

**AGENTE TERAPÉUTICO Y AGENTE PROFILÁCTICO PARA TRASTORNOS
GASTROINTESTINALES FUNCIONALES Y XEROSTOMÍA**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico y un agente profiláctico para trastornos gastrointestinales funcionales (FGID). La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y un agente profiláctico para la xerostomía (boca seca).

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Según los criterios de diagnóstico Roma IV (en adelante, a veces denominados como "Roma IV"), los trastornos gastrointestinales funcionales también se denominan trastornos de interacción intestino-cerebro, y se consideran
15 un grupo de trastornos que manifiestan síntomas gastrointestinales relacionados con anomalías de la motilidad gastrointestinal, hiperestesia visceral, etc. (Documento no de Patente 1).

 Los trastornos gastrointestinales funcionales del
20 adulto incluyen trastornos esofágicos, trastornos gastroduodenales, trastornos intestinales, trastornos mediados centralmente de dolor gastrointestinal en la vesícula biliar y el esfínter de trastornos de Oddi, y trastornos anorrectales (Documentos no de patente 1 y
25 2). Por ejemplo, trastornos esofágicos incluyen acidez

estomacal funcional, trastornos gastroduodenales incluyen dispepsia funcional y trastornos intestinales incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento funcional y estreñimiento inducido por
5 opioides.

El inicio y las condiciones patológicas de los trastornos gastrointestinales funcionales se consideran estrechamente relacionados con funciones fisiológicas tal como motilidad gastrointestinal, sensación y
10 microflora, factores psicológicos tal como estrés y genética y factores ambientales, etc. (Documento no de patente 1). Los pacientes con trastornos gastrointestinales funcionales tienen síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes (por ejemplo,
15 malestar estomacal, dolor de estómago, diarrea o estreñimiento, etc.), y estos pacientes tienen disminución de la calidad de vida (QOL) debido a las actividades diarias restringidas.

La xerostomía es la sequedad de la cavidad oral
20 resultante de la secreción insuficiente de saliva debido a diversas causas. Cuando la secreción de saliva disminuye, se observan síntomas objetivos tal como mal aliento además de síntomas subjetivos desagradables tal como trastornos masticatorios, disgeusia y boca seca, y se observan
25 recubrimiento de lengua y enfermedad periodontal. Cuando la

disminución en la cantidad de saliva secretada es severa, se observan dientes cariados, queilitis angular, etc., en los pacientes. Por lo tanto, la QOL de los pacientes con xerostomía disminuye (Documento no de patente 3).

5 Documentos de la Técnica Anterior

Documentos no de Patente

Documento no de Patente 1: Rome IV (Functional Gastrointestinal Disorders, 4th Edition), 2016, Rome Foundation, INC.

10 Documento no de patente 2: Gastroenterology, 2016, Vol. 150, No. 6, p. 1257-1261

Documento no de patente 3: Advances in Clinical Experimental Medicine, 2016, Vol. 25, No. 1, p. 199-206

15 Documento no de patente 4: Pharmacological Reviews, 1998, Vol. 50, No. 2, p. 279-290

Documento no de patente 5: British Journal of Pharmacology, 2006, Vol. 148, No. 5, p. 565-578

Documento no de patente 6: Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol. 38, No. 9, p. 837-847

20 Documento no de patente 7: Nature, 2012, Vol. 482, p. 552-556

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problemas que se van a solucionar por la invención

25 Como se describió anteriormente, los trastornos gastrointestinales funcionales y la xerostomía disminuyen la

calidad de vida del paciente. Por lo tanto, se desean agentes terapéuticos y agentes profilácticos para trastornos gastrointestinales funcionales y xerostomía.

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o agente profiláctico novedoso para trastornos gastrointestinales funcionales. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o agente profiláctico novedoso para la xerostomía.

Medios para solucionar los problemas

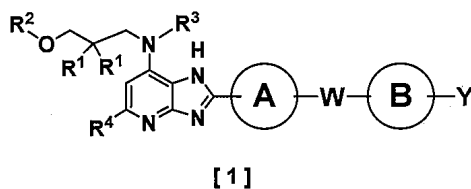
10 Como resultado de estudios intensivos, los inventores descubrieron que un compuesto de azabencimidazol representado por la siguiente fórmula [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo (a veces referido en la presente como un "compuesto de la presente invención")
15 es útil para la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales y xerostomía, y logró la presente invención.

Es decir, para la presente invención, se puede mencionar lo siguiente (Punto 1) a (Punto 14).

20 (Punto 1)

Un agente terapéutico o agente profiláctico para un trastorno gastrointestinal funcional, que comprende un compuesto de azabencimidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como un
25 ingrediente activo, el compuesto de azabencimidazol que es un

compuesto de la fórmula [1]:



5

en donde:

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo, o los dos R¹ se combinan con el átomo de carbono adyacente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un heterociclo no aromático que contiene oxígeno;

10

R² es un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alcoxialquilo;

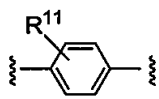
R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R⁴ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste de alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de trihaloalquilo, halógeno, alcoxi y cicloalquilo;

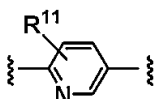
15

20

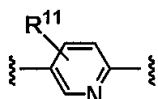
A es un grupo de la fórmula A-1, A-2, A-3, A-4 o A-5:



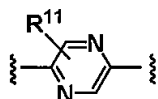
A-1



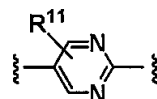
A-2



A-3



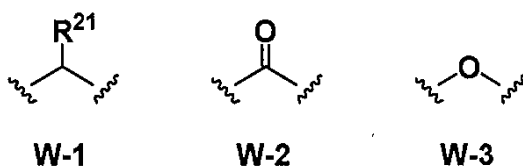
A-4



A-5

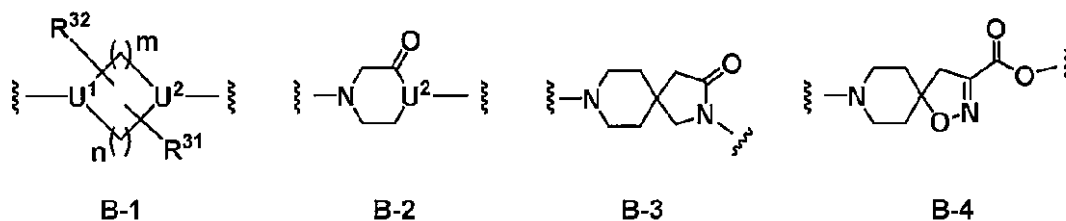
25

en donde el enlace en el lado izquierdo de cada grupo se une a la posición 2 del azabencimidazol en la fórmula [1], el enlace en el lado derecho se une a W en la fórmula [1], y R¹¹ es un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi y nitro; W es un enlace o un grupo de la fórmula W-1, W-2 o W-3:



en donde R²¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo;

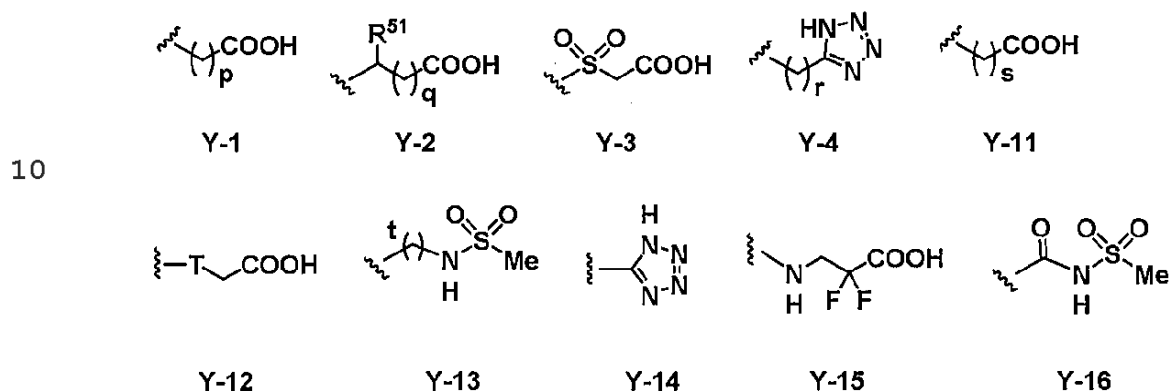
B es un grupo de la fórmula B-1, B-2, B-3 o B-4:



en donde el enlace en el lado izquierdo de cada grupo se une a W en la fórmula [1], el enlace en el lado derecho se une a Y en la fórmula [1], U¹ es un átomo de nitrógeno o CR⁴¹, U² es un átomo de nitrógeno o CR⁴², R⁴¹ y R⁴² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o un grupo hidroxilo, m y n son cada uno 1, 2 o 3, y R³¹ y R³² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno,

alquilo, halógeno o alcoxialquilo, o R^{31} y R^{32} se combinan con un átomo de carbono adyacente para formar un puente alquilenos, siempre que R^{31} y R^{32} se sustituyan en cualquier posición sustituible que no sea U^1 y U^2 ; y

5 Y es un átomo de hidrógeno o un grupo de cualquiera de las fórmulas Y-1 a Y-4, Y-11 a Y-16:



15 en donde R^{51} es alquilo, p es 1, 2 o 3, q es 0, 1 o 2, r es 1, 2 o 3, T es O, S, SO_2 o NR^{61} en donde R^{61} es un átomo de hidrógeno o alquilo, s es 0, 1, 2 o 3, y t es 0 o 1, con la condición de que se seleccione uno de los siguientes casos (a) a (d):

20 (a) cuando W es un enlace,

si B es B-1 o B-2 y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si B es B-1 o B-2 y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces U^1 es un átomo de nitrógeno e

25 Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y

si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de hidrógeno;

(b) cuando W es W-1,

5 si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y

si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16;

(c) cuando W es W-2,

10 si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y

15 si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de hidrógeno; y

(d) cuando W es W-3,

20 si B es B-1, U^1 es CR^{41} en donde R^{41} es como se definió anteriormente, y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4.

(Punto 2)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con el punto 1, en donde W es un enlace.

(Punto 3)

25 El agente terapéutico o agente profiláctico de

acuerdo con el punto 1 o 2, en donde

(1) B es B-1 o B-2, U² es un átomo de nitrógeno e Y es Y-1, Y-2 o Y-3,

(2) B es B-1 o B-2, U² es CR⁴², e Y es Y-11, Y-12, o
5 Y-15, o

(3) B es B-4 e Y es un átomo de hidrógeno.

(Punto 4)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con el punto 3, en donde R⁴ es piridilo sustituido
10 con trihaloalquilo y un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo.

(Punto 5)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con el punto 4, en donde A es A-4.
15

(Punto 6)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con cualquiera de los Puntos 1 a 5, en donde el compuesto de azabencimidazol es cualquiera de los
20 siguientes (1) a (15):

(1) Ácido [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]acético,
25

(2) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,

(3) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,

(4) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,

(5) Ácido {[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}acético,

(6) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,

(7) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,

- (8) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,
- 5 (9) Ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil) ciclopentilo]metil]}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxílico,
- 10 (10) Ácido 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]propanoico,
- 15 (11) Ácido [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]acético,
- 20 (12) Ácido 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]propanoico,
- 25 (13) Ácido 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]propanoico,

(14) Ácido 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]propanoico, y

(15) Ácido 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]propanoico.

(Punto 7)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 6, en donde el trastorno gastrointestinal funcional es el síndrome del intestino irritable (SII).

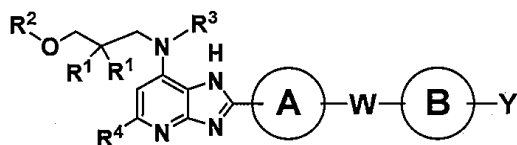
(Punto 8)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 6, en donde el trastorno gastrointestinal funcional es estreñimiento funcional.

(Punto 9)

Un agente terapéutico o agente profiláctico para la xerostomía, que comprende un compuesto de azabencimidazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como un ingrediente activo, el compuesto de

azabencimidazol que es un compuesto de la fórmula [1]:



[1]

en donde:

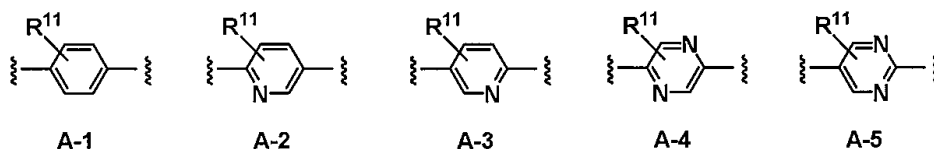
R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo, o los dos R¹ se combinan con el átomo de carbono adyacente para formar un cicloalquilo de 3 a 7 miembros o un heterociclo no aromático que contiene oxígeno;

R² es un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alcoxialquilo;

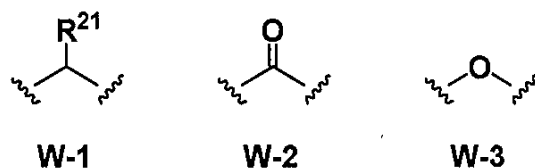
R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo;

R⁴ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste de alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de trihaloalquilo, halógeno, alcoxi y cicloalquilo;

A es un grupo de la fórmula A-1, A-2, A-3, A-4 o A-5:

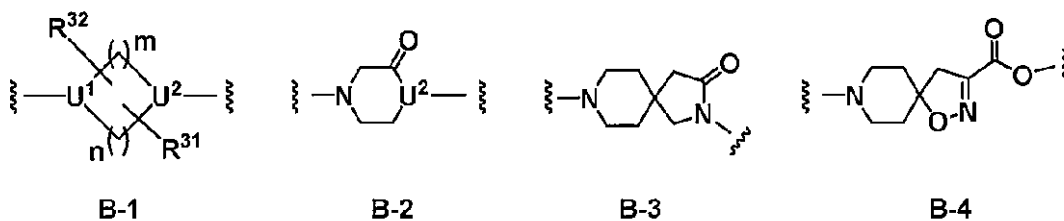


en donde el enlace en el lado izquierdo de cada grupo se une a la posición 2 del azabencimidazol en la fórmula [1], el enlace en el lado derecho se une a W en la fórmula [1], y R^{11} es un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi y nitro; W es un enlace o un grupo de la fórmula W-1, W-2 o W-3:



en donde R^{21} es un átomo de hidrógeno o alquilo;

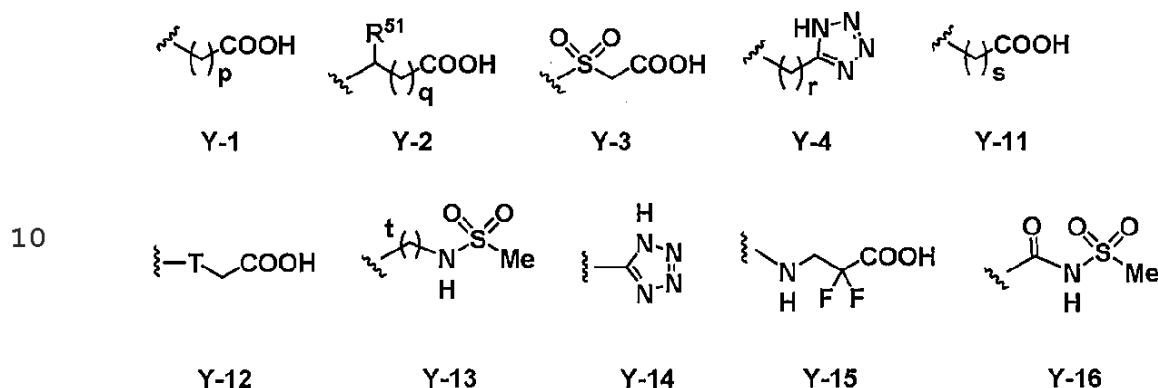
B es un grupo de la fórmula B-1, B-2, B-3 o B-4:



en donde el enlace en el lado izquierdo de cada grupo se une a W en la fórmula [1], el enlace en el lado derecho se une a Y en la fórmula [1], U^1 es un átomo de nitrógeno o CR^{41} , U^2 es un átomo de nitrógeno o CR^{42} , R^{41} y R^{42} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o un grupo hidroxilo, m y n son cada uno 1, 2 o 3, y R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o alcoxialquilo, o R^{31} y R^{32} se combinan con

un átomo de carbono adyacente para formar un puente alquileo, siempre que R^{31} y R^{32} se sustituyan en cualquier posición sustituible que no sea U^1 y U^2 ; y

Y es un átomo de hidrógeno o un grupo de cualquiera
5 de las fórmulas Y-1 a Y-4, Y-11 a Y-16:



en donde R^{51} es alquilo, p es 1, 2 o 3, q es 0, 1 o 2,
15 r es 1, 2 o 3, T es O, S, SO_2 o NR^{61} en donde R^{61} es un átomo de hidrógeno o alquilo, s es 0, 1, 2 o 3, y t es 0 o 1, con la condición de que se seleccione uno de los siguientes casos (a) a (d):

(a) cuando W es un enlace,
20 si B es B-1 o B-2 y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si B es B-1 o B-2 y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces U^1 es un átomo de nitrógeno e Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y

25 si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de

hidrógeno;

(b) cuando W es W-1,

si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y

5 si B es B-1, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16;

(c) cuando W es W-2,

10 si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4,

si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y

15 si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de hidrógeno; y

(d) cuando W es W-3,

si B es B-1, U^1 es CR^{41} en donde R^{41} es como se definió anteriormente, y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4.

20 (Punto 10)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con el punto 9, en donde W es un enlace.

(Punto 11)

25 El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con el punto 9 o 10, en donde

(1) B es B-1 o B-2, U² es un átomo de nitrógeno e Y es Y-1, Y-2 o Y-3,

(2) B es B-1 o B-2, U² es CR⁴², e Y es Y-11, Y-12, o Y-15, o

5 (3) B es B-4 e Y es un átomo de hidrógeno.

(Punto 12)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con el punto 11, en donde R⁴ es piridilo sustituido con trihaloalquilo y un grupo seleccionado del grupo que
10 consiste de alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo.

(Punto 13)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con el punto 12, en donde A es A-4.

15 (Punto 14)

El agente terapéutico o agente profiláctico de acuerdo con cualquiera de los puntos 9 a 13, en donde el compuesto de azabencimidazol es cualquiera de los siguientes (1) a (15):

20 (1) Ácido [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]acético,

(2) Ácido 4-fluoro-1-(5-{5-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}-

25

(metil) amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxílico,

(3) Ácido 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}-

5 (metil) amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxílico,

(4) Ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]}-

10 (metil) amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxílico,

(5) Ácido { [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}acético,

15 (6) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,

(7) Ácido 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)piperidina-4-carboxílico,

(8) Ácido 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-

25

il)piperidina-4-carboxílico,

(9) Ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)-
piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil) ciclopentilo]metil]-
(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-

5 il)piperidina-4-carboxílico,

(10) Ácido 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]propanoico,

10 (11) Ácido [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]acético,

(12) Ácido 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-
15 (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]propanoico,

(13) Ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-
20 (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]propanoico,

(14) Ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[2-ciclopropil-6-
25 (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]propanoico, y

(15) Ácido 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]propanoico.

Efectos ventajosos de la invención

De acuerdo con la presente invención, es posible proporcionar un agente terapéutico o agente profiláctico novedoso para trastornos gastrointestinales funcionales o xerostomía, que contiene un compuesto de azabencimidazol representado por la fórmula [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, como un ingrediente activo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15 La figura 1 muestra los números de heces de ratones modelo de estreñimiento a los que se administraron los compuestos de los Ejemplos 1 a 4.

La figura 2 muestra los números de heces de ratones modelo de estreñimiento a los que se administraron los compuestos de los Ejemplos 6 y 7.

La figura 3 muestra los números de heces de ratones modelo de estreñimiento a los que se administraron los compuestos de los Ejemplos 8 a 11.

La figura 4 muestra los números de heces de ratones modelo de estreñimiento a los que se administraron los

compuestos de los Ejemplos 12 a 15.

La figura 5 muestra el peso seco de las heces en los casos de la figura 1.

La figura 6 muestra el peso seco de las heces en los
5 casos de la figura 2.

La figura 7 muestra el peso seco de las heces en los casos de la figura 3.

La figura 8 muestra el peso seco de las heces en los casos de la figura 4.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15

El significado de cada término como se usa en la presente se describe a continuación. A menos que se especifique lo contrario, cada término se usa en el mismo significado cuando se usa solo o en combinación con otros
15 términos.

"Halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

20

Los ejemplos de "alquilo" incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 1 a 8 átomos de carbono, y más preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, terc-pentilo, 2-
25 metilbutilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, 1-

etilbutilo, isohexilo, neohehexilo, 1,1-dimetilbutilo, texilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo e isooctilo.

5 Los ejemplos de las porciones alquilo de "alcoxialquilo" y "alquilo sustituido con cicloalquilo" incluyen el mismo "alquilo" como se describió anteriormente.

"Trihaloalquilo" se refiere a un grupo en el que el "alquilo" anterior se sustituye con tres "halógenos" descritos anteriormente. Los ejemplos específicos de
10 "trihaloalquilo" incluyen trifluorometilo, triclorometilo y trifluoroetilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo en el que el "alquilo" anterior se une a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alcoxi" incluyen alcoxi lineal o ramificado
15 que tiene 1 a 8 átomos de carbono y preferentemente 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de "alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi y n-octiloxi.

20 Los ejemplos de la porción alcoxi de "alcoxialquilo" incluyen el mismo "alcoxi" como se describió anteriormente.

Los ejemplos de "alquileno" incluyen un alquileno que tiene un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de
25 "alquileno" incluyen metileno, etileno y propileno.

Los ejemplos de "cicloalquilo" incluyen grupos hidrocarburo saturados mono-, di- y tricíclicos que tienen 3 a 10 átomos de carbono. Es preferible que el cicloalquilo monocíclico tenga 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos
 5 específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo.

Ejemplos de la porción cicloalquilo de "alquilo sustituido con cicloalquilo" incluyen el mismo "cicloalquilo"
 10 como se describió anteriormente.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico no aromático que contiene oxígeno" incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 8 miembros, más preferentemente un grupo heterocíclico no aromático de 5 a 7 miembros, que contiene un
 15 átomo de oxígeno como un átomo que constituye un anillo además de átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "grupo heterocíclico no aromático que contiene oxígeno" incluyen oxolanilo (1-oxolanilo, 2-oxolanilo), oxanilo (1-oxanilo, 2-oxanilo, 3-oxanilo) y oxepanilo (1-oxepanilo, 2-oxepanilo, 3-oxepanilo).
 20

En lo sucesivo, se describe cada símbolo de la fórmula [1].

En la fórmula [1], opcionalmente, cada R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo, o los dos R^1 se combinan con el átomo
 25 de carbono adyacente para formar un cicloalquilo de 3 a 7

miembros o un heterociclo no aromático que contiene oxígeno.

El "alquilo" para R^1 es preferentemente metilo, etilo, n-propilo y n-butilo, y más preferentemente metilo y etilo.

5 El "cicloalquilo" para R^1 es preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y más preferentemente ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 El "grupo heterocíclico no aromático que contiene oxígeno" para R^1 es preferentemente 1-oxanilo, 2-oxanilo y 3-oxanilo, y más preferentemente 3-oxanilo.

En la fórmula [1], R^2 es un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alcoxialquilo.

15 El "alquilo" para R^2 es preferentemente metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y n-pentilo, y más preferentemente metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

El "cicloalquilo" para R^2 es preferentemente ciclopropilo y ciclobutilo.

20 El cicloalquilo de "alquilo sustituido con cicloalquilo" para R^2 es preferentemente ciclobutilo y ciclopentilo, y más preferentemente ciclobutilo.

El alquilo de "alquilo sustituido con cicloalquilo" para R^2 es preferentemente metilo y etilo, y más preferentemente metilo.

25 El alcoxí de "alcoxialquilo" para R^2 es

preferentemente metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi, y más preferentemente metoxi y etoxi.

El alquilo de "alcoxialquilo" para R^2 es preferentemente metilo, etilo y propilo, y más
5 preferentemente metilo y etilo.

En la fórmula [1], R^3 es un átomo de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo o alcoxialquilo.

El "alquilo" para R^3 es preferentemente metilo, etilo
10 y n-propilo, y más preferentemente metilo y etilo.

El alcoxí de "alcoxialquilo" para R^3 es preferentemente metoxi y etoxi, y más preferentemente metoxi.

En la fórmula [1], R^4 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que
15 consiste de alquilo, trihaloalquilo, alcoxí, ciano y cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste de trihaloalquilo, halógeno, alcoxí y cicloalquilo.

El "alquilo" en piridilo opcionalmente sustituido con
20 uno o dos alquilos para R^4 es preferiblemente metilo, etilo y n-propilo.

El "trihaloalquilo" en piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos para R^4 es preferiblemente trifluorometilo.

25 El "alcoxí" en piridilo opcionalmente sustituido con

uno o dos alcoxi para R^4 es preferentemente metoxi, etoxi, n-propoxi y n-butoxi, y más preferentemente etoxi.

El "cicloalquilo" en piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos cicloalquilos para R^4 es
5 preferiblemente ciclopropilo y ciclobutilo, y más preferiblemente ciclopropilo.

El "trihaloalquilo" en fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 trihaloalquilos para R^4 es preferiblemente trifluorometilo.

10 El "halógeno" en fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos para R^4 es preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de flúor, y más preferentemente un átomo de flúor.

15 El "alcoxi" en fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi para R^4 es preferentemente metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi, y más preferentemente metoxi y etoxi.

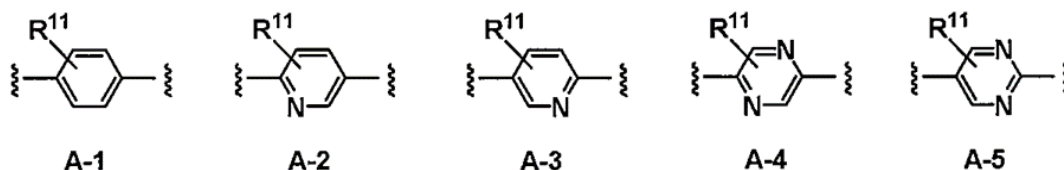
20 El "cicloalquilo" con el cual el fenilo se sustituye opcionalmente para R^4 es preferentemente ciclopropilo y ciclobutilo, y más preferentemente ciclopropilo.

R^4 es preferentemente piridilo sustituido con trihaloalquilo y un grupo seleccionado del grupo que consiste de alquilo, trihaloalquilo, alcoxi, ciano y cicloalquilo como se describió anteriormente.

25 En la fórmula [1], A es un grupo de la fórmula A-1,

A-2, A-3, A-4 o A-5.

5



En la fórmula [1], R^{11} es un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi y nitro.

10

El "halógeno" para R^{11} es preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de flúor, y más preferentemente un átomo de cloro y un átomo de flúor.

El "alquilo" para R^{11} es preferentemente metilo, etilo y n-propilo, y más preferentemente metilo y etilo.

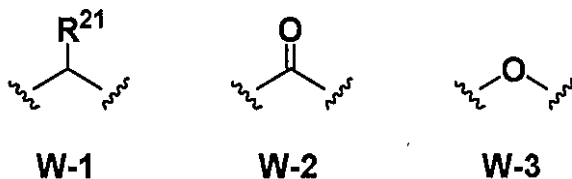
15

El "alcoxi" para R^{11} es preferentemente metoxi y etoxi, y más preferentemente metoxi.

En la fórmula [1], A es preferentemente A-4.

En la fórmula [1], W es un enlace, o se selecciona de W-1, W-2 y W-3.

20



25

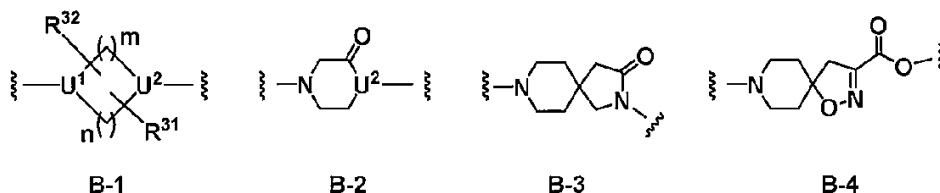
R^{21} en W-1 es un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno y alquilo.

El "alquilo" para R^{21} es preferentemente metilo y etilo, y más preferentemente metilo.

W en la fórmula [1] es preferentemente un enlace.

B se selecciona de B-1, B-2, B-3 y B-4.

5



10

en donde el enlace en el lado izquierdo de cada uno de B-1 a B-4 se une a W en la fórmula [1], y el enlace en el lado derecho se une a Y en la fórmula [1].

U^1 representa un átomo de nitrógeno o CR^{41} , y U^2 representa un átomo de nitrógeno o CR^{42} .

15

R^{41} y R^{42} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o un grupo hidroxilo. m y n son cada uno 1, 2 o 3.

20

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo, halógeno o alcoxialquilo, o R^{31} y R^{32} se pueden combinar con un átomo de carbono adyacente para formar un puente alquileno.

R^{31} y R^{32} sustituyen en cualquier posición sustituible que no sea U^1 y U^2 .

25

El "alquilo" para R^{31} y R^{32} es preferentemente metilo y etilo, y más preferentemente metilo.

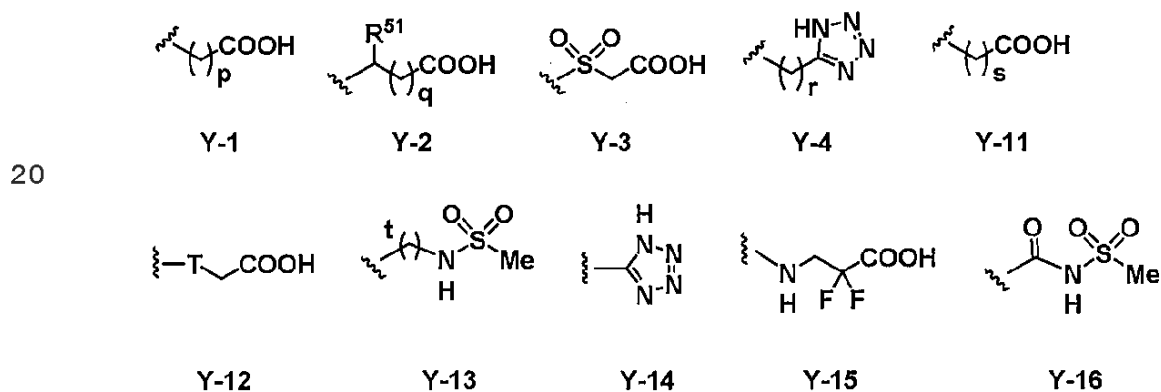
El "halógeno" para R^{31} y R^{32} es preferentemente un átomo de flúor.

El "alquilo" del "alcoxialquilo" para R^{31} y R^{32} es preferentemente metilo, etilo y n-propilo, y más
5 preferentemente metilo y etilo.

El alcoxi del "alcoxialquilo" para R^{31} y R^{32} es preferentemente metoxi y etoxi, y más preferentemente metoxi. El puente de alquileno formado por R^{31} y R^{32} es preferentemente un puente de alquileno lineal que tiene 1 a 3
10 átomos de carbono, y más preferentemente un puente de metileno o un puente de etileno.

En la fórmula [1], B es preferentemente B-1, B-2 y B-4, más preferentemente B-1 y B-4, y además preferentemente B-1.

15 Y es un átomo de hidrógeno, o seleccionado de Y-1 a Y-4 e Y-11 a Y-16.



25 R^{51} es alquilo; p es 1, 2 o 3; q es 0, 1 o 2; r es 1, 2

o 3; T es O, S, SO₂ o NR⁶¹ en donde R⁶¹ es un átomo o alquilo de hidrógeno; s es 0, 1, 2 o 3; y t es 0 o 1.

El "alquilo" para R⁵¹ y R⁶¹ es preferentemente metilo, etilo y n-propilo, y más preferentemente metilo y etilo.

5 En la fórmula [1], Y es preferentemente Y-1, Y-2, Y-3, Y-11, Y-12 e Y-15.

En cuanto a la combinación de W, B e Y en la fórmula [1]:

(a) cuando W es un enlace,

10 si B es B-1 o B-2 y U² es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y preferentemente Y-1, Y-2 o Y-3,

si B es B-1 o B-2 y U² es CR⁴² en donde R⁴² es como se definió anteriormente, entonces U¹ es un átomo de nitrógeno e Y
15 es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y preferentemente Y-11, Y-12 o Y-15, y

si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de hidrógeno;

(b) cuando W es W-1,

si B es B-1, U¹ es un átomo de nitrógeno, y U² es un
20 átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y preferentemente Y-1, Y-2 o Y-3, y

si B es B-1, U¹ es un átomo de nitrógeno, y U² es CR⁴² en donde R⁴² es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y preferentemente Y-11, Y-12
25 o Y-15;

(c) cuando W es W-2,

si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y preferentemente Y-1, Y-2 o Y-3,

5 si B es B-1 o B-2, U^1 es un átomo de nitrógeno, y U^2 es CR^{42} en donde R^{42} es como se definió anteriormente, entonces Y es Y-11, Y-12, Y-13, Y-14, Y-15 o Y-16, y preferentemente Y-11, Y-12 o Y-15, y

 si B es B-3 o B-4, entonces Y es un átomo de hidrógeno;
10 y

(d) cuando W es W-3,

Si B es B-1,

U^1 es CR^{41} , en donde R^{41} es como se definió anteriormente, y

15 U^2 es un átomo de nitrógeno, entonces
 Y es Y-1, Y-2, Y-3 o Y-4, y preferentemente Y-1, Y-2 o Y-3.

 El compuesto de la presente invención se puede preparar a partir de un compuesto conocido o un intermediario fácilmente
20 sintetizable, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método, Ejemplos descritos a continuación, o un método conocido. En la preparación del compuesto de la presente invención, en el caso en que un material de inicio tiene un sustituyente que afecta la reacción, la reacción en general se lleva a cabo después de
25 proteger el material de inicio con un grupo protector adecuado

de antemano mediante un método conocido. El grupo protector se puede remover por un método conocido después de la reacción.

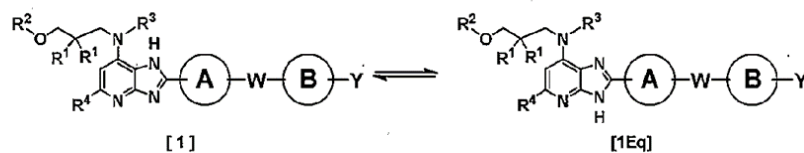
El compuesto de azabencimidazol de acuerdo con la presente invención puede ser usado tal cual para productos farmacéuticos, y también puede ser usado en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de la sal, de acuerdo con un método conocido. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales con ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, sales con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido málico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido metanosulfónico, sales con metales alcalinos tal como litio, potasio y sodio, sales con metales alcalinotérreos tal como magnesio y calcio, y sales con una base orgánica tal como sales de amonio. Estas sales se pueden formar por métodos bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, en el caso en que el compuesto de la presente invención es una sal de clorhidrato, la sal de clorhidrato se puede preparar al disolver el compuesto de azabencimidazol de acuerdo con la presente invención en una solución de cloruro de hidrógeno en alcohol, una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, una solución de cloruro de

hidrógeno en éter metílico de ciclopentilo o una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener un carbono asimétrico, y los respectivos
 5 estereoisómeros y mezclas de los mismos se incluyen en la presente invención. Los estereoisómeros se pueden preparar, por ejemplo, por medio de resolución óptica a partir del racemato del mismo de acuerdo con un método conocido usando un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico, ácido
 10 dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido sulfónico de 10 alcanfor, etc.), usando su basicidad, o usando un compuesto ópticamente activo preparado de antemano como un material de inicio. Además, los estereoisómeros también se pueden preparar mediante resolución óptica usando una columna quirral o mediante
 15 síntesis asimétrica.

La fórmula [1] de la presente invención no se limita a un isómero específico, sino que incluye todos los isómeros y racematos posibles. Por ejemplo, como se muestra a continuación, también se incluyen los tautómeros [1Eq] y
 20 estereoisómeros.



los símbolos son como se definió anteriormente.

La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor que se libera desde los extremos de los nervios parasimpáticos y los nervios motores y que transmite estímulos nerviosos al unirse
5 a los receptores de acetilcolina (AChR). Los receptores de acetilcolina se clasifican a grandes rasgos en receptores muscarínicos acoplados a la proteína G y receptores nicotínicos tipo canal iónico. Los receptores muscarínicos se clasifican en cinco subtipos, M1 a M5. Se ha informado que
10 los receptores muscarínicos de subtipo M3 (en lo sucesivo, a veces denominados "receptores M3") se expresan principalmente en la vejiga, tracto gastrointestinal, pupila, glándula salival, glándula lagrimal, etc., y participan en la contracción de la vejiga, tracto gastrointestinal y pupila,
15 secreción de saliva y lágrimas, etc. (ver Documentos no de patente 4 y 5).

Con respecto a los receptores acoplados a la proteína G, ha habido muchos informes sobre la estructura de un sitio alostérico diferente de un sitio ortostérico al que se une un
20 agonista endógeno, y este sitio alostérico está atrayendo mucha atención en los últimos años (ver Documento no de patente 6). Dependiendo del ligando que se une al sitio alostérico, se cambia la estructura del receptor y se aumenta la fuerza de unión entre el agonista endógeno y el receptor.
25 Por consiguiente, se pueden mejorar los niveles de señal

dependientes de la estimulación del agonista endógeno para el receptor. Como se usa en la presente, un ligando que mejora el nivel de señal del receptor debido al agonista endógeno al unirse al sitio alostérico como se describió anteriormente se refiere como un modulador alostérico positivo (PAM). Es decir, un modulador alostérico positivo significa un ligando que se une al sitio alostérico diferente del sitio ortostérico, al que se une el agonista endógeno, y mejora una señal del agonista.

Además, con respecto a los receptores M3, en los últimos años, se ha reportado un sitio alostérico diferente de un sitio ortostérico al que se une un agonista endógeno (acetilcolina, muscarínico) (ver Documento no de patente 7). Se considera que los PAM para el receptor M3 (en lo sucesivo, denominados "M3 PAM") son capaces de mejorar los niveles de señal dependientes de la estimulación de agonistas endógenos para los receptores M3. Por lo tanto, los M3 PAM pueden mejorar los niveles de señal de los receptores M3 en condiciones más fisiológicas, y se espera que sean terapéuticamente prometedores para el tratamiento de enfermedades que involucren receptores M3.

Como se muestra en los ejemplos de prueba descritos más adelante, el compuesto de la presente invención tiene actividad de M3 PAM y tiene un efecto de mejorar la función gastrointestinal y un efecto de promover la salivación. En la

presente, la actividad de M3 PAM significa un efecto de mejora de la función del receptor M3 mediante la unión a un sitio (sitio alostérico) diferente del sitio de unión (sitio ortostérico) de un activador endógeno (acetilcolina o muscarina) en el receptor M3.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede usar como un agente terapéutico o un agente profiláctico para trastornos gastrointestinales funcionales o xerostomía.

10 Cuando el compuesto de la presente invención se administra como un producto farmacéutico, el compuesto de la presente invención se administra a un mamífero incluido el humano, tal como es o como una composición farmacéutica que contiene el compuesto en una cantidad, tal como 0.001% a 15 99.5%, preferentemente 0.1% a 90%, en un portador inerte y no tóxico farmacéuticamente aceptable.

Las enfermedades a las que se puede aplicar el compuesto de la presente invención incluyen trastornos gastrointestinales funcionales. Los trastornos 20 gastrointestinales funcionales incluyen trastornos esofágicos funcionales, trastornos gastroduodenales funcionales, trastornos intestinales funcionales, síndrome de dolor abdominal funcional, trastornos funcionales de la vesícula biliar/esfínter de Oddi y síndrome rectal-anal funcional. Por 25 ejemplo, trastornos esofágicos funcionales incluyen acidez

estomacal funcional, trastornos gastroduodenales funcionales incluyen dispepsia funcional y trastornos del intestino funcional incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), estreñimiento funcional y estreñimiento inducido por opioides.

Además, las enfermedades a las que se puede aplicar el compuesto de la presente invención incluyen xerostomía. Los ejemplos de xerostomía incluyen xerostomía causada por una enfermedad predeterminada, envejecimiento, trastorno de las glándulas salivales debido a la irradiación, fatiga mental o efectos secundarios durante la administración del fármaco. Los ejemplos de la enfermedad predeterminada incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades virales, diabetes, anemia, hipernatremia y trastornos renales.

El compuesto de la presente invención se puede usar como un agente terapéutico para diversos trastornos como se describió anteriormente, por ejemplo, para mamíferos tal como humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos y monos, tal como es o mediante la mezcla del compuesto de la presente invención con un portador farmacológicamente aceptable o similar para preparar una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0.001% a 99.5% y preferentemente 0.1% a 90% del compuesto de la presente invención.

La dosis como un producto farmacéutico se ajusta

preferentemente teniendo en cuenta las condiciones tal como edad, peso, tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, vía de administración, tipo del compuesto de la presente invención, si es o no una sal, y el tipo de la sal. En
5 general, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención para adultos, en el caso de administración oral, se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de 0.01 mg a 5 g/día/adulto, preferentemente de 1 mg a 500 mg/día/adulto. En algunos casos, una cantidad menor puede ser suficiente o
10 se puede requerir una cantidad mayor. Usualmente, la dosificación se puede administrar una vez al día o se puede dividir y administrar varias veces al día, o en el caso de administración intravenosa, la dosificación se puede administrar de forma rápida o sostenible dentro de 24 horas.

15 Uno o más átomos de hidrógeno, carbono y/u otros en el compuesto de la presente invención se pueden reemplazar con un isótopo de los mismos. Los ejemplos de estos isótopos incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , y ^{36}Cl , es decir, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno,
20 fósforo, azufre, flúor, yodo, y cloro. El compuesto sustituido con este isótopo también es útil como un producto farmacéutico e incluye todos los compuestos radiomarcados del compuesto de la presente invención.

La presente invención se describe con más detalle con
25 referencia a, pero no se limita a, los siguientes ejemplos de

referencia, ejemplos y ejemplos de prueba.

Se usaron las siguientes abreviaturas en los ejemplos.

TFA: Ácido trifluoroacético

5

Pt-C: Platino-carbono

Pd-C: Paladio-carbono

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$: Aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona) bispaladio

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: Tris(dibencilidenacetona)bispaladio

10

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$: Aducto de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II)•diclorometano

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: Acetato de paladio(II)

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

15

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

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

PPh_3 : Trifenilfosfina

Boc: Ter-butoxicarbonilo

20

Bn: Bencilo

Ts: 4-Toluenosulfonilo

SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetil

DAST: Trifluoruro de azufre (dietilamino)

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-

25

il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

DEAD: Azodicarboxilato de dietilo

DMF: Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

THF: Tetrahidrofurano

5

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

TEA: Trietilamina

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno

CDCl₃: Cloroformo deuterado

DMSO-d₆: Dimetilsulfóxido deuterado

10

TLC: Cromatografía de capa fina

MS: Espectrometría de masa

LCMS: Cromatografía líquida de alto desempeño-
espectrometría de masa

ESI: Ionización por pulverización de electrones

15

M: Concentración molar (mol/L)

MS se realizó usando LCMS. Se usó ESI como un método
para ionización. Los valores observados de la espectrometría
de masas se expresan como m/z.

20

Las condiciones de medición para LCMS son las
siguientes.

Instrumento: Sistema ACQUITY UPLC MS/PDA (Waters)

Espectrómetro de masa: Detector Waters 3100 MS

Detector de matriz de fotodiodos: Detector ACQUITY
PDA (longitud de onda detectada por UV: 210 a 400 nm)

25

Columna: Acquity BEH C18, 1.7 μ m, 2.1x50 mm

Velocidad de flujo: 0.5 mL/min

Temperatura de columna: 40°C

Solvente;

5 A: ácido fórmico al 0.1%/H₂O (v/v; el mismo en lo sucesivo)

B: ácido fórmico al 0.1%/acetonitrilo

El espectro RMN ¹H se obtuvo usando el Espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear JNM-ECS400 (JEOL RESONANCE Ltd.). Los picos observados se muestran como valores de
10 desplazamiento químico δ (ppm) (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, brs = singlete ancho, m = multiplete, dd = doble doblete, dt = doble triplete).

En el experimento usando microondas, se usó el iniciador 60 (fabricado por Biotage), que puede alcanzar una
15 temperatura de 40 a 250 °C y una presión de hasta 20 bar.

Los compuestos descritos en la presente descripción se nombraron usando software de denominación, ACD/NAME (marca registrada, Advanced Chemistry Development Inc.) de acuerdo con las reglas de IUPAC o ChemBioDraw (versión 14.0,
20 Cambridge Soft), o se nombraron de acuerdo con la nomenclatura de IUPAC.

En un nombre de un compuesto, los descriptores "r" y "s" (minúsculas) se refieren a la estereoquímica de un átomo de carbono pseudoasimétrico de acuerdo con las reglas de
25 IUPAC.

Ejemplo de referencia 1: Clorhidrato de 1-[1-(etoximetil)-ciclopentil]-N-metilmetanamina

Paso 1. Preparación de 1-(etoximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo

5 Se adicionó hidruro de sodio al 60% (16.5 g) a una solución de 1-(hidroximetil)ciclopentano-1-carbonitrilo (43.1 g) en DMF (1150 mL) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se adicionó yoduro de etilo (64.4 g) a la mezcla con
10 enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de confirmar el consumo del material de inicio en TLC, se adicionaron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina
15 saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (48.0 g).

Paso 2. Preparación de {[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}metil carbamato de terc-butilo

20 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (11.4 g) en THF (800 mL), y se adicionó gota a gota una solución de 1-(etoximetil) ciclopentano-1-carbonitrilo (46.0 g), obtenida en el paso 1, en THF (200 mL) a la mezcla con agitación bajo
25 enfriamiento con hielo. Después de completar el goteo, la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se adicionaron secuencialmente gota a gota, agua (11.4 mL), hidróxido de sodio acuoso al 15% (11.4 mL) y agua (34.2 mL) a la mezcla de reacción. Después de completar el goteo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y los insolubles se filtraron a través de Celite y se lavaron con THF (220 mL) tres veces. Se adicionaron trietilamina (46.0 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (72.1 g) al filtrado resultante con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (600 mL), se adicionó hidruro de sodio al 60% (14.4 g) a la solución con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se adicionó yoduro de metilo (22.5 mL) gota a gota a la mezcla de reacción. Después de completar el goteo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se diluyó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo-hexano (1:2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre

sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (71.2 g).

5 Paso 3. Preparación de clorhidrato de 1-[1-(etoximetil)-ciclopentil]-N-metilmetanamina

Se agitó a temperatura ambiente una solución de {[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}metil carbamato de terc-butilo (71.2 g), obtenida en el Paso 2, en acetato de etilo (52.5 mL), y se adicionó cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 328 mL) a la mezcla, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con hexano y luego se secó para dar el compuesto del título (50.3 g).

Ejemplo de referencia 2: Clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)-ciclopentil]-N-metilmetanamina

Paso 1. Preparación de {[1-(hidroximetil)-ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo

20 Se adicionó trietilamina (60.2 mL) a una solución de [1-(aminometil)-ciclopentil]metanol (50.7 g) en THF (304 mL) con agitación bajo enfriamiento con hielo. Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (94.2 g) en THF (101 mL) se adicionó gota a gota a la mezcla. Después de la finalización del goteo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se removi6 bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo-hexano (1:9) (700 mL) y la dilución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los insolubles se recolectaron por filtración, se lavaron con hexano y luego se secaron para dar el compuesto del título (49.2 g). Además, el solvente se removi6 bajo presión reducida del filtrado y el residuo se purific6 por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (15.9 g).

Paso 2. Preparación de {[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}metil carbamato de terc-butilo

Se adicion6 yoduro de metilo (47 mL) a una solución de {[1-(hidroximetil)-ciclopentil]metil}carbamato de terc-butilo (58 g), obtenida en el paso 1, en DMF (505 mL) con agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicion6 hidruro de sodio al 60% (30 g) en porciones a la mezcla con agitación bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos, luego la temperatura de la mezcla se aument6 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Se adicion6 agua (800 mL) gota a gota a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (68 g).

Paso 3. Preparación de clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)-ciclopentil]-N-metilmetanamina

El compuesto del título (52 g) se obtuvo como se describe en el Ejemplo de referencia 1, paso 3, usando {[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}metil carbamato de terc-butilo obtenido en el paso 2 en lugar de {[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}metil carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 3: 4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina

Se adicionaron 1,4-Dioxano (9.6 mL) y agua (2.4 mL) al ácido [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]borónico (0.6 g), 4,6-dicloropiridin-2-amina (0.45 g) y carbonato de potasio (1.2 g), y la mezcla se desgasificó. Luego, se adicionó Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (118 mg) a la mezcla a temperatura ambiente con agitación bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.5 g).

Ejemplo de referencia 4: 4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina

5 Se adicionó ácido sulfúrico concentrado (2.5 mL) a 4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina (0.5 g) bajo enfriamiento con hielo, y luego se adicionó nitrato de potasio (165 mg) en porciones a la mezcla. La mezcla se agitó durante 15 minutos bajo enfriamiento por
10 hielo y luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 4 M (25 mL) a la mezcla y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre
15 sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.35 g).

Ejemplo de referencia 5: 6-Cloro-N⁴-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N 4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina

20 Se agitó una mezcla de clorhidrato de 4,6-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (6.3 g), 3-metoxi-N,2,2-trimetilpropan-1-amina (6.6 g), DIPEA (16 mL) y 2-propanol (100 mL) a 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó agua (50 mL) a la mezcla y el precipitado se
25 recogió por filtración, se lavó secuencialmente con 2-

propanol y agua y luego se secó para proporcionar el compuesto del título (8.0 g).

Ejemplo de referencia 6: 6'-Ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil) [2,3'-bipiridina]-4,6-diamina

Se desgasificó una mezcla de 6-cloro-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-3-nitropiridin-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), carbonato de potasio (3.0 g), 1,4-dioxano (29 mL) y agua (11 mL), y se adicionó Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (0.24 g) a la mezcla con agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 95°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (3.5 g).

Ejemplo de referencia 7: 2'-Etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil) [2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina

Se adicionaron cloruro de amonio (234 mg) y hierro reducido (polvo, 244 mg) a una mezcla de 2'-etoxi-N⁴-{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metil-5-nitro-6'-

(trifluorometil)[2,4'-bipiridina] -4,6-diamina (684 mg), 2-propanol (7.5 mL) y agua (2.5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo y agua, y los insolubles se filtraron a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removi6 bajo presión reducida y el residuo se purific6 por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (570 mg).

Ejemplo de referencia 8: 6'-Ciclopropil-N⁴-{[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina

Se adicion6 polvo de zinc (3.9 g) a una mezcla de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina] -4,6-diamina (5.8 g), cloruro de amonio (1.9 g), 2-propanol (39 mL) y agua (20 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo, y los insolubles se filtraron a través de Celite. El filtrado se concentr6 bajo presión reducida, y luego el residuo se purific6 por cromatografía en columna de gel de

sílice para dar el compuesto del título (5.3 g).

Ejemplo de referencia 9: 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo

5 Paso 1. Preparación de (3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de 5-cloropirazina-2-carbaldehído (350 mg), (3R)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (541 mg), DIPEA (1.28 mL) y THF (4.9 mL) a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y acetato de etilo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (755 mg).

10

15

Paso 2. Preparación de 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il] propanoato de etilo

Se disolvió (3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (816 mg) en acetato de etilo (5.3 mL), se adicionó cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 5.3 mL) a la solución con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se mezcló con acetonitrilo (5 mL). Se adicionaron DIPEA (2.31 mL) y 3-bromopropanoato de

20

25

etilo (0.442 mL) a la mezcla con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (676 mg).

Ejemplo de referencia 10: 1-(5-formilpirazin-2-il) piperidin-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 5-cloropirazina-2-carbaldehído (0.49 g), piperidina-4-carboxilato de etilo (0.54 g), DMSO (10 mL) y bicarbonato de sodio (1.4 g) a 70°C durante 17 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se enfrió con hielo, se diluyó con agua, ácido clorhídrico 2 M (6 mL) y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (0.79 g).

Ejemplo de referencia 11: 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo

Se agitó una mezcla de 3-(piperazin-1-il)propanoato de etilo (0.142 mL), 5-cloropirazina-2-carbaldehído (100 mg), carbonato de potasio (485 mg) y DMSO (3.5 mL) a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con cloruro de amonio acuoso

saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (138 mg).

Ejemplo de referencia 12: {[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo

Una mezcla de 5-cloropirazina-2-carbaldehído (0,55 g), hidrocloreuro de [(piperidin-4-il)oxi]acetato de etilo (0.92 g), THF (7.7 mL) y DIPEA (2.7 mL) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.0 g).

Ejemplo de referencia 13: 2'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina

Se desgasificó una mezcla de 6-cloro-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina (1.0 g), 2-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)-piridina (1.1 g),
 carbonato de potasio (1.2 g), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (95 mg), 1,4-
 dioxano (12 mL) y agua (4.5 mL) y se agitó a 90 °C en una
 atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se
 5 enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y
 acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa
 orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó
 sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró bajo
 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
 10 columna de gel de sílice para dar 2'-ciclopropil-N⁴-{[1-
 (metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-5-nitro-6'-
 (trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,6-diamina. Este compuesto
 se mezcló con 2-propanol (9.7 mL), agua (2.9 mL), cloruro de
 amonio (0.47 g) y polvo de zinc (0.95 g), y la mezcla se
 15 agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles
 se filtraron a través de Celite y el filtrado se concentró
 bajo presión reducida. El residuo se purificó por
 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
 compuesto del título (1.2 g).

20 **Ejemplo de referencia 14: [4-(3-fluoro-4-
 formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo**

Paso 1. Preparación de 4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-
 1-carboxilato de terc-butilo

25 Se adicionó PPh₃ (782 mg) a una mezcla de 4-
 hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg), 2-

fluoro-4-hidroxibenzaldehído (175 mg) y THF (10 mL) con agitación a temperatura ambiente, y se adicionó DEAD (1.4 mL) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo. La temperatura de la mezcla se aumentó a temperatura ambiente y se agitó la mezcla. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y solución salina saturada, y luego la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (175 mg).

Paso 2. Preparación de [4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo

Se adicionó cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 0.68 mL) a una solución de 4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (175 mg), obtenida en el paso 1, en metanol (1.4 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se agitó a 40°C durante 2 horas, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y luego se secó para dar clorhidrato de 2-fluoro-4-[(piperidin-4-il)oxi]benzalaldehído. Este compuesto se mezcló con acetonitrilo (2 mL), DIPEA (0.47 mL) y se adicionó bromoacetato de etilo (0.078 mL) a la mezcla con agitación a

temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (130 mg).

5 **Ejemplo de referencia 15: [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]acetato de etilo**

10 Se agitó una mezcla de 6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metilpiridina-2,3,4-triamina (50 mg), [4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo (35 mg), ditionito de sodio (53 mg) y DMF (1 mL) a 100 °C durante 4 horas. Se adicionó además ditionito de sodio (21 mg) a la
15 mezcla, y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (67
20 mg).

Ejemplo de referencia 16: 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)piperidina-4-carboxilato de etilo

25 Se agitó una mezcla de 2'-etoxi-N⁴-{[1-

(metoximetil)ciclobutil]metil}-N⁴-metil-6'-
 (trifluorometil)[2,4'-bipiridina] -4,5,6-triamina (2.30 g),
 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo
 (1.45 g), ditionito de sodio (2.30 g) y DMF (26 mL) a 110
 5 °C durante 4.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a
 temperatura ambiente y entonces se concentró bajo presión
 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
 columna de gel de sílice para dar el compuesto del título
 (3.06 g).

10 **Ejemplo de referencia 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]oxi}acetato de etilo

Se agitó una mezcla de 2'-ciclopropil-N⁴-{[1-
 15 (metoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-6'-
 (trifluorometil)[2,4'-bipiridina] -4,5,6-triamina (115 mg),
 {[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo
 (79 mg), ditionito de sodio (112 mg) y DMF (2.6 mL) a 100 °C
 durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente,
 20 luego se diluyó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado
 y se extrajo con acetato de etilo-hexano. La capa orgánica se
 lavó con agua y solución salina saturada, y el solvente se
 removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por
 cromatografía en columna de gel de sílice para dar el
 25 compuesto del título (142 mg).

Ejemplo de referencia 18: 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)piperidina-4-carboxilato de etilo

5 Se agitó una mezcla de 2'-etoxi-N⁴-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (32 mg), ditionito de sodio (51 mg) y DMF (1 mL) a 100°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se
10 enfrió a temperatura ambiente y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (75 mg).

Ejemplo de referencia 19: 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)piperidina-4-carboxilato de etilo

15 Se agitó una mezcla de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (30 mg), ditionito de sodio (23 mg) y DMF (0.72 mL) a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por cromatografía en
20 columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (76

mg) .

Ejemplo de referencia 20: 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentilo]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 2'-etoxi-N⁴-{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina (50 mg), 1-(5-formilpirazin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (31 mg), ditionito de sodio (48 mg) y DMF (1 mL) a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (75 mg).

Ejemplo de referencia 21: 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]propanoato de etilo

Se agitó una mezcla de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina (1.12 g), 3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo (0.742 g), ditionito de sodio (1.05 g) y DMF (24 mL) a 110 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente,

luego se adicionó ditionito de sodio (1.05 g) a la mezcla y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.24 g).

Ejemplo de referencia 22: [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]acetato de etilo

Se agitó una mezcla de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina (35.6 mg), [4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo (25.7 mg), ditionito de sodio (34.5 mg) y DMF (0.79 mL) a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (40.7 mg).

Ejemplo de referencia 23: 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]propanoato de etilo

Se agitó una mezcla de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina (38 mg), 3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo (29 mg), ditionito de sodio (36 mg) y DMA (0.82 mL) a 110 °C durante 11 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (48 mg).

Ejemplo de referencia 24: 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]propanoato de etilo

Se agitó una mezcla de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina (1.5 g), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (1.1 g), ditionito de sodio (1.1 g) y DMF (15 mL) a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y acetato de etilo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1.9 g).

5 **Ejemplo de referencia 25: 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]propanoato de etilo**

10 Se agitó una mezcla de 2'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N⁴-metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina (50 mg), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (36 mg), ditionito de sodio (47 mg) y
15 DMF (0.5 mL) a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (76 mg).

20 **Ejemplo 1: Ácido [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]acético**

25 Se adicionó hidróxido de sodio acuoso 1 M (0.134 mL) a una solución de [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]acetato de etilo (67 mg) en etanol (1 mL) con
 5 agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar
 10 el compuesto del título (60 mg).

Ejemplo 2: Ácido 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)piperidina-4-carboxílico

15 El compuesto del título (67 mg) se obtuvo como se describe en el Ejemplo 1, usando 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)piperidina-4-carboxilato de etilo
 20 (77 mg) en lugar de [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]acetato de etilo.

Ejemplo 3: Ácido 1-(5-{5-[6-etoxi-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclobutil]metil]-(metil)amino]-1H-

25

imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxílico

Se adicionó hidróxido de sodio acuoso 1 M (0.30 mL) a una solución de 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-carboxilato de etilo (41 mg) en etanol (1 mL) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (30 mg).

Ejemplo 4: Dihidrocloruro del ácido 1-(5-{5-[2-Etoxi-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-7-[1-(metoximetil)ciclobutílico}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxílico

Paso 1. Preparación del ácido 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)piperidina-4-carboxílico

Se agitó una mezcla 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)piperidina-4-carboxilato de etilo (285 mg), etanol (8 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1 M (2.1

mL) a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego el solvente se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (245 mg).

Paso 2. Preparación del ácido 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)piperidina-4-carboxílico

Se diluyó ácido 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-carboxílico (245 mg) obtenido en el paso 1 con acetato de etilo (8 mL), se adicionó cloruro de hidrógeno (4M en acetato de etilo, 0.47 mL) a la dilución con agitación a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se removió bajo presión reducida, el residuo se diluyó con éter dietílico y los insolubles se recolectaron por filtración, se lavaron con éter dietílico y luego se secaron para dar el compuesto del título (244 mg).

Ejemplo 5: Ácido {[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}acético

Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (32.8 mg) a una mezcla de {[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}acetato de etilo (141 mg), THF (0.78 mL), metanol (0.78 mL) y agua (0.78 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó mediante la adición de agua a la misma. La dilución se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M a la misma con agitación a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar el compuesto del título (133 mg).

Ejemplo 6: Ácido 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)piperidina-4-carboxílico

Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (15 mg) a una mezcla de 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)piperidina-4-

carboxilato de etilo (58 mg), THF (0.81 mL), metanol (0.81 mL) y agua (0.81 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó mediante la adición de agua a la misma. La dilución se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M a la misma con agitación a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar el compuesto del título (53 mg).

Ejemplo 7: Ácido 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)piperidina-4-carboxílico

Se adicionó hidróxido de sodio acuoso 1 M (0.56 mL) a una solución 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-carboxilato de etilo (75 mg) en etanol (1 mL), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (62 mg).

Ejemplo 8: Ácido 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)piperidina-4-carboxílico

Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (23 mg) a una mezcla 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)piperidina-4-carboxilato de etilo (76 mg), etanol (0.54 mL), THF (0.54 mL) y agua (0.18 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y luego se neutralizó adicionándole ácido clorhídrico 6 M. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título (40 mg).

Ejemplo 9: Ácido 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil) ciclopentilo]metil]}-(metil) amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxílico

Se adicionó hidróxido de sodio acuoso 1 M (0.54 mL) a una solución de 1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)-ciclopentilo]metil]}-(metil) amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo (75 mg) en etanol (1 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. El precipitado

resultante se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (63 mg).

Ejemplo 10: Ácido 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]propanoico

Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (0.285 g) a una mezcla 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]propanoato de etilo (1.24 g), THF (8.4 mL), metanol (8.4 mL) y agua (8.4 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y entonces se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M (3.4 mL) al mismo con agitación a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar el compuesto del título (1.14 g).

Ejemplo 11: Ácido [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]acético

Se adicionó hidróxido de sodio acuoso 2 M (0.134 mL)

a una solución 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]acetato de etilo (39.5 mg) en
 5 etanol (1.1 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la
 mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La
 mezcla de reacción se diluyó con agua y neutralizó con ácido
 clorhídrico 2 M. El precipitado resultante se recolectó por
 filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar el
 10 compuesto del título (35.6 mg).

**Ejemplo 12: Ácido 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-
 15 il]propanoico**

Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (21.8 mg)
 a una mezcla de 3-[(2S)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-
 (trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[1-
 (metoximetil)ciclohexil]metil]}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-
 20 b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-
 il]propanoato de etilo (96.7 mg), THF (0.74 mL), metanol
 (0.74 mL) y agua (0.74 mL) con agitación a temperatura
 ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante
 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión
 25 reducida, y el residuo se diluyó con agua y luego se

neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar el compuesto del título (76.3 mg).

Ejemplo 13: 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-

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]propanoato de sodio**

Paso 1. Preparación del ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-
5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)-
10 ciclopentil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-
il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico

Se adicionó hidróxido de sodio acuoso 4 M (3 mL) a una mezcla de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)-
15 ciclopentil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (1.82 g), etanol (9 mL) y agua (9 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y neutralizó con ácido clorhídrico 6 M. La mezcla de reacción se agitó a
20 temperatura ambiente durante la noche. Luego, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego se secó para dar el compuesto del título (1.73 g).

Paso 2. Preparación de 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-ciclopropil-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[1-(etoximetil)-
25 il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoico

ciclopentil]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Se adicionó metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 3.32 mL) a una mezcla de ácido 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]propanoico (1.20 g) obtenido en el paso 1 y metanol (30 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El solvente se removi6 bajo presión reducida, y el residuo se diluy6 con 10 éter dietílico (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adicion6 hexano (20 mL) a la dilución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recolectaron por filtración, se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1), y luego 15 se secaron para dar el compuesto del título (1.16 g).

Ejemplo 14: 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]propanoato de sodio

Paso 1. Preparación del ácido 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]propanoico

Se adicion6 hidróxido de sodio acuoso 1 M (0.50 mL) a una solución 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]propanoato de etilo (76
 mg) en etanol (1 mL) con agitación a temperatura ambiente, y la
 5 mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La
 mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido
 clorhídrico 2 M a la misma y se concentró bajo presión
 reducida, y luego el residuo se diluyó con agua. El precipitado
 resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y
 10 luego se secó para dar el compuesto del título (68 mg).

Paso 2. Preparación 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]propanoato de sodio

15 Se adicionó metóxido de sodio (0.5 M en metanol, 0.19
 mL) a una mezcla de ácido 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]propanoico
 20 (68 mg) obtenido en el paso 1 y metanol (1 mL) con agitación
 a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma
 temperatura durante 1 hora. El solvente se removió bajo
 presión reducida, y el residuo se diluyó con éter dietílico-
 hexano (1:1) y luego se agitó a temperatura ambiente durante
 25 1 hora. Los insolubles se recolectaron por filtración, se

lavarón con éter dietílico-hexano (1:1), y luego se secaron para dar el compuesto del título (63 mg).

Ejemplo 15: 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]propanoato de sodio

Paso 1 Preparación 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]propanoato de etilo

Se agitó una mezcla de 6'-ciclopropil-N⁴-{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N⁴-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina (50 mg), 3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo (38 mg), ditionito de sodio (39 mg) y DMF (0.5 mL) a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (75 mg).

Paso 2. Preparación del ácido 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]propanoico

Se adicionó hidróxido de sodio acuoso 4 M (0.127 mL) a una mezcla 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]propanoato de etilo
 (75 mg) obtenido en el paso 1, THF (0.5 mL) y agua (0.5 mL)
 5 con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a
 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a
 temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se
 neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M a la
 misma. El precipitado resultante se recolectó por filtración,
 10 se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título
 (66 mg).

Paso 3. Preparación 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-
 15 il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de sodio

Se adicionó metóxido de sodio (0.5 M en metanol,
 0.184 mL) a una mezcla de ácido 3-[(3R)-4-(5-{5-[6-
 ciclopropil-5-(trifluorometil)-piridin-3-il]-7-[[[1-
 (metoximetil)-ciclopentil]metil}-(metil)amino]-1H-
 20 imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-
 il]propanoico (65 mg) obtenido en el paso 2 y metanol (2 mL)
 con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a
 la misma temperatura durante 30 minutos. El solvente se
 removió bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con
 25 éter dietílico-hexano (1:1) y luego se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. Los insolubles se recolectaron por filtración, se lavaron con éter dietílico-hexano (1:1), y luego se secaron para dar el compuesto del título (65 mg).

Los compuestos de ejemplos de referencia y ejemplos se proporcionan adicionalmente a continuación en las Tablas 1 a 10. En las tablas, PREj significa el Ejemplo de Referencia No. donde el compuesto se preparó de acuerdo con el método como se describe en este Ejemplo de Referencia usando un material de inicio correspondiente. Por ejemplo, el compuesto del siguiente Ejemplo de Referencia con la indicación de PREj No. como 1 se preparó usando el método como se describe en el Ejemplo de Referencia 1. Además, en las tablas, Nombre químico se refiere al nombre del compuesto correspondiente al número del Ejemplo de referencia (REj) o el Ejemplo (Ej), y Datos se refiere a los datos analíticos instrumentales del compuesto, tal como datos espectrométricos de masas (valores m/z), datos de RMN ^1H (δ (ppm) de picos) y datos analíticos elementales (composición (%)) de C, H y N).

Tabla 1

REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
1	1	Clorhidrato de 1-[1-(etoximetil)-ciclopentil]-N-metilmetanamina	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 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	2	2	Clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)-ciclopentil]-N-metilmetanamina	RMN ¹ H (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)
	3	3	4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-amina	MS (ESI+) m/z 291.0 (M+H) ⁺
	4	4	4-cloro-6-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-3-nitropiridin-2-amina	MS (ESI+) m/z 235.9 (M+H) ⁺
	5	5	6-Cloro-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N 4-metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z 303.6 (M+H) ⁺
	6	6	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 494.4 (M+H) ⁺
15	7	7	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 440.2 (M+H) ⁺

20

25

Tabla 2

	REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
5	8	8	6'-Ciclopropil-N4-[[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil]-N4-metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 464.3 (M+H) ⁺
	9	9	3-[(3R)-4-(5-formilpirazin-2-il)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z 307.1 (M+H) ⁺
10	10	10	1-(5-formilpirazin-2-il) piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 264.2 (M+H) ⁺
	11	11	3-[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z 293.5 (M+H) ⁺
15	12	12	{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z 294.1 (M+H) ⁺
20	13	13	2'-ciclopropil-N ⁴ -[[1-(metoximetil)ciclohexil]metil]-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 464.8 (M+H) ⁺
	14	14	[4-(3-fluoro-4-formilfenoxi)piperidin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z 310.2 (M+H) ⁺

Tabla 3

REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
5	15	[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]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z 671.3 (M+H) ⁺
10	16	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)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 683.9 (M+H) ⁺
15	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]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z 724.4 (M+H) ⁺

5	18	18	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)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 671.9 (M+H) ⁺
---	----	----	---	--

Tabla 4

10	REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
15	19	19	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)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 708.0 (M+H) ⁺
20	20	20	1-(5-{5-[2-etoxi-6-(trifluorometil)-piridin-4-il]-7-[[1-(metoximetil)ciclopentilo]metil}-(metil)amino]-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirazin-2-il)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 697.9 (M+H) ⁺

5	21	21	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]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z 736.6 (M+H) ⁺
10	22	22	[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]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z 740.2 (M+H) ⁺

Tabla 5

15	REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
20	23	23	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]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z 780.5 (M+H) ⁺

5	24	24	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]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z 751.0 (M+H) ⁺
10	25	25	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]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z 751.0 (M+H) ⁺
15	26	2	Clorhidrato de 1-[1-(metoximetil)ciclohexil]-N-metilmetanamina	RNM ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 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)

Tabla 6

	REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
5	27	5	6-cloro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z 315.5 (M+H) ⁺
10	28	5	6-cloro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z 329.1 (M+H) ⁺
10	29	5	6-cloro-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z 343.5 (M+H) ⁺
15	30	5	6-cloro-N ⁴ -{[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-3-nitropiridin-2,4-diamina	MS (ESI+) m/z 343.2 (M+H) ⁺
20	31	6	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) ⁺

32	6	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 470.2 (M+H) ⁺
33	6	6'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 484.1 (M+H) ⁺

Tabla 7

	Rej	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
5	34	6	2'-Etoxi-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 458.7 (M+H) ⁺
10	35	6	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclobutil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 470.2 (M+H) ⁺
15	36	6	2'-Etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 484.7 (M+H) ⁺
20	37	6	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 480.6 (M+H) ⁺

38	6	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(etoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 494.3 (M+H) ⁺
39	6	2'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5-nitro-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,6-diamina	MS (ESI+) m/z 480.6 (M+H) ⁺
40	8	2'-Etoxi-N ⁴ -(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 428.4 (M+H) ⁺

Tabla 8

REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
41	8	2'-etoxi-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 454.4 (M+H) ⁺

5

42	8	6'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 450.6 (M+H) ⁺
43	8	6'-ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)ciclohexil]metil}-N ⁴ -metil-5'-(trifluorometil)[2,3'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 464.5 (M+H) ⁺
44	8	2'-Ciclopropil-N ⁴ -{[1-(metoximetil)-ciclopentil]metil}-N ⁴ -metil-6'-(trifluorometil)[2,4'-bipiridina]-4,5,6-triamina	MS (ESI+) m/z 450.6 (M+H) ⁺
45	11	1-(3-fluoro-4-formilfenil)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 280.6 (M+H) ⁺
46	12	{[1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-il]oxi}acetato de etilo	MS (ESI+) m/z 280.1 (M+H) ⁺
47	12	3-[(2S)-4-(5-formilpirazin-2-il)-2-(metoximetil)piperazin-1-il]propanoato de etilo	MS (ESI+) m/z 337.2 (M+H) ⁺

10

15

20

25

Tabla 9

REj	PREj	Nombre del Compuesto	Datos
48	11	[4-(5-formilpirazin-2-il)piperazin-1-il]acetato de etilo	MS (ESI+) m/z 279.3 (M+H) ⁺
49	11	4-fluoro-1-(5-formilpirazin-2-il)piperidin-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 282.1 (M+H) ⁺
50	15	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)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 674.8 (M+H) ⁺
51	17	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)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 883.9 (M+H) ⁺

5

52	17	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)piperidina-4-carboxilato de etilo	MS (ESI+) m/z 714.0 (M+H) ⁺
----	----	---	--

10

Tabla 10

15

20

25

Ej	Datos
1	MS (ESI+) m/z 643.8 (M+H) ⁺
2	MS (ESI+) m/z 646.7 (M+H) ⁺
3	MS (ESI+) m/z 655.8 (M+H) ⁺
4	MS (ESI+) m/z 655.9 (M+H) ⁺ Valor de análisis elemental como C ₃₂ H ₃₉ Cl ₂ F ₃ N ₈ O ₄ + 0.8H ₂ O Calculado (%) C: 51.80 H: 5.52 N: 15.10 Encontrado (%) C: 51.83 H: 5.50 N: 14.90
5	MS (ESI+) m/z 695.9 (M+H) ⁺
6	MS (ESI+) m/z 685.9 (M+H) ⁺
7	MS (ESI+) m/z 643.9 (M+H) ⁺
8	MS (ESI+) m/z 679.4 (M+H) ⁺
9	MS (ESI+) m/z 669.9 (M+H) ⁺

5	10	MS (ESI+) m/z 708.9 (M+H) ⁺
	11	MS (ESI+) m/z 712.1 (M+H) ⁺
	12	MS (ESI+) m/z 752.8 (M+H) ⁺
	13	MS (ESI+) m/z 722.9 (M+H) ⁺ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3 + 3H_2O$ Calculado (%) C: 55.70 H: 6.44 N: 15.80 Encontrado (%) C: 55.92 H: 6.82 N: 15.53
	14	MS (ESI+) m/z 723.0 (M+H) ⁺ Valor de análisis elemental como $C_{37}H_{45}F_3N_9NaO_3 + 3H_2O$ Calculado (%) C: 55.70 H: 6.44 N: 15.80 Encontrado (%) C: 55.33 H: 6.29 N: 15.65
10	15	MS (ESI+) m/z 709.0 (M+H) ⁺ Valor de análisis elemental como $C_{36}H_{43}F_3N_9NaO_3 + 3.9H_2O$ Calculado (%) C: 54.05 H: 6.40 N: 15.76 Encontrado (%) C: 53.95 H: 6.15 N: 15.54

20 A continuación se describen ejemplos de pruebas farmacológicas (pruebas biológicas) de los compuestos usados en la presente invención.

La actividad farmacológica del compuesto de cada Ejemplo se examinó mediante las siguientes pruebas. En la
25 siguiente descripción, el compuesto de cada Ejemplo se

denomina a veces como "compuesto de prueba".

Ejemplo de prueba 1: Evaluación de la actividad de M3 PAM

Células CHO-K1 en las que el gen del receptor M3 muscarínico humano (número de registro GenBank: Se introdujo NM_000740.2) y los receptores M3 se expresaron de forma estable (en lo sucesivo, a veces denominados "células que expresan M3R") se subcultivaron en las condiciones de 37°C, 5% de CO₂ usando un medio de crecimiento. Como medio de crecimiento, el medio esencial mínimo Eagle modificado alfa (α-MEM, D8042, fabricado por Sigma) que contiene suero fetal bovino inactivado (Cat. No. 172012, fabricado por Sigma) que tiene una concentración final de 10%, GlutaMAX (marca registrada) (Cat. No. 35050, fabricado por GIBCO) que tiene una concentración final de 2 mM, la penicilina tiene una concentración final de 20 U/mL y 20 µg/mL de estreptomicina (solución mixta de penicilina-estreptomicina, Cat. No. 26253-84, fabricada por NACALAI TESQUE, INC.), y se utilizó G418 (Cat. No. 16513-26, fabricado por NACALAI TESQUE, INC.) que tiene una concentración final de 0.2 mg/mL.

El día antes de la medición de la concentración intracelular de Ca²⁺, las células que expresan M3R se suspendieron en el medio de crecimiento y se sembraron a 40,000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos con un fondo transparente negro (Cat. No. 215006, fabricado por Corning Costar). Las células que expresan M3R sembradas en

la placa de 96 pocillos se cultivaron durante la noche en las condiciones de 37°C, CO₂ al 5%.

Usando de un kit de ensayo de medición de calcio (Screen QuestFluo-8 Medium Removal Calcium Assay Kit, Cat. No. 36309, fabricado por AAT Bioquest), la concentración de Ca²⁺ en las células que expresan M3R se midió de acuerdo con las instrucciones adjuntas. El día de la medición, se removió el medio de crecimiento, se adicionó un amortiguador de carga a la placa de 96 pocillos en una cantidad de 100 µL/pocillo, las células se cultivaron en las condiciones de 37 °C, 5% de CO₂ durante 30 minutos y luego la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. De esta manera, las células que expresan M3R se cargaron con un indicador de calcio visible excitado por la luz (Fluoro-8 (marca registrada), fabricado por AAT Bioquest). Como amortiguador de carga, se utilizó un amortiguador que contenía el indicador de calcio. Como amortiguador, se utilizó una solución de sal equilibrada de Hanks (amortiguador HBSS) con pH 7.4 que contiene HEPES (Cat. No. 340-01371, fabricado por DOJINDO LABORATORIES) que tiene una concentración final de 20 mM y probenecid (165-15472, fabricado por FUJIFILM Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) que tiene una concentración final de 2.5 mM. La solución de sal equilibrada de Hanks se preparó diluyendo 10 × HBSS (Cat. No. 14065-056, fabricado por GIBCO) 10 veces con agua ultrapura.

Luego, la placa de 96 pocillos se transfirió a un sistema de detección de fluorescencia (FLIPR TETRA (marca registrada), fabricado por Molecular Devices) y se midió la intensidad de fluorescencia intracelular dependiente de la concentración de Ca^{2+} mediante un compuesto de prueba. En la medición de la intensidad de fluorescencia, la longitud de onda de excitación se estableció en 470 a 495 nm, y la longitud de onda de fluorescencia se estableció en 515 a 575 nm.

Se adicionó un vehículo que contenía el compuesto de prueba o un vehículo solo a la placa de 96 pocillos y se midió la intensidad de fluorescencia durante 2 minutos. El amortiguador de HBSS se usó como el vehículo. El compuesto de prueba se disolvió en dimetilsulfóxido y luego se adicionó al amortiguador de HBSS. En este momento, la concentración final de dimetilsulfóxido se estableció en 2.5%. Además, la concentración final del compuesto de prueba varió en el intervalo de 0 a 30 μM . Luego, se adicionó acetilcolina con EC_{20} (Concentración Efectiva al 20%), que da una acción de aproximadamente 20% de la actividad máxima, y la intensidad de fluorescencia se midió durante 1 minuto. En este momento, EC_{20} estaba en el intervalo de aproximadamente 10 a 30 nM.

Una intensidad de fluorescencia Lb cuando se añadió el amortiguador de HBSS solo en lugar del compuesto de prueba, y se añadió acetilcolina que tiene una concentración

final de 100 μM , se definió como 100%, y una intensidad de fluorescencia L_a cuando se añadió el amortiguador de HBSS solo en lugar del compuesto de prueba, en presencia de acetilcolina con EC_{20} , se definió como 0%. Además, la intensidad de fluorescencia cuando se adicionó el compuesto de prueba se denotó por L_c , y una relación de mejora Gr (unidad: %) de la intensidad de fluorescencia por el compuesto de prueba se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación (1). Se evaluó la actividad de M3 PAM del compuesto de prueba con base en la relación de mejora Gr .

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

Con base en la relación de mejora Gr en cada concentración del compuesto de prueba, se estimó EC_{50} (50% de concentración efectiva) para la relación de mejora Gr a partir de una fórmula logística usando un programa estadístico (sistema SAS, Instituto SAS Japón). Los resultados de esta prueba se muestran en la tabla 11. Se determinó que cuanto menor sea la EC_{50} para la relación de mejora Gr , mayor será la actividad de M3 PAM.

Tabla 11

Ejemplo:	EC_{50} (nM)
1	0.930
2	0.690
3	0.949

4	2.66
5	0.288
6	1.96
7	2.14
8	3.04
9	2.59
10	1.40
11	4.58
12	4.92
13	2.17
14	2.07
15	2.33

Como se muestra en la Tabla 11, se encontró que todos los compuestos de prueba (compuestos de los Ejemplos 1 a 15) exhiben alta actividad de M3 PAM.

La intensidad de fluorescencia no aumentó cuando el compuesto de prueba se añadió solo en ausencia de acetilcolina. A partir de esto, se encontró que los compuestos de prueba no exhiben actividad agonista del receptor M3.

Como se describió anteriormente, se confirmó que los compuestos de prueba tienen actividad de M3 PAM in vitro.

Ejemplo de prueba 2: Evaluación de compuestos de prueba en la prueba de Magnus

Ratas hembra SD de 9 a 15 semanas de edad (Japan SLC, Inc.) se desangraron hasta la muerte por amputación de la arteria carótida bajo anestesia con isoflurano. Luego, se removi6 el íleon de cada rata y se cortó a una longitud de 2 cm mientras se extirpaba el mesenterio y el tejido conectivo, para preparar una muestra intestinal. En un tanque Magnus, esta muestra se sumergió y se suspendió en 20 mL de una solución de Krebs a 37°C (NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.5 mM, MgSO₄ 1.2 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, D-glucosa 11 mM, NaHCO₃ 20 mM) aireada con un gas mixto de O₂ al 95% y CO₂ al 5%. Luego, se aplicó una carga de 1 g a la muestra para estabilizar la tensión.

Un extremo de la muestra se conectó a un transductor isotónico (IT-10, agente médico), y los datos de tensión (fuerza de contracción) se importaron a una computadora personal a través de Power Lab (marca registrada) (A&D Instruments Limited). Carbacol (cloruro de carbamilcolina, Cat. No. 036-09841, fabricado por FUJIFILM Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se adicionó a la solución de Krebs en el tanque Magnus de modo que la concentración final del mismo fuera de 1000 nM, y se verificó la contracción de la muestra. Una fuerza de contracción Tb de la muestra en este momento se definió como 100%. Luego, el tanque Magnus se lavó con una

solución de Krebs tres veces para lavar el carbacol y finalmente el tanque Magnus se llenó con 20 mL de una solución de Krebs.

Posteriormente, se adicionó dimetilsulfóxido (DMSO, Cat. No. 13445-74, fabricado por NACALAI TESQUE, INC.) se adicionó a la solución de Krebs en el tanque Magnus, luego se adicionó carbacol a la solución de Krebs en el tanque Magnus de modo que la concentración final del mismo fuera de 50 nM, y se verificó la contracción de la muestra. Una fuerza de contracción T_a de la muestra en este momento se definió como 0%. Luego, el tanque Magnus se lavó con una solución de Krebs tres veces para lavar el carbacol y DMSO, y el tanque Magnus finalmente se llenó con 20 mL de una solución de Krebs. A continuación, se adicionó un compuesto de prueba disuelto en DMSO a la solución de Krebs en el tanque de Magnus de modo que la concentración final de este fuera de 10 μ M, luego se adicionó carbacol a la solución de Krebs en el tanque de Magnus de modo que la concentración final de este fuera de 50 nM, y se verificó la contracción de la muestra.

Como se describió anteriormente, la fuerza de contracción T_b de la muestra cuando se adicionó carbacol a una concentración final de 1000 nM se definió como 100%, y la fuerza de contracción T_a de la muestra cuando se añadió carbacol a una concentración final de 50 nM bajo la condición de que se adicionó DMSO primero en lugar del compuesto de

prueba se definió como 0%. La fuerza de contracción de la muestra cuando se agregó carbacol a una concentración final de 50 nM bajo la condición de que el compuesto de prueba se agregara primero a una concentración final de 10 μ M se denotó por Tc, y una relación de mejora P (unidad: %) de la fuerza de contracción por el compuesto de prueba se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación (2). El aumento en la fuerza de contracción por el compuesto de prueba se evaluó con base en la relación de mejora P. El número de casos en cada grupo de adición fue de 3 a 7.

$$P = 100 \times (Tc - Ta) / (Tb - Ta) \quad (2)$$

Tabla 12

Ejemplo	Índice de mejora (%)
1	30.39 $\pm$ 8.34
2	61.50 $\pm$ 8.00
3	57.33 $\pm$ 7.24
4	59.29 $\pm$ 7.17
5	33.52 $\pm$ 3.39
6	26.70 $\pm$ 5.04
7	25.76 $\pm$ 6.38
8	12.40 $\pm$ 5.31
9	36.86 $\pm$ 6.43

5

10	19.27 ± 5.52
11	30.05 ± 3.79
12	49.28 ± 11.01
13	17.71 ± 12.74
14	65.06 ± 14.97
15	79.35 ± 12.20

10

Los resultados de la prueba de Magnus se muestran en la tabla 12. En la Tabla 12, la relación de mejora P se muestra como un valor promedio ± error estándar. Todos los compuestos de prueba aumentaron la relación de mejora P. En consecuencia, se encontró que los compuestos de prueba son eficaces para mejorar la función gastrointestinal.

15

20

25

Además, cada compuesto de prueba no exhibe actividad agonista contra los receptores M3 cuando se usa solo, pero tiene un efecto de contracción de íleon en presencia de carbacol. Por consiguiente, los compuestos de prueba que tienen actividad M3 PAM pueden mejorar los niveles de señal de los receptores M3 en condiciones más fisiológicas, y se espera que sean terapéuticamente prometedores para enfermedades que involucren receptores M3 (especialmente, enfermedades gastrointestinales). Además, los compuestos de prueba pueden evitar un efecto secundario colinérgico (crisis colinérgica) que se ha informado en fármacos farmacéuticos existentes (por ejemplo, bromuro de distigmina) y, por lo

tanto, los compuestos pueden ser fármacos terapéuticos que tienen una seguridad más excelente.

Ejemplo de prueba 3: Evaluación de compuestos de prueba en modelo de estreñimiento de ratón

5 Loperamida, un agonista del receptor μ -opioide, suprime la contracción del tracto intestinal y causa un retraso en la capacidad de transporte intestinal. Por esta razón, los ratones a los que se les administra loperamida se conocen como un modelo experimental de estreñimiento (en lo
10 sucesivo, a veces denominado "ratones modelo de estreñimiento") (Acta gastroenterológica latinoamericana, 1991, Vol. 21, No. 1, p. 3-9.). Por lo tanto, se examinó la eficacia, en ratones modelo de estreñimiento, de los compuestos de prueba que exhiben actividad de M3 PAM.

15 Los ratones ICR macho de 7 semanas de edad (Japan SLC, Inc.) se criaron y domesticaron en una jaula de malla de alambre que tenía un ancho de 20 cm, una profundidad de 23 cm y una altura de 15 cm durante 1 semana o más desde el momento de la llegada de los ratones. Luego, se administró por vía
20 oral loperamida (clorhidrato de loperamida, Cat. N.º 129-05721, fabricada por FUJIFILM Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 5 mg/kg. Después de 20 minutos de la administración de loperamida, se administró por vía oral un compuesto de prueba o un vehículo (solución de metilcelulosa al 0.5%) a 10
25 mg/kg, y se contó el número de heces después de 6 horas. En

este momento, la loperamida se disolvió en agua (agua destilada de Otsuka, fabricada por Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), el compuesto de prueba se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0.5% y el volumen de administración de la misma se estableció en 10 mL/kg. En un grupo sin administración de loperamida (grupo normal), solo se administró agua por vía oral a 10 mL/kg. El número de casos en cada grupo de administración fue de 5 a 6.

Los resultados de los ratones modelo de estreñimiento se muestran en figura 1 a la figura 8. La figura 1 y figura 5 muestran los resultados cuando se administraron los compuestos de los Ejemplos 1 a 4, la figura 2 y figura 6 muestran los resultados cuando se administraron los compuestos de los Ejemplos 6 y 7, la figura 3 y figura 7 muestran los resultados cuando se administraron los compuestos de los Ejemplos 8 a 11 y la figura 4 y figura 8 muestran los resultados cuando se administraron los compuestos de los Ejemplos 12 a 15. El eje vertical en la figura 1 a la figura 4 indica el número de heces por ratón (unidad: piezas), y el eje vertical en la figura 5 a la figura 8 indica el peso total de las heces por ratón después del secado (unidad: mg). En cada figura, "N" y "Vh" indican el grupo Normal y el grupo Vehículo, respectivamente. Además, los números "1 a 4 y 6 a 15" en las figuras indican los compuestos de los Ejemplos 1 a 4 y

6 a 15, respectivamente. En lo sucesivo, el peso total de las heces después del secado a veces se denomina "peso seco". En el grupo en el que solo se administró loperamida y el vehículo (grupo Vehículo), el número de heces y el peso seco disminuyeron en comparación con los del grupo sin administración de loperamida (grupo Normal). A partir de esto, se confirmó el establecimiento de un modelo de estreñimiento.

En cada grupo de administración de compuesto de prueba, el número de heces y el peso seco aumentaron con respecto al grupo de vehículo, y se mejoró el estreñimiento. Además, en cada grupo de administración de compuesto de prueba, tanto el número de heces como el peso seco aumentaron con respecto al grupo de vehículo. Por lo tanto, se confirmó que la administración de cada compuesto de prueba no solo causó que se descargara un gran número de heces pequeñas y aumentó solo el número de veces que se defecó, sino que también aumentó la cantidad de heces descargadas.

A partir de los resultados anteriores, se encontró que los compuestos de prueba exhiben eficacia para el síndrome del intestino irritable, estreñimiento funcional y estreñimiento inducido por opioides. Se confirmó visualmente que no se observó diarrea en ninguno del grupo Normal, el grupo Vehículo y los grupos de administración del compuesto de prueba.

Ejemplo de prueba 4: Experimento de medición de la cantidad de saliva secretada en ratones anestesiados

Se anestesió a ratones ICR macho de 8 semanas de edad (Japan SLC, Inc.) con uretano (1650 mg/kg, 5 administración intraperitoneal). Después de aproximadamente 1 hora, se administró por vía intravenosa un compuesto de prueba o un vehículo (solución salina fisiológica que contiene DMSO al 10% (SOLUCIÓN SALINA NORMAL OTSUKA, fabricada por Otsuka Pharmaceutical 10 Factory, Inc.)) a 10 mg/kg, e inmediatamente después de eso, se insertaron en la boca una o dos bolas de algodón absorbente (0.1-0.2 mg) (Roller Cotton (cotton ball) SS, fabricada por Nichiei Co., Ltd.). La diferencia entre el peso de las bolas de algodón absorbente después de 30 15 minutos de la inserción y el peso de las bolas de algodón absorbente antes de la inserción se definió como una cantidad de saliva secretada. En este momento, el compuesto de prueba se disolvió en DMSO y luego se diluyó 10 veces con solución salina fisiológica. Los volúmenes 20 de administración del compuesto de prueba y el vehículo se establecieron cada uno a 5 mL/kg. El experimento se llevó a cabo en tres partes. El número de casos en cada grupo de administración fue de 3-4.

Tabla 13

	Ejemplo	Cantidad de saliva secretada (mg)
5	Experimento #1	Vehículo
		1.23±0.80
		1
		9.63±2.90
		2
		9.73±3.61
10	Experimento #1	3
		27.23±5.94
		4
		77.35±16.66
		5
		66.30±15.32
15	Experimento #2	Vehículo
		1.73±1.68
		6
		11.37±2.87
		7
		73.40±28.54
20	Experimento #2	8
		49.13±11.95
		9
		34.73±11.39
		10
		329.83±49.36
25	Experimento #3	Vehículo
		0.63±0.33
		11
		51.85±7.37
		12
		131.75±28.63
	Experimento #3	13
		214.40±51.06
		14
	Experimento #3	142.70±23.51
		15
		304.98±58.25

Los resultados de la prueba de medición de la

cantidad de saliva secretada se muestran en la Tabla 13. En la Tabla 13, la cantidad de saliva secretada (unidad: mg) se muestra como un valor promedio $\pm$ error estándar. Los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 se evaluaron en el Experimento #1, los compuestos de los Ejemplos 6 a 10 se evaluaron en el Experimento #2, y los compuestos de los Ejemplos 11 a 15 se evaluaron en el Experimento #3. En cada grupo de administración del compuesto de prueba, la cantidad de saliva secretada aumentó en comparación con la del grupo de vehículo (solo se administró el vehículo). En el grupo de vehículo y cada grupo de administración de compuesto de prueba, no se observó aspiración de saliva en la tráquea. En esta prueba, la pilocarpina (un agonista del receptor muscarínico similar al carbacol) también mostró un efecto promotor de la salivación.

Como se muestra en los Ejemplos de Prueba 1 a 4 descritos anteriormente, el compuesto de la presente invención exhibe actividad de M3 PAM y también exhibe efectividad en el modelo *in vivo*, y es útil como un agente terapéutico o un agente profiláctico para trastornos gastrointestinales funcionales o xerostomía.

Aplicación industrial

La presente invención se puede usar para agentes terapéuticos y agentes profilácticos para trastornos gastrointestinales funcionales y xerostomía.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la presente invención, es el que resulta claro a partir de la presente descripción de la invención.

5

10

15

20

25