6-etoxy-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluorofenil)piperidin-4-carboxilic,
- (85) acid 1-(4-{5-[6-etoxy-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-metilfenil)piperidin-4-carboxilic,
- (86) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoxi-metil)piperazin-1-il]propanoic,
- (87) acid 1-(5-{7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-5-[6-propil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (88) acid 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (89) acid 3-[4-(5-{5-[6-etoxy-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]-propanoic,
- (90) acid 3-[4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]-propanoic,
- (91) acid 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (92) acid 3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (93) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (94) acid {[1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (95) acid {[1-(5-{5-[6-etoxy-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (96) acid 3-[4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (97) acid 3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]-propanoic,
- (98) acid 3-[4-(4-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (99) acid 3-[4-(5-{5-[6-etoxy-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (100) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-etoxy-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (101) acid 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoic,

- (102) acid 3-[4-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (103) acid 3-[4-(4-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (104) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (105) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (106) acid [1-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (107) acid 3-[4-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (108) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (109) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (110) acid {[1-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]-metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (111) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[5,6-bis(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (112) acid 2,2-difluoro-3-[[1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]amino}propanoic,
- (113) acid {[1-(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-fluoropiperidin-4-il]amino}acetic,
- (114) acid 3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]butanoic,
- (115) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (116) acid {[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (117) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (118) acid {[1-(3S,4R)-1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-fluoro-piperidin-4-il](metil)amino}acetic,
- (119) acid 3-[4-(5-{7-[[1-(butoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (120) acid 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoic,
- (121) acid 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoic,
- (122) acid {[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (123) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (124) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (125) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (126) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,

- (127) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (128) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (129) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (130) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (131) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (132) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (133) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (134) acid [(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]-acetic,
- (135) acid 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoic,
- (136) acid {[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic,
- (137) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic,
- (138) acid [4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-sulfonil]acetic,
- (139) acid [(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,
- (140) acid [(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,
- (141) acid [(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]-acetic,
- (142) acid [(3R)-4-(5-{5-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,
- (143) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (144) acid 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoic,
- (145) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetic,
- (146) acid 1-(4-{5-[6-ciano-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (147) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (148) acid [(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,
- (149) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}-acetic,
- (150) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}acetic,

- (151) acid {[1-(1R,3r,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic,
- (152) acid {[1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-4-metilpiperidin-4-il]oxi}acetic,
- (153) acid 1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (154) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (155) acid 3-[(2R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (156) acid 3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (157) acid 1-(5-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (158) acid 1-(4-{5-[4-ciclopropil-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (159) acid {[1-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetic,
- (160) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (161) acid {[1-(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic,
- (162) acid 3-[4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoic,
- (163) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (164) acid [(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,
- (165) acid [(3R)-4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,
- (166) acid 3-[4-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,2-dimetilpiperazin-1-il]propanoic,
- (167) acid 3-[(2R,6S)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il]propanoic,
- (168) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3,3-dimetilpiperidin-4-il]oxi}acetic,
- (169) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-etil} (metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (170) acid {[1-(1R,3s,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi}acetic,
- (171) acid 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,
- (172) acid {[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]sulfanil}acetic,
- (173) acid {[1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil} (metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]sulfanil}acetic,

- (174) acid [4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetic,
- (175) acid [4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]acetic,
- (176) acid 3-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclo-butil]-metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]propanoic,
- (177) acid [4-(3-cloro-4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]-acetic,
- (178) acid 3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)piperidin-1-il]-propanoic,
- (179) acid 3-[(1R,3s,5S)-3-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]propanoic,
- (180) acid [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]acetic,
- (181) acid 1-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (182) acid 1-(4-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (183) acid 1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (184) acid 1-(4-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (185) acid 1-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,
- (186) acid {1-[(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)metil]piperidin-4-il]acetic,
- (187) acid 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-1-il]propanoic,
- (188) acid 3-[4-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (189) acid 3-[4-(6-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}piridin-3-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (190) acid 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (191) acid 3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (192) acid 3-[4-(4-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclo-hexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (193) acid 3-[4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperazin-1-il]propanoic,
- (194) acid 3-[4-(5-{5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (195) acid 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,
- (196) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (197) acid 3-[(3S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,
- (198) acid [(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoxi-metil)ciclohexil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]acetic,
- (199) acid [(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]acetic,
- (200) acid [(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil](metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,

(201) acid 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,

(202) acid [(3R)-4-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,

(203) acid [(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]acetic,

(204) acid 1-(4-{5-[4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,

(205) acid 1-(4-{5-[5-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-carboxilic,

(206) acid 3-[(3R)-4-(4-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,

(207) acid 3-[(3R)-4-(4-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,

(208) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}-3-fluoropiridin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,

(209) 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-(5-{4-[(1H-tetrazol-5-il)metil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,

(210) 5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-N-metil-2-(5-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]piperazin-1-il}pirazin-2-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,

(211) N-[2-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]etil]sulfonat amida,

(212) acid 3-[4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}fenil)piperidin-1-il]propanoic, și

(213) acid [4-(4-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il]benzoil]piperazin-1-il]acetic.

7. Compusul azabenzimidazol conform oricăreia dintre revendicările 1 la 6, unde compusul este oricare dintre următorii (1) la (12), sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora:

(1) acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)}(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(2) acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(3) acid 1-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(4) acid [[1-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi]acetic,

(5) acid 3-[4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoic,

(6) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,

(7) acid 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoic,

(8) acid 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclobutil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidin-4-carboxilic,

(9) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic,

(10) acid {[1(R,3R,5S)-8-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]acetic,

(11) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-(trifluorometil)piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic, și

(12) acid 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil]}(metil)amino)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoic.

8. O compoziție farmaceutică care cuprinde compusul azabenzimidazol conform oricăreia dintre revendicările 1 la 7 sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora, ca un ingredient activ.

9. Compusul azabenzimidazol conform oricăreia dintre revendicările 1 la 7 sau o sare a acestora acceptabilă farmaceutic, sau un solvat al acestora, pentru utilizare ca un a modulator alosteric pozitiv al receptorului muscarinic M3 (M3 PAM).

10. Agent profilactic sau terapeutic pentru utilizare în tulburări de evacuare și/sau de stocare în boli ale vezicii urinare/uretrale, glaucom sau diabet în care este implicat receptorul M3, cuprinzând compusul azabenzimidazol conform oricăreia dintre revendicările 1 la 7 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia sau un solvat al acestuia, ca ingredient activ.

11. Agent profilactic sau terapeutic pentru utilizare conform revendicării 10, în care tulburările de evacuare și/sau stocare în boala vezicii urinare/uretrale în care este implicat receptorul M3 se datorează vezicii urinare subactive, vezicii hipotonice, vezicii acontractile, subactivitatea detrusorului, vezicii urinare neurogene, insuficienței de relaxare a uretrei sau disinerגיעi detrusor-sfincterului uretral extern.