

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034066**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.24

(21) Номер заявки
201591483

(22) Дата подачи заявки
2014.03.13

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО[4,5-с]ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SSAO

(31) **1304526.5**

(32) **2013.03.13**

(33) **GB**

(43) **2016.01.29**

(86) **PCT/GB2014/050765**

(87) **WO 2014/140592 2014.09.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРОКСИМЭЙДЖЕН, ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:
**Эспенсен Макс, Пэйшент Ли, Эванс
Дэвид, Симпсон Айэн, Сейвори
Эдвард (GB)**

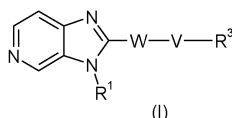
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) DATABASE REGISTRY
[Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; 19 January 2011
(2011-01-19), XP002723294, Database accession no.
1259952-23-2, abstract
US-A1-2005054631

FERDINAND S. MELKONYAN ET AL.:
"One-pot synthesis of substituted indoles via
titanium(iv) alkoxide mediated imine formation -
copper-catalyzed N-arylation", RSC ADVANCES,
vol. 3, no. 22, 21 March 2013 (2013-03-21),
page 8388, XP055113497, ISSN: 2046-2069, DOI:
10.1039/c3ra40389k, table 2; compound 2x

ROBERT J. WILSON ET AL.: "Copper- and
Palladium-Catalyzed Amidation Reactions for the
Synthesis of Substituted Imidazo[4,5-c]pyridines",
THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol.
79, no. 5, 6 February 2014 (2014-02-06), pages
2203-2212, XP055113503, ISSN: 0022-3263, DOI:
10.1021/jo500064j, scheme 2; compound 6
WO-A1-2013078254

(57) Соединения формулы (I)



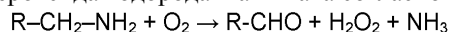
являются ингибиторами чувствительной к семикарбазиду аминоксидазной (SSAO) активности, которые могут быть использованы в лечении воспаления, воспалительного заболевания, иммунного или аутоиммунного нарушения или ингибировании роста опухоли.

B1**034066****034066****B1**

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами активности SSAO. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, и к применению этих соединений в лечении или профилактике медицинских состояний, при которых полезно ингибирование активности SSAO, таких как воспалительные заболевания, иммунные нарушения и ингибирование роста опухолей.

Уровень техники

Чувствительная к семикарбазиду аминоксидазная (SSAO) активность является ферментативной активностью, экспрессируемой белком адгезии сосудов 1 (VAP-1), или медьсодержащая аминоксидаза 3 (AOC3), принадлежит к семейству медьсодержащих аминоксидазных ферментов (EC 1.4.3.6). Поэтому ингибиторы фермента SSAO могут также модулировать биологические функции белка VAP-1. Члены этого семейства ферментов чувствительны к ингибированию семикарбазидом и используют ион меди и кофактор топахинон (TPQ), являющийся производным белка, в окислительном дезаминировании первичных аминов до альдегидов, пероксида водорода и аммиака согласно следующей реакции:



Известные субстраты для человеческого SSAO включают эндогенный метиламин и аминокетон, а также некоторые ксенобиотические амины, такие как бензиламин [Lyles, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1996, 28, 259-274; Klinman, *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 131-137; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315]. По аналогии с другими медьсодержащими аминоксидазами, секвенирование ДНК и определение структуры позволяют предположить, что связанный с тканями человеческий SSAO представляет собой гомодимерный гликопротеид, состоящий из двух субъединиц по 90-100 кДа, закоренных в плазматической мембране с помощью единственного N-концевого трансмембранного домена [Morris et al., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 9388-9392; Smith et al., *J. Exp. Med.* 1998, 188, 17-27; Airenne et al., *Protein Science* 2005, 14, 1964-1974; Jakobsson et al., *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2005, 61 (Pt 11), 1550-1562].

Активность SSAO была обнаружена в различных тканях, включая сосудистую и несосудистую гладкомышечную ткань, эндотелий и жировую ткань [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 11, 223-256; Nakos & Gossrau, *Folia Histochem. Cytobiol.* 1994, 32, 3-10; Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Castillo et al., *Neurochem. Int.* 1998, 33, 415-423; Lyles & Pino, *J. Neural. Transm. Suppl.* 1998, 52, 239-250; Jaakkola et al., *Am. J. Pathol.* 1999, 155, 1953-1965; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 291, 563-572; Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216]. Кроме того, белок SSAO обнаружен в плазме крови, и эта растворимая форма, по-видимому, имеет свойства, подобные свойствам связанной с тканями формы [Yu et al., *Biochem. Pharmacol.* 1994, 47, 1055-1059; Kurkijärvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557]. Недавно было показано, что циркулирующий SSAO человека и грызунов происходит от связанной с тканями формы [Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 1921-1928; Abella et al., *Diabetologia* 2004, 47(3), 429-438; Stolen et al., *Circ. Res.* 2004, 95(1), 50-57], тогда как у других млекопитающих плазматический/сывороточный SSAO также кодируется отдельным геном, названным AOC4 [Schwelberger, *J. Neural. Transm.* 2007, 114(6), 757-762].

Точную физиологическую роль этого распространенного фермента еще предстоит полностью определить, но кажется, что SSAO и его продукты реакции могут иметь несколько функций в трансдукции и регуляции клеточных сигналов. Например, недавние открытия позволяют предположить, что SSAO играет роль как в GLUT4-опосредованном захвате глюкозы [Enrique-Tarancon et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 8025-8032; Morin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 563-572], так и в дифференцировке адипоцитов [Fontana et al., *Biochem. J.* 2001, 356, 169-171; Mercier et al., *Biochem. J.* 2001, 358, 335-342].

Кроме того, было показано, что SSAO участвует в воспалительных процессах, где он действует как белок адгезии для лейкоцитов [Salmi & Jalkanen, *Trends Immunol.* 2001, 22, 211-216; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, p. 237-251], и может также играть роль в развитии и поддержании матрикса соединительной ткани [Langford et al., *Cardiovasc. Toxicol.* 2002, 2(2), 141-150; Göktürk et al., *Am. J. Pathol.* 2003, 163(5), 1921-1928]. Кроме того, недавно была обнаружена связь между SSAO и ангиогенезом [Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22 (8), 2928-2935], и на основании этой связи ожидается, что ингибиторы SSAO имеют антиангиогенный эффект.

Несколько исследований на людях продемонстрировали, что активность SSAO в плазме крови повышена при таких состояниях как застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера и воспаление [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 223-256; Boomsma et al., *Cardiovasc. Res.* 1997, 33, 387-391; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Kurkijärvi et al., *J. Immunol.* 1998, 161, 1549-1557; Boomsma et al., *Diabetologia* 1999, 42, 233-237; Meszaros et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* 1999, 24, 299-302; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2), 193-199; Mátyus et al., *Curr. Med. Chem.* 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan et al., *Neurotoxicology* 2004, 25(1-2), 303-315; del Mar Hernandez et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 384(1-2), 183-187]. Механизмы, лежащие в основе этих изменений ферментативной активности, не ясны. Было сделано предположение, что реактивные альдегиды и пероксид водорода, продуцируемые эндогенными аминоксидазами способствуют прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, диабетических осложнений и болезни Альцгеймера [Callingham et al., *Prog. Brain Res.* 1995, 106, 305-321; Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Yu et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2003, 1647(1-2),

193-199; Jiang et al., *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008, 34(2), 194-204]. Кроме того, ферментативная активность SSAO участвует в процессе трансудации лейкоцитов в зонах воспаления, где было показано, что SSAO сильно экспрессируется на сосудистой эндотелии [Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, p. 237-251]. Соответственно, было сделано предположение, что ингибирование SSAO имеет терапевтическое значение в профилактике диабетических осложнений и в воспалительных заболеваниях [Ekblom, *Pharmacol. Res.* 1998, 37, 87-92; Salmi et al., *Immunity* 2001, 14(3), 265-276; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562].

В WO 2007146188 описано, что блокировка активности SSAO ингибирует рекрутирование лейкоцитов, уменьшает воспалительный ответ, и как ожидается, будет полезным в профилактике и лечении судорог, например, при эпилепсии.

O'Rourke et al. (*J. Neural Transm.* 2007; 114(6):845-9) исследовали потенциал ингибиторов SSAO в неврологических заболеваниях, предварительно продемонстрировав эффективность ингибирования SSAO на крысиной модели инсульта. Ингибиторы SSAO тестировали на возвратно-ремиттирующем экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (EAE), мышинной модели, которая имеет много характеристик, общих с рассеянным склерозом человека. Данные демонстрируют потенциальную клиническую выгоду терапии анти-SSAO с использованием малой молекулы в этой модели, и следовательно, в лечении рассеянного склероза человека.

Животные с нокаутом по SSAO являются фенотипически нормальными, но показывают отмеченное уменьшение воспалительных ответов, вызванных в ответ на различные воспалительные стимулы [Stolen et al., *Immunity* 2005, 22(1), 105-115]. Кроме того, было показано, что антагонистическое действие в отношении его функции у животных дикого типа на множестве животных моделей человеческого заболевания (например, каррагенан-индуцированное воспаление лапы, оксазолон-индуцированный колит, липополисахарид-индуцированное воспаление легких, коллаген-индуцированный артрит, эндотоксин-индуцированный увеит) при помощи антител и/или малых молекул является защитным в уменьшении инфильтрации лейкоцитов, ослаблении серьезности болезненного фенотипа и снижении уровней воспалительных цитокинов и хемокинов [Kirton et al., *Eur. J. Immunol.* 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 315(2), 553-562; McDonald et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2007, 42, 229-243; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, p. 237-251; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(4), 1094-1103; Noda et al., *FASEB J.* 2008, 22(8), 2928-2935]. Эта противовоспалительная защита, по-видимому, обеспечивается для широкого спектра воспалительных моделей с независимыми причинными механизмами, а не ограничена одним специфическим заболеванием или моделью заболевания. Это позволяет предположить, что SSAO может быть ключевым пунктом для регуляции воспалительного ответа, и поэтому вероятно, что ингибиторы SSAO будут эффективными противовоспалительными средствами для широкого спектра заболеваний человека. VAP-1 также участвует в развитии и поддержании фиброзных заболеваний, включая таковые печени и легкого. Weston и Adams (*J. Neural Transm.* 2011, 118(7), 1055-64) приводят экспериментальные данные об участии VAP-1 в фиброзе печени, и Weston et al. (EASL Poster 2010) сообщает, что блокада VAP-1 ускоряла излечение фиброза, вызванного тетрахлоридом углерода. Кроме того, VAP-1 участвует в воспалении легких (например, Singh et al., 2003, *Virchows Arch* 442:491-495), что позволяет предположить, что блокаторы VAP-1 уменьшают воспаление легких, и таким образом, являются полезными для лечения кистозного фиброза путем лечения как профиброзных, так и провоспалительных аспектов этого заболевания.

SSAO (VAP-1) активируется при раке желудка и был идентифицирован в сосудистой сети опухоли человеческой меланомы, гепатомы и опухолей головы и шеи (Yoong KF, McNab Г, Hubscher S Г, Adams DH. (1998), *J. Immunol* 160, 3978-88.; Irjala H, Salmi M, Alanen K, Gre'nman R, Jalkanen S (2001), *Immunol.* 166, 6937-6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, et al. (2004), *Melanoma Res.* 14, 135-40). Один отчет Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink МГ, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), *J. Immunol.* 184, 3164-3173) показал, что у мышей, несущих ферментативно неактивный VAP-1, меланомы растут медленнее и имеют меньшее число и меньший диаметр кровеносных сосудов опухоли. Сниженный рост этих опухолей был также отражен в сниженной (на 60-70%) инфильтрации миелоидных T-лимфоцитов. Обнадешивает то, что дефицит VAP-1 не имел никакого эффекта на формирование сосудов или лимфы в нормальной ткани.

Малые молекулы различных структурных классов были ранее раскрыты в качестве ингибиторов SSAO, например, в WO 02/38153 (производные тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридина), в WO 03/006003 (производные 2-инданилгидразина), в WO 2005/014530 (соединения аллилгидразина и гидроксилamina (аминоокси)) и в WO 2007/120528 (аллиламино-соединения). Дополнительные ингибиторы SSAO раскрыты в PCT/EP2009/062011 и PCT/EP2009/062018.

Дополнительные ингибиторы SSAO раскрыты в PCT/GB2012/052265.

В заявке на патент PCT/US2012/066153 (опубликованной как WO 2013/078254) раскрыты соединения, которые, по-видимому, могут быть использованы как ингибиторы серинпротеинкиназ/треонинпротеинкиназ. Эти соединения структурно близки к заявленным соединениям и имеют бициклическую гетероарильную кольцевую систему, замещенную фенил-циклобутанаминным заместителем.

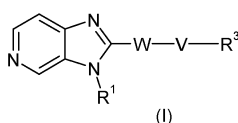
лем.

Изобретение, описанное здесь, относится к новому классу ингибиторов SSAO с биологическими, фармакологическими и фармакокинетическими характеристиками, которые делают их подходящими для использования в качестве профилактических средств или терапевтических средств для профилактики и лечения широкого спектра человеческих воспалительных заболеваний и иммунных нарушений. Этот терапевтический потенциал предназначен для того, чтобы блокировать ферментативную активность SSAO, уменьшая уровни провоспалительных ферментных продуктов (альдегиды, пероксид водорода и аммиак), также уменьшая способность иммунных клеток к адгезии, и соответственно, их активацию и конечную транссудацию. Заболевания, где такая активность, как ожидается, будет терапевтически полезна, включают все заболевания, где иммунные клетки играют центральную роль в инициации, поддержании или устранении патологии, такой как рассеянный склероз, артрит и васкулит.

Подробное описание изобретения

Неожиданно было обнаружено, что соединения формулы (I), приведенной ниже, являются ингибиторами SSAO. Они поэтому могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний, в которых является полезным ингибирование активности SSAO, таких как воспаление, воспалительные заболевания, иммунные или аутоиммунные нарушения и ингибирование роста опухоли.

Согласно первому аспекту изобретение относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемой соли или N-оксиду:



в которой R^1 обозначает фенил или пиридил, любой из которых может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, 3-7-членного циклоалкила, -OH;

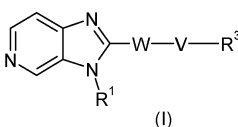
W обозначает фенил или пиридил, пиридазинил, пиазанил, пиримидинил, оксазолил, тиазолил или имидазолил, любой из которых может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, оксо-, $-C_{1-4}$ алкила, $-OR^5$ и $-NR^{7A}R^{7B}$;

R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^{7A} и R^{7B} независимо обозначают водород или C_{1-4} алкил.

V выбран из связи, -O-, $-N(R^6)-$, $-C(=O)-$, $-CONR^6-$, $-CH_2-$, $-N(R^6)CH_2-$, $-CH_2-N(R^6)-$ и $-NHSO_2-$, где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^3 выбран из водорода, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{1-4} алкокси или гетероциклического кольца, выбранного из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, гомопиперазинила, морфолинила, гомоморфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, циклоалкильного кольца, кольца, выбранного из циклопропила, циклопентила и циклогексила, или гетероарильного кольца, выбранного из имидазолила и пиазолила, причем любое из колец может быть замещено одним или более заместителями, выбранными из оксо-, C_{1-4} алкила, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-SO_2R^5$ и $-NR^6S(O)_2R^5$.

И согласно второму аспекту, изобретение относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемой соли или N-оксиду



в которой R^1 обозначает фенил или пиридил, любой из которых может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, -OH; причем

W обозначает фенил или пиридил, пиридазинил, пиазанил, пиримидинил, оксазолил, тиазолил или имидазолил, причем и то, и другое кольцо может быть замещено одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, C_{1-4} алкила, $-OR^5$ и $-NR^{7A}R^{7B}$;

R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^{7A} и R^{7B} независимо обозначают водород или C_{1-4} алкил.

V выбран из связи, -O-, $-N(R^6)-$, $-C(=O)-$, $-CONR^6-$, $-NR^6C(O)-$ или $-CH_2-$, $-N(R^6)CH_2-$, $-CH_2-N(R^6)-$ и $-NHSO_2-$, где R^6 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^3 обозначает водород или гетероциклическое кольцо, выбранное из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, гомопиперазинила, морфолинила, гомоморфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, или циклоалкильное кольцо, выбранное из циклопропила, циклопентила или циклогексила, или гетероарильное кольцо, выбранное из имидазолила и пиазолила, причем любое из колец может быть замещено одним или более заместителями, выбранными из оксо-, C_{1-4} алкила, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-SO_2R^5$ и $-NR^6S(O)_2R^5$.

В дополнение к неожиданной активности соединений формулы (I) на рецепторе SSAO, неожиданно было обнаружено, что заявленные соединения имеют неожиданно низкую активность на hERG ионном канале. Специалист, например, в области лекарственной химии, понимает, что низкая hERG активность представляет собой важное свойство для соединения фармацевтического средства. Без привязки к те-

рии, считается, что группа $-WVR^3$, определенная в п.1 формулы изобретения, особенно выгодна в связи со сниженной hERG активностью.

Так как соединения по изобретению имеют атом азота в ароматическом кольце, они могут образовывать N-оксиды, и изобретение включает соединения по изобретению в их N-оксидной форме.

Определения

Следующие определения применимы ко всему описанию и приложенной формуле изобретения, если не указано иное.

Термин " C_{1-4} алкил" обозначает прямую или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 4 атомов углерода. Для частей диапазона C_{1-4} алкил рассматриваются все подгруппы, такие как C_{1-3} алкил, C_{1-2} алкил, C_{2-4} алкил, C_{2-3} алкил и C_{3-4} алкил. Примеры указанного C_{1-4} алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Если не указано иное, термин " C_{3-7} циклоалкил" относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, имеющей от 3 до 7 атомов углерода. Примеры указанного C_{3-7} циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклогептенил. Для частей диапазона " C_{3-7} циклоалкил" рассматриваются все подгруппы, такие как C_{3-7} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-5} циклоалкил, C_{3-4} циклоалкил, C_{4-7} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкил, C_{4-5} циклоалкил, C_{5-7} циклоалкил, C_{5-6} циклоалкил и C_{6-7} циклоалкил.

Термин " C_{1-4} алкокси" относится к прямой или разветвленной C_{1-4} алкильной группе, которая присоединена к остатку молекулы через атом кислорода. Для частей диапазона C_{1-4} алкокси, рассматриваются все подгруппы, такие как C_{1-3} алкокси, C_{1-2} алкокси, C_{2-4} алкокси, C_{2-3} алкокси и C_{3-4} алкокси. Примеры указанного C_{1-4} алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, п-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин "галоген- C_{1-4} алкил" обозначает прямую или разветвленную C_{1-4} алкильную группу, которая имеет один или более атомов водорода, замененных галогеном. Примеры указанного галоген- C_{1-4} алкила включают фторметил, трифторметил, трихлорметил и 2-фторэтил.

Термины "гетероарил" и "гетероароматическое кольцо" обозначают моноциклическое гетероароматическое кольцо, включающее 5-6 кольцевых атомов, в которых один или более кольцевых атомов являются отличными от углерода, такими как азот, сера или кислород. Примеры гетероарильных групп включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, пиридинил, пиримидинил, тетразолил, пиазолил, пиридазинил, пиазинил и тиадиазолил.

Термины "гетероцикл" и "гетероциклическое кольцо" обозначают неароматическую, полностью насыщенную или частично ненасыщенную, предпочтительно полностью насыщенную, моноциклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до 7 кольцевых атомов, особенно 5 или 6 кольцевых атомов, в которой один или более кольцевых атомов являются отличными от углерода, такими как азот, сера или кислород. Примеры гетероциклических групп включают пиперидинил, морфолинил, гомоморфолинил, азепанил, пиперазинил, оксопиперазинил, диазепинил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиранил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, и дигидропирролил.

Термин "гетероцикло- C_{1-4} алкил" относится к гетероциклическому кольцу, которое непосредственно связано с прямой или разветвленной C_{1-4} алкильной группой через атом углерода или азота указанного кольца. Примеры указанного гетероцикло- C_{1-4} алкила включают пиперидин-4-илметил, пиперидин-1-илметил, морфолин-4-ил-метил и пиперазин-4-илметил. C_{1-4} алкильная часть, которая включает метилен, этилен, пропилен или бутилен, может быть замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, amino, метокси или гидроксила.

Термин " C_{1-4} алкилен" обозначает прямую или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 4 атомов углерода. Цепь C_{1-4} алкилена может быть присоединена к остатальной части молекулы и к радикальной группе через один углерод в составе цепи или через любые два углерода в составе цепи. Примеры радикалов C_{1-4} алкилена включают метилен $[-CH_2-]$, 1,2-этилен $[-CH_2-CH_2-]$, 1,1-этилен $[-CH(CH_3)-]$, 1,2-пропилен $[-CH_2-CH(CH_3)-]$ и 1,3-пропилен $[-CH_2-CH_2-CH_2-]$. По отношению к радикалу " C_{1-4} алкилена" рассматриваются все подгруппы, такие как C_{1-2} алкилен, C_{2-3} алкилен или C_{3-4} алкилен.

"Галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду, предпочтительно фтору и хлору, наиболее предпочтительно фтору.

"Гидроксид" относится к радикалу $-OH$.

"Циано" относится к радикалу $-CN$.

"Оксо" относится к карбонильной группе $=O$.

"В случае необходимости" означает, что описанный далее случай или обстоятельство могут, но не должны, иметь место, и что описание включает варианты, где этот случай или обстоятельство имеют место, и варианты, в которых этот случай или обстоятельство не имеют места.

"Фармацевтически приемлемый" означает пригодный для использования в получении фармацевтической композиции, которая является вообще безопасной, нетоксичной и не является биологически или в ином смысле нежелательной, и включает пригодность для ветеринарного использования, а также для фармацевтического использования в отношении человека.

"Лечение" в рамках изобретения включает профилактику названного нарушения или состояния, или облегчение или устранение нарушения, как только оно было установлено.

"Эффективное количество" относится к количеству соединения, которое оказывает терапевтический эффект на получающего лечение пациента. Терапевтический эффект может быть объективным (т.е. измеримым определенным тестом или маркером) или субъективным (т.е. пациент указывает на эффект или чувствует его).

"Пролекарства" относятся к соединениям, которые могут превращаться в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение по изобретению. Пролекарство может быть неактивным при введении пациенту, но превращаться *in vivo* в активное соединение по изобретению. Пролекарства обычно быстро превращаются *in vivo*, приводя к родительскому соединению по изобретению, например, гидролизом в крови. Соединение пролекарства обычно обеспечивает преимущества в плане растворимости, тканевой совместимости или отсроченного высвобождения в организме млекопитающего (см. Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed., Elsevier Academic Press (2004), p. 498-549). Пролекарства соединения по изобретению можно получить, модифицируя функциональные группы, такие как гидроксид, амино или меркапто-группы, присутствующие в соединении по изобретению, таким образом, что модификации расщепляются, путем обычной манипуляции или *in vivo*, приводя к родительскому соединению по изобретению. Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, ацетатные, формиатные и сукцинатные производные функциональных гидроксигрупп или фенилкарбаматных производных функциональных аминогрупп.

По всему описанию и приложенной формуле изобретения, данная химическая формула или название также охватывает все соли и N-оксиды. Далее, данная химическая формула или название охватывают все таутомерные и стереоизомерные формы. Таутомеры включают кето- и енольные формы. Стереои́зомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Энантиомеры могут присутствовать в их чистых формах, или как рацемические (равные) или неравные смеси двух энантиомеров. Диастереомеры могут присутствовать в их чистых формах, или как смеси диастереомеров. Диастереомеры также включают геометрические изомеры, которые могут присутствовать в их чистых *cis* или *trans* формах, или как их смеси.

Соединения формулы (I) могут использоваться как таковые или, где это применимо, как их фармакологически приемлемые соли (соли присоединения с кислотой или основанием).

Фармакологически приемлемые соли присоединения, упомянутые ниже, включают формы соли присоединения с терапевтически активной нетоксичной кислотой и основанием, которые соединения могут образовывать. Соединения, которые имеют основные свойства, могут быть превращены в их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой путем обработки формы основания подходящей кислотой. Примеры кислот включают неорганические кислоты, такие как хлорид водорода, бромид водорода, йодид водорода, серную кислоту, фосфорную кислоту; и органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гидроксипропионовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, гликолевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, щавелевая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, салициловая кислота, *p*-аминосалициловая кислота, палмовая кислота, бензойная кислота, аскорбиновая кислота и т.п. Примерами формы соли присоединения с основанием являются соли натрия, калия, кальция и соли с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как, например, аммиак, алкиламины, бензатин и аминокислоты, такие как, например, аргинин и лизин. Термин соль присоединения в рамках изобретения также включает сольваты, которые соединения и их соли могут образовывать, такие как, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Группа R¹.

В варианте осуществления R¹ обозначает фенильное кольцо или пиридинное кольцо, причем и то, и другое кольцо может быть замещено одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, циано, C₁₋₄алкила, такого как метил или изопропил, галоген-C₁₋₄алкила, такого как трифторметил, -ОН.

В варианте осуществления R¹ обозначает фенильное кольцо или пиридинное кольцо, замещенное 3-7-членной циклоалкильной группой, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил; предпочтительно циклопропил.

R^{4A}, R^{4B}, R⁵ и R⁶ каждый независимо выбраны из водорода, C₁₋₄алкила, такого как метил, этил или изопропил;

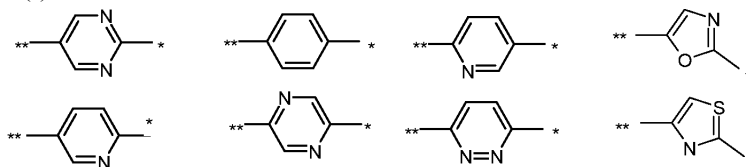
Группа W.

В варианте осуществления W обозначает фенильное кольцо. В альтернативном варианте осуществления W обозначает 6-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из пиридина, пиридазина, пиазина или пиримидина. В альтернативном варианте осуществления W обозначает 5-членное кольцо, выбранное из оксазола, тиазола или имидазола. В варианте осуществления W обозначает имидазол, и имидазолильное кольцо связано с пирролопиридиновым ядром (т.е. остальной частью молекулы) через кольцевой атом углерода имидазола. В варианте осуществления W обозначает пиразольное кольцо.

Любое из вышеупомянутых колец может быть замещено одним или более заместителями, как определено в п.1 формулы изобретения. В варианте осуществления W замещен одной или более группами,

выбранными из фтора, хлора, метила.

В варианте осуществления W обозначает двухвалентную группу, выбранную из любого из следующих колец, любое из которых может быть замещено одним или более заместителями, как определено в отношении формулы (I):



в которых связь, отмеченная **, непосредственно связана с остальной частью молекулы, и атом, отмеченный *, непосредственно связан с V.

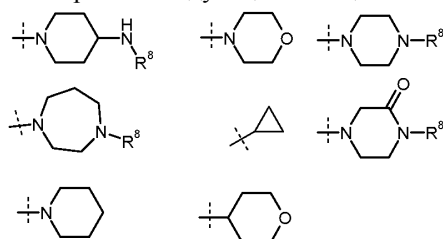
Группа V.

В варианте осуществления V выбран из связи, -O-, -N(R⁶)-, такого как -NH- или -N(CH₃)-, -(C=O)-, -CONR⁶-, такого как -CONH- или -CON(CH₃)-, или -CH₂-, -N(R⁶)CH₂-, -CH₂-N(R⁶)- и -NHSO₂-, где R⁶ представляет собой водород или C₁₋₄алкил.

Группа R³.

В варианте осуществления R³ обозначает водород. В альтернативном варианте осуществления R³ обозначает в случае необходимости замещенное гетероциклическое кольцо, выбранное из пирролидина, пиперидина, пиперазина, гомопиперазина, морфолина или тетрагидрофурана. В варианте осуществления R³ обозначает в случае необходимости замещенное циклоалкильное кольцо, выбранное из циклопропила, циклобутила, цикlopentила или циклогексила. В альтернативном варианте осуществления R³ обозначает в случае необходимости замещенный имидазол. Дополнительные заместители определены в формуле (I). В варианте осуществления любое из колец может быть замещено одним или более заместителями, выбранными из оксо, C₁₋₄алкила, такого как метил, этил, пропил, трет-бутил или изопропил, -NR^{4A}R^{4B}, такого как -NH₂, NH-метил, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -SO₂R⁵ и -NR⁶S(O)₂R⁵.

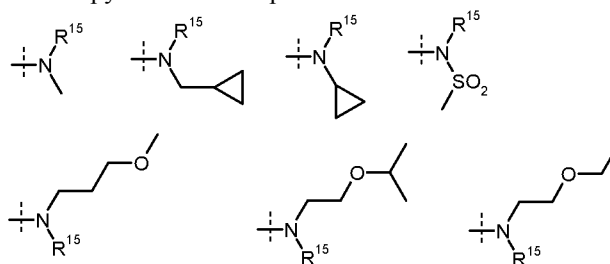
В варианте осуществления R³ выбран из следующих кольцевых систем:



в которых R⁸ выбран из водорода, CH₃, -CONH₂, -S(O)₂CH₃ и -COCH₃.

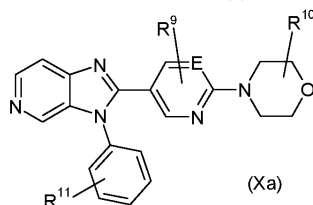
В варианте осуществления R³ выбран из водорода, -C₁₋₄алкила, такого как метил, этил, пропил и изопропил.

В варианте осуществления группа -VR³ выбрана из:



в которых R¹⁵ обозначает водород или метил.

В варианте осуществления изобретение включает соединение формулы (Xa)



в которой E обозначает -C= или -N=,

R⁹ обозначает один или более заместителей, выбранных из фтора, хлора, брома, оксо, C₁₋₄алкила, такого как метил, -OC₁₋₄алкила, такого как OCH₃;

R¹⁰ обозначает один или более заместителей, выбранных из оксо, C₁₋₄алкила, такого как метил; и

R¹¹ обозначает один или более заместителей, выбранных из фтора и/или хлора, циклопропила,

C₁₋₄алкила, такого как метил, и галоген-C₁₋₄алкила.

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в терапии. Соединения, определенные выше, могут быть использованы в качестве ингибиторов активности SSAO. Также они могут быть использованы в лечении или профилактике состояний и заболеваний, в которых полезно ингибирование активности SSAO. Более конкретно, они могут быть использованы для лечения или профилактики воспаления, воспалительных заболеваний, иммунных или аутоиммунных нарушений, кистозного фиброза или для ингибирования роста опухоли; и они могут быть использованы в получении лекарственного средства для лечения или профилактики воспаления, воспалительных заболеваний, иммунных или аутоиммунных нарушений, кистозного фиброза или для ингибирования роста опухоли.

В частности, считается, что соединения формулы (I) могут быть использованы для лечения или профилактики артрита (такого как ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит и псориатический артрит), синовита, васкулита, состояний, связанных с воспалением кишечника (таких как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника и синдром раздраженного кишечника), атеросклероза, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, воспалительных заболеваний легких (таких как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и острый респираторный дистресс-синдром), фиброзных заболеваний (включая идиопатический легочный фиброз, кардиальный фиброз и системный склероз (склеродермию)), воспалительных заболеваний кожи (таких как контактный дерматит, аллергический дерматит и псориаз), синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, воспалительных и/или аутоиммунных состояний печени (таких как аутоиммунный гепатит, первичный желчный цирроз, алкогольная болезнь печени, склерозирующий холангит и аутоиммунный холангит), диабета (типа I или II) и/или его осложнений, хронической сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, ишемических заболеваний (таких как инсульт и повреждение при ишемии-реперфузии) и инфаркта миокарда и/или его осложнений, или эпилепсии.

Считается, что соединения по изобретению особенно полезны для лечения или профилактики васкулита, включая, но не ограничиваясь ими, гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, узелковый полиартериит, болезнь Kawasaki, гранулематоз Вегенера, Черджа-Стросса, микроскопический поливаскулит, болезнь Шенлейн-Геноха, криоглобулинемию, кожный лейкоцитокластический васкулит и первичный васкулит центральной нервной системы.

Также считается, что соединения по изобретению особенно полезны для лечения ревматоидного артрита, хронического обструктивного заболевания легких или атопического дерматита.

Ввиду очевидности того факта, процитированного выше во введении, что VAP-1 активируется при нескольких видах рака, включая рак желудка, меланому, гепатому и опухоли головы и шеи, и что у мышей, несущих ферментативно неактивный VAP-1, меланомы растут медленнее, и ввиду связи между VAP-1 и ангиогенезом, также ожидается, что соединения по изобретению являются антиангиогенными и поэтому могут быть использованы в лечении рака путем ингибирования роста опухоли.

Изобретение таким образом включает соединения формулы (I), приведенной выше, для применения в лечении или профилактике вышеупомянутых состояний и заболеваний. Изобретение также включает применение указанных соединений в получении лекарственного средства для лечения или профилактики вышеупомянутых состояний и заболеваний. Изобретение кроме того включает способы лечения или профилактики таких состояний и заболеваний, включающие введение млекопитающему, включая человека, эффективного количества соединения, как определено выше.

Способы, описанные здесь, включают такие, в которых для пациента идентифицирована потребность особого лечения. Идентификация пациента может быть основана на суждении пациента или профессионала в области здравоохранения и может быть субъективной (например, мнением) или объективной (например, измеримой тестом или диагностическим способом).

В других аспектах, способы, описанные здесь, включают такие, которые дополнительно включают мониторинг ответа пациента на введение в рамках лечения. Такой мониторинг может включать периодический забор проб ткани, жидкостей, образцов, клеток, белков, химических маркеров, генетических материалов и т.д. пациента в качестве маркеров или индикаторов режима лечения. В других способах, пациента подвергают предварительному скринингу или идентифицируют для него потребность такого лечения в соответствии с исследованием на наличие релевантного маркера или индикатора желательности такого лечения.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу мониторинга прогресса лечения. Способ включает стадию определения уровня диагностического маркера (Маркер) (например, любая мишень или тип клетки, определенный здесь, модулируемый соединением по изобретению) или диагностического измерения (например, скринингом, тестом) у пациента, страдающего нарушением или его симптомами или склонного к нарушению или его симптомам, описанным здесь, в котором пациенту вводят терапевтическое количество соединения по изобретению, достаточное для лечения заболевания или его симптомов. Уровень Маркера, определенного в способе, может быть подвергнут сравнению с известными уровнями Маркера у здоровых контрольных лиц или у других пациентов, страдающих заболеванием, для установления статуса заболевания у пациента. В предпочтительных вариантах осуществления

второй уровень Маркера у пациента определяют в момент времени, более поздний чем определение первого уровня, и эти два уровня сравнивают, чтобы контролировать течение болезни или эффективность терапии. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления уровень Маркера у пациента до лечения определяют до начала лечения согласно этому изобретению; этот уровень Маркера до лечения может затем быть подвергнут сравнению с уровнем Маркера у пациента после начала лечения для определения эффективности лечения.

В некоторых вариантах осуществления способа, уровень Маркера или активности Маркера у пациента определяют по меньшей мере однократно. Сравнение уровней Маркера, например, с другим измерением уровня Маркера, полученным ранее или впоследствии от того же самого пациента, другого пациента или здорового лица, может быть полезным в определении того, имеет ли терапия согласно изобретению желаемый эффект, и таким образом позволяет регулировать уровни дозировки адекватным образом. Определение уровней Маркера может быть осуществлено с использованием любого подходящего способа отбора проб/тестирования экспрессии, известного в данной области техники или описанного здесь. Предпочтительно, ткань или жидкий образец сначала извлекают из пациента. Примеры подходящих образцов включают кровь, мочу, ткань, клетки рта или щек, и образцы волос, содержащие корни. Другие подходящие образцы известны специалисту в данной области техники. Определение содержания белка и/или уровней мРНК (например, уровней Маркера) в образце может быть осуществлено с использованием любой подходящей методики, известной в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, иммуноферментный анализ, ELISA, методики мечения радиоактивным изотопом/тестирования, способы блоттинга/хемилюминесценции, ПЦР в реальном времени и т.п.

Композиции

В настоящее время предпочтительным вариантом осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

Для клинического использования соединения по изобретению составляют в фармацевтические составы для различных способов введения. Следует понимать, что соединения по изобретению могут вводиться вместе с физиологически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем. Фармацевтические композиции по изобретению могут вводиться любым подходящим путем, предпочтительно пероральным, ректальным, назальным, топическим (включая щечный и подъязычный), подъязычным, чрескожным, внутриболочковым, трансмукозальным или парентеральным (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный и кожный) введением.

Другие составы могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в таблетках и капсулах замедленного высвобождения, и в липосомах, и могут быть получены любыми способами, известными в области фармации. Фармацевтические составы обычно получают, смешивая активное вещество, или его фармацевтически приемлемую соль, с обычными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. Примерами эксципиентов являются вода, желатин, гуmiarабик, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, гликолят крахмала натрия, гидрофосфат кальция, стеарат магния, тальк, коллоидный диоксид кремния и т.п. Такие составы могут также содержать другие фармакологически активные средства и обычные добавки, такие как стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, ароматизаторы, буферы и т.п. Обычно количество активных соединений составляет 0,1-95% от массы препарата, предпочтительно 0,2-20% от массы в препаратах для парентерального использования и более предпочтительно 1-50% от массы в препаратах для перорального введения.

Составы могут быть также получены известными способами, такими как гранулирование, прессование, микроинкапсулирование, покрытие, наносимое распылением, и т.д. Составы могут быть получены обычными способами в форме таблеток, капсул, гранул, порошков, сиропов, суспензий, суппозиторий или инъекций. Жидкие составы могут быть получены путем растворения или суспендирования активного вещества в воде или других подходящих носителях. Таблетки и гранулы могут быть покрыты обычным образом. Для поддержания терапевтически эффективных плазменных концентраций в течение расширенных промежутков времени, соединения по изобретению могут быть включены в составы замедленного высвобождения.

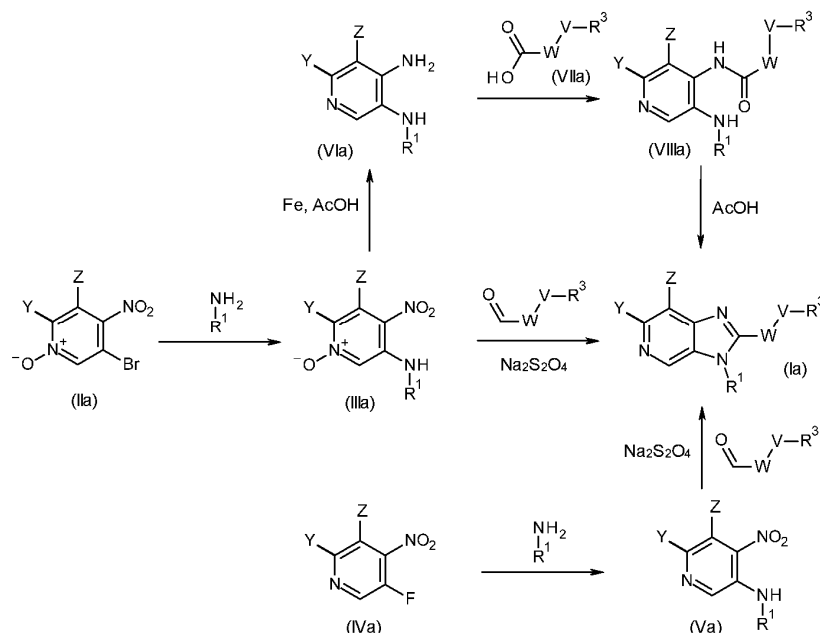
Уровень дозы и частота введения конкретного соединения варьируют в зависимости от различных факторов, включая потенциал конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст пациента, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинации лекарственных средств, серьезность состояния, подвергаемого лечению, и терапию, переносимую пациентом. Суточная доза может составлять, например, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 100 мг на килограмм массы тела, при однократном введении или в нескольких дозах, например, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 25 мг каждая. Обычно такую дозировку вводят перорально, но парентеральное введение может также быть выбрано.

Получение соединений по изобретению

Соединения формулы (I) выше могут быть получены обычными способами или по аналогии с ними. Получение промежуточных соединений и соединений согласно примерам настоящего изобретения может в особенности быть освещено в соответствии со следующими схемами. Определения переменных в структурах на схемах, приведенных здесь, соответствуют таковым для соответствующих положений в формулах, описанных здесь.

Схема 1

Общие пути синтеза для получения соединений формулы (I), в которой X обозначает N (т.е. соединений общей формулы (Ia))



где V, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные в формуле (I).

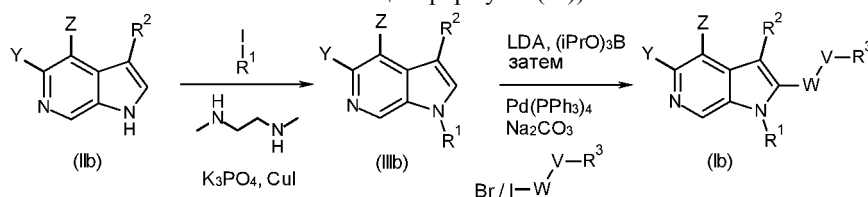
Соединения общей формулы (I), где X обозначает N (обозначаемые как соединения общей формулы (Ia)), могут легко быть получены множеством альтернативных путей. Например, 3-бром-4-нитропиридин N-оксид общей формулы (IIa) может быть подвергнут смещению SnAr аминами R^1NH_2 с получением соединений общей формулы (IIIa), которые могут в свою очередь быть восстановительно циклизованы с получением соединений общей формулы (Ia). Альтернативно, 3-фтор-4-нитропиридины общей формулы (IVa) могут быть подвергнуты смещению SnAr аминами R^1NH_2 с получением соединений общей формулы (Va), которые могут в свою очередь быть восстановительно циклизованы с получением соединений общей формулы (Ia). Альтернативно, соединения общей формулы (IIIa) могут быть восстановлены до пиридин-3,4-диаминов общей формулы (VIa). Соединения общей формулы (VIa) могут затем подвергаться формированию амида с использованием карбоновых кислот общей формулы (VIIa) с получением амидов общей формулы (VIIIa), которые могут быть циклизованы с получением соединений общей формулы (Ia).

В случае необходимости, группу W-V-R^3 можно получить, последовательно используя стандартные химические методики, включая формирование амида, карбамида и сульфонамида. Если требуется, стандартные стратегии защитных групп могут использоваться для облегчения синтеза.

В случае необходимости, соединение формулы (Ia) может также быть превращено в другое соединение формулы (Ia) в одну или более стадий синтеза.

Схема 2

Общие пути синтеза для получения соединений формулы (I), в которой X обозначает CR^2 (т.е. соединений общей формулы (Ib))



в которой V, W, X, Y, Z, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные в формуле (I).

Соединения общей формулы (I), где X обозначает CR^2 (обозначаемые как соединения общей формулы (Ib)), могут легко быть получены стандартными средствами. Например, 6-азаиндолы общей формулы (IIb) могут быть N-арилированы йодидами $\text{R}^1\text{-I}$ с получением соединений общей формулы (IIIb),

которые могут в свою очередь быть преобразованы в соединения общей формулы (Ib) формированием бороната и последующим сочетанием Сузуки.

В случае необходимости, группу W-V-R³ можно получить, последовательно используя стандартные химические методики, включая формирование амида, карбамида и сульфонида. Если требуется, стандартные стратегии защитных групп могут использоваться для облегчения синтеза.

В случае необходимости, соединение формулы (Ib) может также быть преобразовано в другое соединение формулы (Ib) в одну или более стадий синтеза.

Использовались следующие аббревиатуры:

Ac - ацетил;

водн. - водный;

Woc - трет-бутилоксикарбонил;

рассчит. - рассчитанный;

д - день(дни);

DCM - дихлорметан;

DIPEA - диизопропилэтиламин;

DMA - диметилацетамид;

DMF - диметилформамид;

DMCO - диметилсульфоксид;

EDC - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид;

ES⁺ - ионизация с электрораспылением;

Et₃N - триэтиламин;

EtOAc - этилацетат;

EtOH - этанол;

Прим. - пример;

ч - час(ы);

HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилуроний гексафторфосфат;

HBTU - O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-уроний-гексафторфосфат;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;

Пром. - промежуточное соединение;

LCMS - жидкостная хроматография с масс-спектрометрией;

LDA - литий диизопропиламид;

M - моль;

MeCN - ацетонитрил;

MeOH - метанол;

[MH]⁺ - протонированный молекулярный ион;

мин - минута (минуты);

NMP - 1-метил-2-пирролидинон;

QTOF - четырехполюсный время-пролетный масс-спектрометр;

RP - Обратная фаза;

RT - комнатная температура;

Rt - время удерживания;

Насыщ. - насыщенный;

TFA - трифторуксусная кислота;

THF - тетрагидрофуран;

УФ - ультрафиолет;

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

Примеры и промежуточные соединения

Экспериментальные способы.

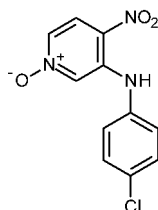
Реакции проводили при комнатной температуре, если не указано иное. Микроволновые реакции осуществляли в микроволновом реакторе Biotage с использованием ампул, оснащенных алюминиевыми колпачками и перегородками.

Препаративную хроматографию осуществляли, используя систему Flash Master Personal, оборудованную колонкой с силикагелем Isolute Flash II, или используя систему CombiFlash Companion, оборудованную колонкой с силикагелем GraceResolv. ВЭЖХ с обратной фазой осуществляли на системе Gilson с УФ-детектором, оборудованной колонками Phenomenex Synergi Hydro RP 150×10 мм или YMC ODS-A 100/150×20 мм. Самые чистые фракции собирали, концентрировали и высушивали под вакуумом. Соединения обычно высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 40°C до анализа чистоты. Анализ соединения осуществляли с помощью ВЭЖХ/LCMS, используя систему ВЭЖХ Agilent 1100/масс-спектрометр Waters ZQ, связанный с системой ВЭЖХ Agilent 1100 с колонкой Phenomenex Synergi, RP-Hydro (150×4,6 мм, 4 мкм, 1,5 мл/мин, 30°C, градиент 5-100% MeCN (+0,085% TFA) в воде (+0,1% TFA) за 7 мин, 200-300 нм). Точные массы измеряли, используя источник ионов с электрораспылением Waters

QTOF, и корректировали с использованием фиксированной массы лейцин энкефалина. Спектры считывали при положительном и отрицательном режиме электрораспыления. Считанный массовый диапазон был m/z 100-1000. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО, получая 10 мМ сток раствор. Обычно 5 мл стока ДМСО разбавляли 495 мл ацетонитрила и затем дополнительно разбавляли ацетонитрилом и водой (1:1), получая конечную концентрацию 0,2 мМ. Указанные величины массы соответствуют родительской молекуле с добавленным водородом [МН] или с вычтенным водородом [М-Н]. Полученные соединения называли, используя номенклатуру IUPAC.

Промежуточное соединение 1.

3-[(4-Хлорфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат



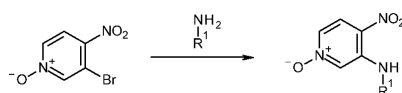
3-Бром-4-нитропиридин N-оксид (1,00 г, 4,57 ммоль) и 4-хлоранилин (1,75 г, 13,7 ммоль) растворяли в EtOH и нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осадок собирали фильтрацией и промывали холодным EtOH, получая целевое соединение в форме твердого вещества оранжевого цвета (317 мг, 26,1%). LCMS (ES^+): 266,1 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 5,44 мин, чистота 99,5%.

Промежуточные соединения 2, 3.

Промежуточные соединения 2, 3 получали аналогично промежуточному соединению 1 путем сочетания 3-бром-4-нитропиридин N-оксида с подходящим анилином; см. табл. 1.

Таблица 1

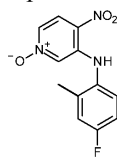
Формирование SnAr анилинов



Промеж.	Структура	Название	Форма, выход, LCMS, ВЭЖХ
2		3-[(4-Фторфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 2,66 г, 46,7% LCMS (ES^+): 250,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,00 мин, 97,3% чистота
3		3-[(2-Фтор-4-метилфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 200 мг, 5,55% LCMS (ES^+): 264,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,52 мин, 93,2% чистота

Промежуточное соединение 4.

3-[(4-Фтор-2-метилфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат



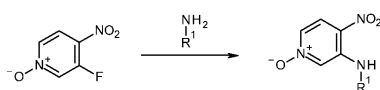
3-Фтор-4-нитропиридин N-оксид (1,00 г, 6,33 ммоль) и 4-фтор-2-метиланилин (2,42 мл, 25,3 ммоль) растворяли в EtOH (12 мл) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок собирали фильтрацией и промывали холодным EtOH (10 мл), получая целевое соединение (1,60 г, 96,2%) в форме твердого вещества желтого цвета. LCMS (ES⁺): 264,1 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 5,56 мин, чистота 95,9%.

Промежуточные соединения 5-12.

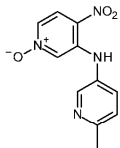
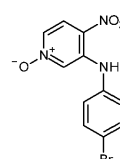
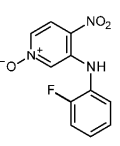
Промежуточные соединения 5-12 получали аналогично промежуточному соединению 4 сочетанием 3-фтор-4-нитропиридин N-оксида с подходящим анилином; см. табл. 2, ниже.

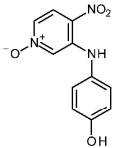
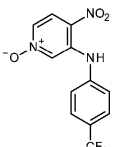
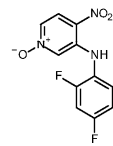
Таблица 2

Формирование SnAr анилинов



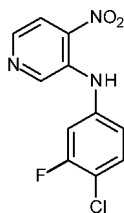
Промеж .	Структура	Название	Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
5		3-[(2-Хлор-4-фторфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твердое вещество желтого цвета Выход 1,93 г, 53,9% LCMS (ES ⁺): 284,2 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,67 мин, 96,0% чистота
6		3-[(4-Метилфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 1,12 г, 96,2% LCMS (ES ⁺): 246,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,65 мин, 99,3% чистота

7		3-[(6-Метилпиридин-3-ил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 1,04 г, 89,0% LCMS (ES ⁺): 247,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 2,86 мин, 64,5% чистота
8		3-[(4-Бромфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 1,55 г, crude LCMS (ES ⁺): 309,9 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,66 мин, 95,8% чистота
9		3-[(2-Фторфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 1,08 г, 91,3% LCMS (ES ⁺): 250,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,14 мин, 100% чистота

10		3-[(4-Гидроксифенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	твёрдое вещество темно-оранжевого цвета Выход 1,40 г, сырой LCMS (ES ⁺): 248,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,25 мин, 96,8% чистота
11		4-Нитро-3-[(4-(трифторметил)фенил)амино]пиридин-1-ий-1-олат	Твёрдое вещество оранжевого цвета Выход 1,38 г, 97,3% LCMS (ES ⁺): 300,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,84 мин, 93,8% чистота
12		3-[(2,4-дифторфенил)амино]-4-нитропиридин-1-ий-1-олат	Твёрдое вещество желтого цвета Выход 2,16 г, 63,9% LCMS (ES ⁺): 268,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,14 мин, 99,3% чистота

Промежуточное соединение 13.

N-(4-Хлор-3-фторфенил)-4-нитропиридин-3-амин



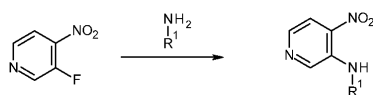
NaH (422 мг, 60%-я дисперсия в минеральном масле, 10,6 ммоль) суспендировали в THF (20 мл) и добавляли 4-хлор-3-фторанилин (1,54 г, 10,6 ммоль) и 3-фтор-4-нитропиридин (500 мг, 3,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, гасили насыщ. водным раствором NH₄Cl (2 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между водой (50 мл) и DCM (50 мл), и органическую фракцию высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (207 мг, 22,0%) в форме твердого вещества оранжевого цвета. LCMS (ES⁺): 268,0 [МН]⁺.

Промежуточные соединения 14-18.

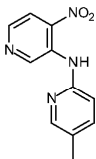
Промежуточные соединения 14-18 получали аналогично промежуточному соединению 13 сочетанием 3-фтор-4-нитропиридина с подходящим анилином; см. табл. 3, ниже.

Таблица 3

Формирование SnAr анилинов

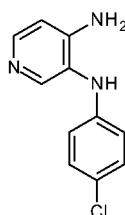


Промеж.	Структура	Название	Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
14		N- (5-Хлорпиридин-2-ил) -4-нитропиридин-3-амин	Оранжевая смола Выход 221 мг, 25,1% LCMS (ES ⁺): 251,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,99 мин, 93,6% чистота
15		5-Фтор-N- (4-нитропиридин-3-ил) пиридин-2-амин	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 441 мг, 53,5% LCMS (ES ⁺): 235,0 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,40 мин, 95,2% чистота
16		N- (4-Хлор-2-фторфенил) -4-нитропиридин-3-амин	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 1,26 г, 66,9% LCMS (ES ⁺): 268,1 [MH] ⁺
17		N- (2,4-дифторфенил) -4-нитропиридин-3-амин	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 752 мг, 42,5% LCMS (ES ⁺): 252,0 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,91 мин, 77,8% чистота

18		5-Метил-N- (4-нитропиридин-3-ил) пиридин-2-амин	Твердое вещество темно-красного цвета Выход 611 мг, 37,7% LCMS (ES ⁺): 231,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,61 мин, 97,5% чистота
----	---	---	--

Промежуточное соединение 19.

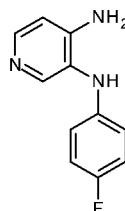
3-N-(4-Хлорфенил)пиридин-3,4-диамин



Промежуточное соединение 1 (317 мг, 1,19 ммоль) растворяли в АСОН (10 мл) и добавляли порошок железа (333 мг, 5,97 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, разбавляли водой (50 мл), подщелачивали Na₂CO₃ и экстрагировали в DCM (3×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение в форме красной смолы (254 мг, 96,9%). LCMS (ES⁺): 220,2 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,31 мин, чистота 99,5%.

Промежуточное соединение 20.

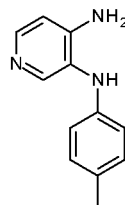
3-N-(4-Фторфенил)пиридин-3,4-диамин



Промежуточное соединение 20 получали аналогично промежуточному соединению 19, используя промежуточное соединение 2 вместо промежуточного соединения 1, получая целевое соединение (6,33 г, 91,3%) в форме твердого вещества коричневого цвета. LCMS (ES⁺): 204,1 [МН]⁺.

Промежуточное соединение 21.

3-N-(4-Метилфенил)пиридин-3,4-диамин



Промежуточное соединение 6 (6,00 г, 24,5 ммоль) и формиат аммония (12,3 г, 196 ммоль) суспендировали в EtOH (200 мл), добавляли никель Ренея (50%-я суспензия в воде; 11,0 мл), и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между водой (150 мл) и DCM/MeOH (150 мл/20 мл), и водную фракцию экстрагировали DCM (100 мл). Объединенные органические фракции были высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (3,20 г, 65,6%) в форме твердого вещества синего цвета. LCMS (ES⁺): 200,1 [МН]⁺.

Промежуточное соединение 22.

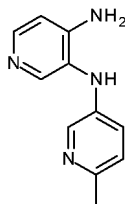
3-N-(4-Хлор-2-фторфенил)пиридин-3,4-диамин



Промежуточное соединение 22 получали аналогично промежуточному соединению 21, используя промежуточное соединение 16 вместо промежуточного соединения 6, получая целевое соединение (509 мг, 31,7%) в форме твердого вещества оранжевого цвета. LCMS (ES⁺): 238,1 [МН]⁺.

Промежуточное соединение 23.

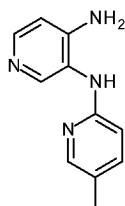
3-N-(6-Метилпиридин-3-ил)пиридин-3,4-диамин



Промежуточное соединение 7 (1,40 г, 5,69 ммоль) и гидразин моногидрат (1,11 мл, 22,8 ммоль) суспендировали в THF (20 мл) и EtOH (20 мл), добавляли медленно при 0°C никель Ренея (~50% суспензия в воде; 2 мл), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит, промывали MeOH (80 мл), и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (836 мг, 73,4%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES⁺): 201,1 [МН]⁺.

Промежуточное соединение 24.

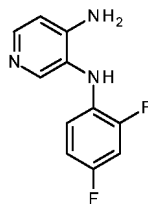
3-N-(5-Метилпиридин-2-ил)пиридин-3,4-диамин



Промежуточное соединение 24 получали аналогично промежуточному соединению 23, используя промежуточное соединение 18 вместо промежуточного соединения 7, получая целевое соединение (741 мг, 70,1%) в форме твердого вещества светло-фиолетового цвета. LCMS (ES⁺): 201,1 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 2,39 мин, чистота 98,5%.

Промежуточное соединение 25.

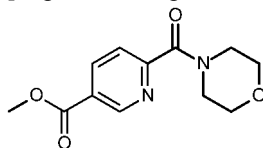
3-N-(2,4-Дифторфенил)пиридин-3,4-диамин



Промежуточное соединение 25 получали аналогично промежуточному соединению 23, используя промежуточное соединение 12 вместо промежуточного соединения 7, получая целевое соединение (1,32 г, 73,6%) в форме твердого вещества розового цвета. LCMS (ES⁺): 222,0 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,08 мин, чистота 99,2%.

Промежуточное соединение 26.

Метил-6-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиридин-3-карбоксилат

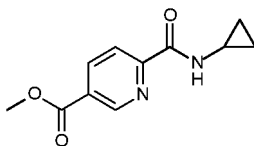


5-(Метоксикарбонил)пиридин-2-карбоновую кислоту (758 мг, 4,18 ммоль) растворяли в DMF (25 мл) и добавляли морфолин (603 мкл, 5,23 ммоль), Et₃N (2,45 мл, 16,7 ммоль) и HBTU (1,67 г, 4,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в

EtOAc (100 мл), промывали насыщ. водным раствором Na_2CO_3 (100 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (914 мг, 87,3%) в форме желтого масла. LCMS (ES^+): 251,2 $[\text{MH}]^+$.

Промежуточное соединение 27.

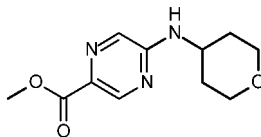
Метил-6-(циклопропилкарбамоил)пиридин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 27 получали аналогично промежуточному соединению 26, используя циклопропиламин вместо морфолина, получая целевое соединение (774 мг, 42,4%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES^+): 221,2 $[\text{MH}]^+$.

Промежуточное соединение 28.

Метил-5-[(оксан-4-ил)амино]пиазин-2-карбоксилат



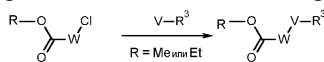
Метил-5-хлор-2-пиазинкарбоксилат (507 мг, 2,94 ммоль), Et_3N (1,08 мл, 7,64 ммоль) и 4-аминотетрагидропиран (395 мкл, 3,82 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 20 мин. Добавляли воду (50 мл) и солевой раствор (25 мл), и реакционную смесь экстрагировали в EtOAc (2×100 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (236 мг, 33,9%) в форме желтого масла. LCMS (ES^+): 238,2 $[\text{MH}]^+$.

Промежуточные соединения 29-35.

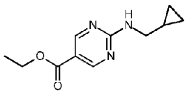
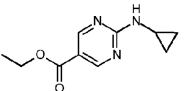
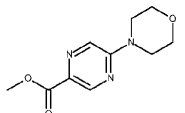
Промежуточные соединения 29-35 получали аналогично промежуточному соединению 28 сочетанием подходящего ароматического сложного эфира с подходящим амином; см. табл. 4, ниже.

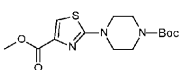
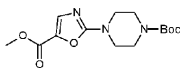
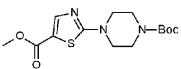
Таблица 4

Сочетание подходящего ароматического сложного эфира с подходящим амином



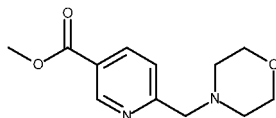
Промеж.	Структура	Название	Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
29		Метил-6- (4- { [(трет- бутокс) карбонил] амино } пиперидин-1- ил) пиридин-3- карбоксилат	Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 1,66 г, 84,9% LCMS (ES^+): 336,1 $[\text{MH}]^+$ ВЭЖХ: Время удерживания 4,73 мин, 98,2% чистота.

30		Этил-2- [(циклопропилметил) амино] пириимидин- 5-карбоксилат	Твердое вещество желтого цвета Выход 566 мг, 95,5% LCMS (ES ⁺) : 222,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,79 мин, 92,9% чистота.
31		Этил-2- (циклопропиламино) пириимидин-5- карбоксилат	Твердое вещество белого цвета Выход 526 мг, 94,7% LCMS (ES ⁺) : 208,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,86 мин, 93,7% чистота.
32		Метил-5- (морфолин- 4-ил) пиразин-2- карбоксилат	твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 628 мг, 95,8% LCMS (ES ⁺) : 224,2 [MH] ⁺

33		трет-Бутил-4-[4-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	Твердое вещество белого цвета Выход 324 мг, 35,1% LCMS (ES ⁺): 350,1 [MNa] ⁺ . ВЭЖХ: Время удерживания 6,04 мин, 100% чистота.
34		трет-Бутил-4-[5-(метоксикарбонил)-1,3-оксазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 406 мг, 42,1% LCMS (ES ⁺): 334,2 [MNa] ⁺ . ВЭЖХ: Время удерживания 5,81 мин, 97,1% чистота.
35		трет-Бутил-4-[5-(метоксикарбонил)-1,3-тиазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат	Твердое вещество белого цвета Выход 712 мг, 64,4% LCMS (ES ⁺): 350,2 [MNa] ⁺ . ВЭЖХ: Время удерживания 6,34 мин, 99,0% чистота.

Промежуточное соединение 36.

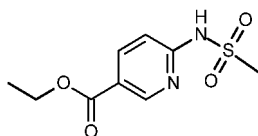
Метил-6-(морфолин-4-илметил)пиридин-3-карбоксилат



Метил-6-формилникотинат (507 мг, 3,07 ммоль) и морфолин (267 мкл, 3,07 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли NaBH(OAc)₃ (976 мг, 4,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл), затем промывали насыщ. водным раствором Na₂CO₃ (40 мл), высушивали (MgSO₄) и растворители удаляли в вакууме, получая целевое соединение (660 мг, 91,0%) в форме желтого масла. LCMS (ES⁺): 237,2 [MH]⁺.

Промежуточное соединение 37.

Метил-6-(циклопропилкарбамоил)пиридин-3-карбоксилат

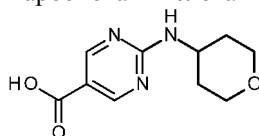


Этил-6-аминопиридин-3-карбоксилат (738 мг, 4,44 ммоль) растворяли в пиридине (20 мл), охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонил хлорид (1,72 мл, 22,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали в вакууме и разделяли между DCM (50 мл) и 1 М водным раствором лимонной кислоты (50 мл). Органическую фракцию высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (1,34 г, сырье) в форме твердого вещества коричневого цвета. LCMS (ES^+): 245,1 $[\text{MH}]^+$.

Промежуточное соединение 38.

2-[(Оксан-4-ил)амино]пиримидин-5-карбоновая кислота



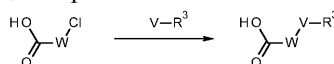
2-Хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (500 мг, 3,15 ммоль), Et_3N (1,15 мл, 8,20 ммоль) и 4-аминотетрагидропиран (335 мг, 3,31 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (701 мг, сырье) в форме твердого вещества бежевого цвета. LCMS (ES^+): 224,1 $[\text{MH}]^+$.

Промежуточные соединения 39-50.

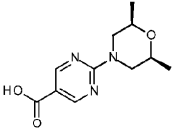
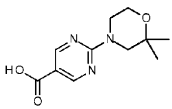
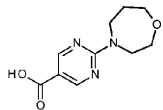
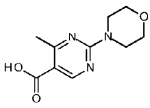
Промежуточные соединения 39-50 получали аналогично промежуточному соединению 38 сочетанием подходящей карбоновой кислоты с подходящим амином; см. табл. 5, ниже.

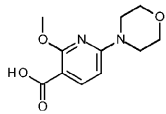
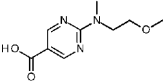
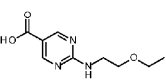
Таблица 5

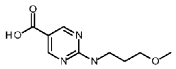
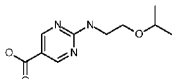
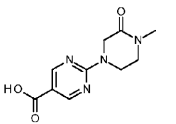
Сочетание подходящей карбоновой кислоты с подходящим амином.



Промеж.	Структура	Название	Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
39		2-(3-оксопиперазин-1-ил) пиримидин-5-карбоновая кислота	Твердое вещество бежевого цвета Выход 701 мг, сырой LCMS (ES^+): 223,0 $[\text{MH}]^+$
40		4-Метил-6-(морфолин-4-ил) пиридин-3-карбоновая кислота	Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 401 мг, 31,0% LCMS (ES^+): 223,1 $[\text{MH}]^+$ ВЭЖХ: Время удерживания 3,12 мин, 80,5% чистота

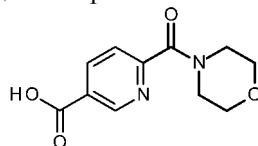
41		2-[(2R,6S)-2,6- диметилморфолин-4- ил] пириимидин-5- карбоновая кислота	Желтая смола Выход 750 мг, 100% LCMS (ES ⁺): 238,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,75 мин, 96,5% чистота
42		2-(2,2- диметилморфолин-4- ил) пириимидин-5- карбоновая кислота	Желтая смола Выход 224 мг, 99,8% LCMS (ES ⁺): 238,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,57 мин, 96,2% чистота
43		2-(1,4-Оксазепан-4- ил) пириимидин-5- карбоновая кислота	Твердое вещество бежевого цвета Выход 1,50 мг, 100% LCMS (ES ⁺): 224,1 [MH] ⁺
44		4-Метил-2- (морфолин-4- ил) пириимидин-5- карбоновая кислота	Твердое вещество желтого цвета Выход 540 мг, 83,5% LCMS (ES ⁺): 224,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,28 мин, 98,2% чистота

45		2-Метокси-6-(морфолин-4-ил) пиридин-3-карбоновая кислота	Твердое вещество белого цвета Выход 151 мг, 23,8% LCMS (ES ⁺): 239,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,55 мин, 84,0% чистота
46		2-[(2-метоксиэтил) (метил)амино] пиримидин-5-карбоновая кислота	Твердое вещество бледно-оранжевого цвета Выход 752 мг, сырой LCMS (ES ⁺): 212,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,10 мин, 94,9% чистота
47		2-[(2-Этоксигэтил) амино] пиримидин-5-карбоновая кислота	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 1,34 г, сырой LCMS (ES ⁺): 212,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 3,84 мин, 87,0% чистота

48		2-[(3-Метоксипропил)амино]пиримидин-5-карбоновая кислота	Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 758 мг, сырой LCMS (ES ⁺): 212,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 3,67 мин, 97,7% чистота
49		2-{[2-(Пропан-2-илокси)этил]амино}пиримидин-5-карбоновая кислота	Твердое вещество оранжевого цвета Выход 1,79 г, сырой LCMS (ES ⁺): 226,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,25 мин, 98,4% чистота
50		2-(4-Метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота	Твердое вещество белого цвета Выход 1,95 г, 87,0% LCMS (ES ⁺): 237,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 3,63 мин, 99,8% чистота

Промежуточное соединение 51.

6-[(Морфолин-4-ил)карбонил]пиридин-3-карбоновая кислота



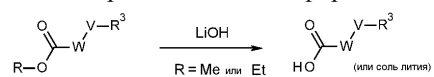
Промежуточное соединение 26 (914 мг, 3,65 ммоль) растворяли в смеси THF/вода (24 мл, 1:1), добавляли моногидрат гидроксида лития (184 мг, 4,38 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 1 М водный раствор HCl (5 мл), и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (633 мг, 73,4%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES⁺): 237,1 [МН]⁺.

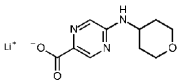
Промежуточные соединения 52-62.

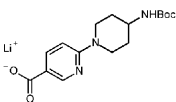
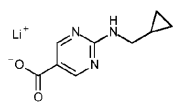
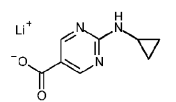
Промежуточные соединения 52-62 получали аналогично промежуточному соединению 51, опосредуемым LiOH гидролизом сложного эфира; см. табл. 6, ниже.

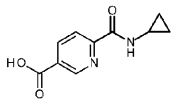
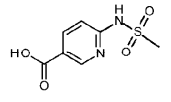
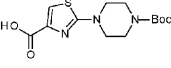
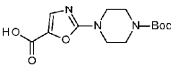
Таблица 6

Гидролиз сложных эфиров



Промеж.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
52		Литий 5-[(оксан-4-ил) амино] пиразин-2-карбоксилат	Из Промежуточного соединения 28 Твердое вещество желтого цвета Выход 222 мг, 100% LCMS (ES ⁺): 224,1 [MH] ⁺

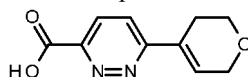
53		Литий 6- (4- { [(трет- бутокс) карбонил] амино } пиперидин-1- ил) пиридин-3- карбоксилат	Из Промежуточного соединения 29 Твердое вещество белого цвета Использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 322,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,20 мин, 96,8% чистота
54		Литий 2- [(циклопропилметил) амино] пиридин-5- карбоксилат	Из Промежуточного соединения 30 Твердое вещество грязно-белого цвета Использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 194,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,09 мин, 97,4% чистота
55		Литий 2- (циклопропиламино) пиридин-5- карбоксилат	Из Промежуточного соединения 31 Твердое вещество грязно-белого цвета Использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 180,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 3,23 мин, 100% чистота

56		6-(Циклопропил-карбамоил) пиридин-3-карбоновая кислота	Из Промежуточного соединения 27 Твердое вещество розового цвета Выход 559 мг, 77,1% LCMS (ES ⁺): 207,1 [Mn] ⁺
57		6-Метансульфонамидо пиридин-3-карбоновая кислота	Из Промежуточного соединения 37 Твердое вещество бежевого цвета Выход 737 мг, 76,4% LCMS (ES ⁺): 217,0 [Mn] ⁺
58		2-{4-[(<i>трет</i> -Бутокс) карбонил] пиперазин-1-ил}-1,3-тиазоле-4-карбоновая кислота	Из Промежуточного соединения 33 Твердое вещество белого цвета Выход 275 мг, 88,7% LCMS (ES ⁺): 336,1 [MNa] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,12 мин, 100% чистота
59		2-{4-[(<i>трет</i> -Бутокс) карбонил] пиперазин-1-ил}-1,3-оксазоле-5-карбоновая кислота	Из Промежуточного соединения 34 Твердое вещество белого цвета Выход 324 мг, 84,4% LCMS (ES ⁺): 320,1 [MNa] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,77 мин, 100% чистота

60		2-{4-[(<i>tert</i> - Бутокси) карбонил] пиперазин-1-ил}-1,3- тиазоле-5-карбоновая кислота	Из Промежуточного соединения 35 Твердое вещество белого цвета Выход 656 мг, 97,9% LCMS (ES ⁺): 336,1 [MNa] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,19 мин, 99,3% чистота
61		Литий 6-(морфолин-4- ил метил) пиридин-3- карбоксилат	Из Промежуточного соединения 36 Твердое вещество желтого цвета Использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 223,1 [MH] ⁺
62		Литий 5-(морфолин-4- ил) пиразин-2- карбоксилат	Из Промежуточного соединения 32 Твердое вещество желтого цвета Использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 210,1 [MH] ⁺

Промежуточное соединение 63.

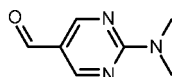
6-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридазин-3-карбоновая кислота



Метил-6-хлорпиридазин-3-карбоксилат (1,00 г, 5,79 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран (1,22 г, 5,79 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (536 мг, 0,464 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,40 г, 10,4 ммоль) суспендировали в диоксане (8 мл) и воде (8 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 30 мин. Добавляли 1 М водный раствор HCl (10 мл), осадок удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток пропускали через слой силикагеля, элюируя 30%-ым MeOH в DCM, и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение в форме твердого вещества белого цвета (946 мг, 79,2%). LCMS (ES⁺): 207,1 [MH]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 3,30 мин, чистота 49,9%.

Промежуточное соединение 64.

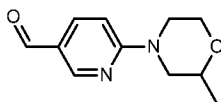
2-(Диметиламино)пиримидин-5-карбальдегид



2-Хлорпиримидин-5-карбальдегид (412 мг, 2,89 ммоль) и Et₃N (482 мкл, 3,47 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл) и добавляли раствор Me₂NH в THF (1,59 мл, 2,0 М, 3,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, фильтровали, промывали диоксаном (5 мл) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (427 мг, 97,7%) в форме твердого вещества желтого цвета. LCMS (ES⁺): 152,2 [MH]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,14 мин, чистота 97,9%.

Промежуточное соединение 65.

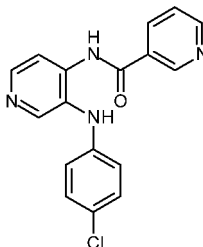
6-(2-Метилморфолин-4-ил)пиридин-3-карбальдегид



2-Хлор-5-пиридинкарбоксальдегид (500 мг, 3,53 ммоль) и 2-метилморфолин (750 мг, 7,42 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), и реакционную смесь нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 20 мин и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в диоксане (5 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (730 мг, 100%) в форме оранжевой смолы. LCMS (ES^+): 207,1 $[M]^+$.

Промежуточное соединение 66.

N-{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-3-карбоксамид



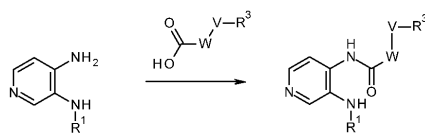
Промежуточное соединение 19 (234 мг, 1,07 ммоль), пиридин-4-карбоновую кислоту (393 мг, 3,20 ммоль) и DIPEA (741 мкл, 4,26 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и добавляли EDC (613 мг, 3,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч и добавляли дополнительное количество пиридин-3-карбоновой кислоты (393 мг, 3,20 ммоль) и EDC (613 мг, 3,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, разбавляли 1 М водным раствором Na_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали в DCM (3×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение в форме красной смолы (297 мг, 85,8%). LCMS (ES^+): 325,1 $[M]^+$. ВЭЖХ: время удерживания 4,08 мин, чистота 99,0%.

Промежуточные соединения 67-123.

Промежуточные соединения 67-123 получали аналогично промежуточному соединению 66 сочетанием промежуточных соединений 19-25 с подходящей карбоновой кислотой; см. табл. 7, ниже.

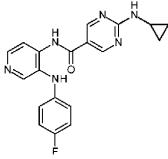
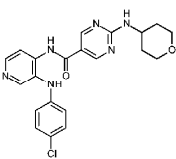
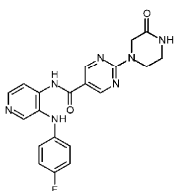
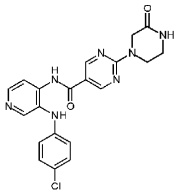
Таблица 7

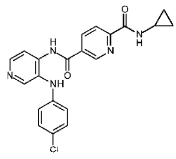
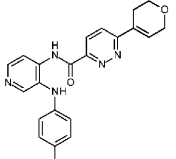
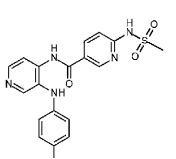
Сочетание амида

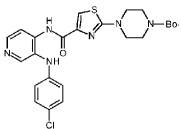
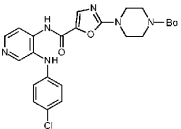
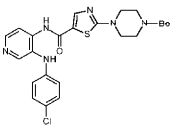


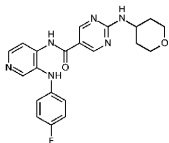
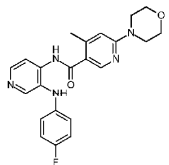
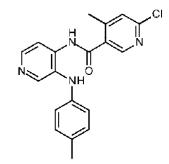
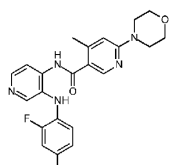
Промеж.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, выход, LCMS, ВЭЖХ
67		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-4-карбоксамида	Из Промежуточного соединения 19 Твердое вещество желтого цвета Выход 219 мг, 58,3% LCMS (ES ⁺): 325,2 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,18 мин, 95,8% чистота
68		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-6-[(морфолин-4-илметил)пиридин-3-карбоксамида	Из Промежуточных соединений 19 и 61 Твердое вещество желтого цвета Выход 282 мг, 21,1% LCMS (ES ⁺): 424,1 [МН] ⁺
69		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-6-[(морфолин-4-ил)пиридазин-3-карбоксамида	Из Промежуточного соединения 19 Твердое вещество желтого цвета Выход 500 мг, 58,2% LCMS (ES ⁺): 411,0 [МН] ⁺
70		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-5-[(морфолин-4-ил)пиразин-2-карбоксамида	Из Промежуточных соединений 19 и 62 Желтое масло Выход 633 мг, 73,5% LCMS (ES ⁺): 411,0 [МН] ⁺

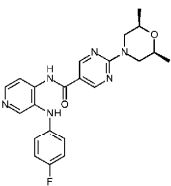
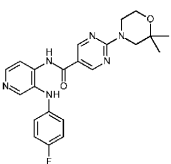
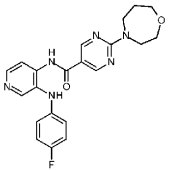
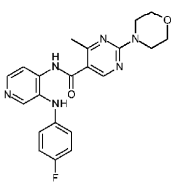
71		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-6-[(морфолин-4-ил)карбонил]пиридин-3-карбоксаимид	Из Промежуточных соединений 19 и 51 Желтое масло Выход 437 мг, 54,9% LCMS (ES ⁺): 438,0 [МН] ⁺
72		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-5-[(оксан-4-ил)амино]пиразин-2-карбоксаимид	Из Промежуточных соединений 19 и 52 Желтое масло Выход 174 мг, 45,6% LCMS (ES ⁺): 425,1 [МН] ⁺
73		<i>трет</i> -Бутил <i>N</i> -{1-[5-[(3-[(4-хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}карбамоил]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}карбамат	Из Промежуточных соединений 19 и 53 Твердое вещество Грязно-белого цвета Выход 954 мг, 76,4% LCMS (ES ⁺): 523,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,16 мин, 97,8% чистота
74		2-[(Циклопропилметил)амино]- <i>N</i> -{3-[(4-Фторфенил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксаимид	Из Промежуточных соединений 20 и 54 Твердое вещество Желтого цвета Выход 312 мг, 32,3% LCMS (ES ⁺): 379,2 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,91 мин, 96,3% чистота

75		2-(Циклопропиламино) - N-{3-[(4- фторфенил)амино] пиридин-4- ил}пиримидин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 55 Твердое вещество желтого цвета Выход 659 мг, 71,2% LCMS (ES ⁺): 365,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,41 мин, 68,3% чистота
76		N-{3-[(4- Хлорфенил)амино] пиридин-4-ил}-2- [(оксан-4- ил)амино]пиримидин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 19 и 38 Желтое масло Выход 917 мг, 86,3% LCMS (ES ⁺): 425,1 [МН] ⁺
77		N-{3-[(4- Фторфенил)амино] пиридин-4-ил}-2-(3- оксопиперазин-1- ил)пиримидин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 39 Желтая смола Использовалось в сыром виде (1,88 г) LCMS (ES ⁺): 408,1 [МН] ⁺
78		N-{3-[(4- Хлорфенил)амино] пиридин-4-ил}-2-(3- оксопиперазин-1- ил)пиримидин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 19 и 39 Твердое вещество желтого цвета Выход 712 мг, 58,8% LCMS (ES ⁺): 424,1 [МН] ⁺

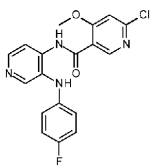
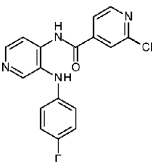
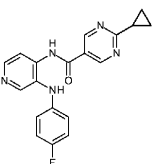
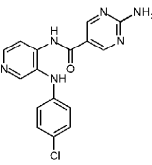
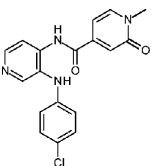
79		5- <i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-2- <i>N</i> -циклопропилпиридин-2,5-дикарбоксамид	Из Промежуточных соединений 19 и 56 Твердое вещество желтого цвета Выход 790 мг, 84,9% LCMS (ES ⁺): 408,1 [МН] ⁺
80		6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)- <i>N</i> -{3-[(4-Фторфенил)амино]пиридин-4-ил}пиридазин-3-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 63 Полутвердое вещество оранжевого цвета Выход 467 мг, 54,7% LCMS (ES ⁺): 392,2 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,87 мин, 50,9% чистота
81		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-6-метансульфон-амидопиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 19 и 57 Твердое вещество бежевого цвета Выход 348 мг, 40,6% LCMS (ES ⁺): 418,0 [МН] ⁺

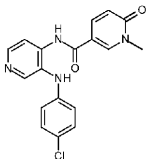
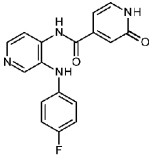
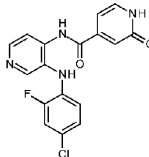
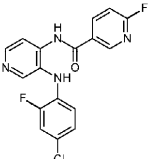
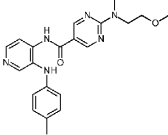
82		трет-Бутил 4-[4-({3- [(4-хлорфенил) amino] пиридин-4- ил} карбамоил)-1,3- тиазол-2-ил] пиперазин-1- карбоксилат	Из Промежуточных соединений 19 и 58 Твердое вещество белого цвета Выход 302 мг, 66,8% LCMS (ES⁺): 515,0 [МН]⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 6,37 мин, 94,2% чистота
83		трет-Бутил 4-[5-({3- [(4-хлорфенил) amino] пиридин-4- ил} карбамоил)-1,3- оксазол-2- ил]пиперазин-1- карбоксилат	Из Промежуточных соединений 19 и 59 Твердое вещество оранжевого цвета Использовалось в сыром виде (602 мг) LCMS (ES⁺): 499,0 [МН]⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,76 мин, 76,4% чистота
84		трет-Бутил 4-[5-({3- [(4-хлорфенил) amino] пиридин-4- ил} карбамоил)-1,3- тиазол-2-ил]пиперазин- 1-карбоксилат	Из Промежуточных соединений 19 и 60 Твердое вещество желтого цвета Выход 417 мг, 39,2% LCMS (ES⁺): 515,1 [МН]⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,95 мин, 39,1% чистота

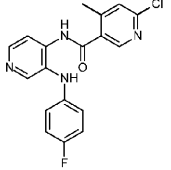
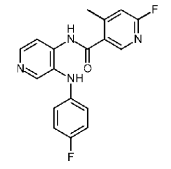
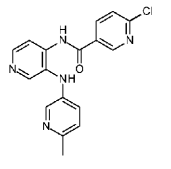
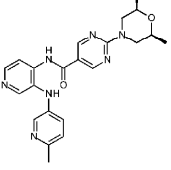
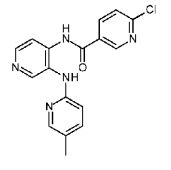
85		<i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-[(оксан-4-ил)амино]пиримидин-5-карбоксами́д	Из Промежуточных соединений 20 и 38 Твердое вещество бежевого цвета Выход 593 мг, 59,0% LCMS (ES ⁺): 409,1 [МН] ⁺
86		<i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-4-метил-6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-карбоксами́д	Из Промежуточных соединений 20 и 40 Светло-коричневое масло Выход 645 мг, сырой LCMS (ES ⁺): 408,2 [МН] ⁺
87		6-Хлор-4-метил- <i>N</i> -{3-[(4-метилфенил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-3-карбоксами́д	Из Промежуточных соединений 21 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 353,0 [МН] ⁺
88		<i>N</i> -{3-[(4-Хлор-2-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-4-метил-6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-карбоксами́д	Из Промежуточных соединений 22 и 40 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 442,1 [МН] ⁺

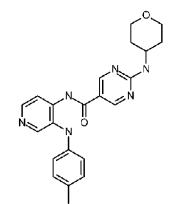
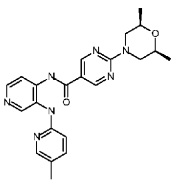
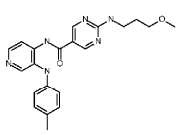
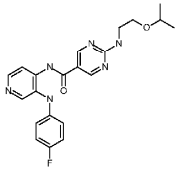
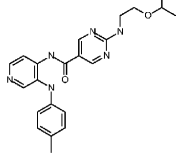
89		2-[(2R,6S)-2,6- диметилморфолин-4-ил]- N-{3-[(4- фторфенил)амино] пиридин-4- ил}пиридин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 41 Желтая смола Выход 422 мг, 79,0% LCMS (ES ⁺): 423,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,25 мин, 67,8% чистота
90		2-(2,2- диметилморфолин-4-ил)- N-{3-[(4- фторфенил)амино] пиридин-4- ил}пиридин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 42 Желтая смола Выход 338 мг, 84,7% LCMS (ES ⁺): 423,1 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,12 мин, 75,5% чистота
91		N-{3-[(4- фторфенил)амино] пиридин-4-ил}-2-(1,4- оксазепан-4- ил)пиридин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 43 Твердое вещество желтого цвета Выход 1,96 г, 97,7% LCMS (ES ⁺): 409,2 [MH] ⁺
92		N-{3-[(4- фторфенил)амино] пиридин-4-ил}-4-метил- 2-(морфолин-4- ил)пиридин-5- карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 44 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 409,2 [MH] ⁺

93		<i>N</i> -{3-[(4-Хлор-2-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-4-метил-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-карбоксаимид	Из Промежуточных соединений 22 и 44 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 443,1 [МН] ⁺
94		6-Хлор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-метилпиридин-3-карбоксаимид	Из Промежуточного соединения 20 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 357,1 [МН] ⁺
95		<i>N</i> -{3-[(4-Фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-метокси-6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-карбоксаимид	Из Промежуточных соединений 20 и 45 Твердое вещество желтого цвета Выход 119 мг, 44,3% LCMS (ES ⁺): 424,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 5,46 мин, 100% чистота
96		6-Хлор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2,4-диметилпиридин-3-карбоксаимид	Из Промежуточного соединения 20 использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 371,0 [МН] ⁺
97		6-Хлор-5-фтор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-3-карбоксаимид	Из Промежуточного соединения 20 использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 360,9 [МН] ⁺

98		6-Хлор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-4-метоксипиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 20 использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 373,0 [МН] ⁺
99		2-Хлор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-4-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 20 Твердое вещество желтого цвета Выход 608 мг, 76,6% LCMS (ES ⁺): 343,1 [МН] ⁺
100		2-Циклопропил- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 20 Коричневая смола Выход 519 мг, сырой LCMS (ES ⁺): 349,8 [МН] ⁺
101		2-Амино- <i>N</i> -{3-[(4-хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 19 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 340,7 [МН] ⁺
102		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 19 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 355,1 [МН] ⁺

103		<i>N</i> -{3-[(4-Хлорфенил)амино]пиридин-4-ил}-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 19 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 355,1 [MH] ⁺
104		<i>N</i> -{3-[(4-Фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 20 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 325,1 [MH] ⁺
105		<i>N</i> -{3-[(4-Хлор-2-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 22 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 359,1 [MH] ⁺
106		<i>N</i> -{3-[(4-Хлор-2-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-6-фторпиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 22 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 361,1 [MH] ⁺
107		2-[(2-Метоксиэтил) (метил)амино]- <i>N</i> -{3-[(4-метилфенил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 21 и 46 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 393,0 [MH] ⁺

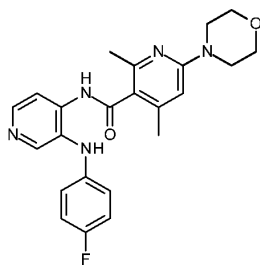
108		6-Хлор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-4-метилпиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 20 использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 357,3 [МН] ⁺
109		6-Фтор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-4-метилпиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 20 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 1,11 г, 66,0% LCMS (ES^+): 341,0 [МН] ⁺
110		6-Хлор- <i>N</i> -{3-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 23 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 340,0 [МН] ⁺
111		2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-диметилморфолин-4-ил]- <i>N</i> -{3-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 23 и 41 Темно-оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 420,1 [МН] ⁺
112		6-Хлор- <i>N</i> -{3-[(5-метилпиридин-2-ил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-3-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 24 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 340,0 [МН] ⁺

113		N-{3-[(4-метилфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-[(оксан-4-ил)амино]пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 21 и 38 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 405,0 [MH] ⁺
114		2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-N-{3-[(5-метилпиридин-2-ил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 24 и 41 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 420,0 [MH] ⁺
115		2-[(3-метоксипропил)амино]-N-{3-[(4-метилфенил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 21 и 48 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 393,1 [MH] ⁺
116		N-{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-[(2-илокси)этил]амино}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 20 и 49 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 411,0 [MH] ⁺
117		N-{3-[(4-метилфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-[(2-илокси)этил]амино}пиримидин-5-карбоксамид	Из Промежуточных соединений 21 и 49 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES ⁺): 407,1 [MH] ⁺

118		<i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксами́д	Из Промежуточных соединений 20 и 50 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 422,1 [MH] ⁺
119		<i>N</i> -{3-[(2,4-дифторфенил)амино]пиридин-4-ил}-6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-карбоксами́д	Из Промежуточного соединения 25 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 412,0 [MH] ⁺
120		2-[(2-Этоксипропил)амино]- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксами́д	Из Промежуточного соединения 20 и 47 Оранжевое масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 397,1 [MH] ⁺
121		2-[(2-Этоксипропил)амино]- <i>N</i> -{3-[(4-метилфенил)амино]пиридин-4-ил}пиримидин-5-карбоксами́д	Из Промежуточного соединения 21 и 47 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 393,1 [MH] ⁺
122		6-Фтор-4-метил- <i>N</i> -{3-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-3-карбоксами́д	Из Промежуточного соединения 23 Темное масло использовалось в сыром виде LCMS (ES^+): 338,0 [MH] ⁺
123		6-Хлор- <i>N</i> -{3-[(4-фторфенил)амино]пиридин-4-ил}пиридин-3-карбоксами́д	Из Промежуточного соединения 20 Твердое вещество желтого цвета Выход 1,06 г, 63,0% LCMS (ES^+): 342,9 [MH] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,86 мин, 91,2% чистота

Промежуточное соединение 124.

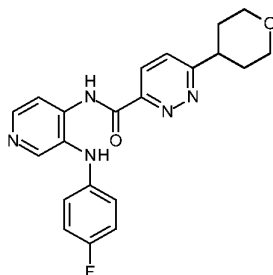
N-{3-[(4-Фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-2,4-диметил-6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-карбоксами́д



Промежуточное соединение 96 (сырое) растворяли в NMP (2 мл) и добавляли морфолин (1,70 мл, 19,7 ммоль) и Et₃N (708 мкл, 5,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 190°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин и разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фракцию промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали (MgSO₄), концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (783 мг, 47,1%) в форме твердого вещества желтого цвета; LCMS (ES⁺): 422,0 [M]⁺, ВЭЖХ: время удерживания: 3,99 мин, чистота 83,2%.

Промежуточное соединение 125.

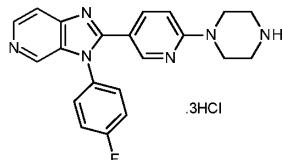
N-{3-[(4-Фторфенил)амино]пиридин-4-ил}-6-(оксан-4-ил)пиридазин-3-карбоксамид



Промежуточное соединение 80 (220 мг, 0,562 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл), добавляли Pd/C (кат.), и реакционную смесь перемешивали под водородом в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, получая сырое целевое соединение, которое использовали без очистки. LCMS (ES⁺): 394,2 [M]⁺.

Промежуточное соединение 126.

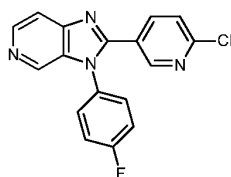
1-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперазин тригидрохлорид



Промежуточное соединение 126 получали аналогично примеру 50, используя промежуточное соединение 2 вместо промежуточного соединения 1, получая целевое соединение (684 мг, 100%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES⁺): 375,1 [M]⁺.

Промежуточное соединение 127.

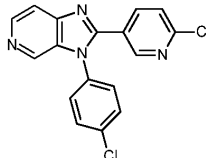
2-Хлор-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин



Промежуточное соединение 2 (1,00 г, 4,01 ммоль) и 2-Хлор-5-пиридинкарбоксальдегид (682 мг, 4,82 ммоль) растворяли в EtOH (8 мл) и добавляли Na₂S₂O₄ (2,79 г, 16,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 1 ч, разбавляли водой (25 мл) и NaHCO₃ (25 мл) и экстрагировали в DCM (3×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (375 мг, 28,8%) в форме желтого масла. LCMS (ES⁺): 325,1 [M]⁺.

Промежуточное соединение 128.

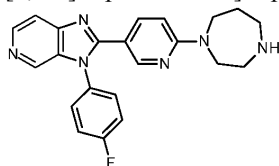
2-Хлор-5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин



Промежуточное соединение 128 получали аналогично промежуточному соединению 127, используя промежуточное соединение 1 вместо промежуточного соединения 2, получая целевое соединение (81,0 мг, 8,41%) в форме твердого вещества желтого цвета. LCMS (ES⁺): 341,1 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания: 5,10 мин, чистота 97,0%.

Промежуточное соединение 129.

1-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-1,4-диазепан



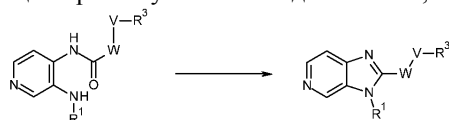
Промежуточное соединение 127 (375 мг, 1,15 ммоль) и гомопиперазин (578 мг, 5,77 ммоль) растворяли в DMA (6 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 180°C в течение 30 мин и концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между DCM (50 мл) и насыщ. водным раствором Na₂CO₃ (50 мл), и органическую фракцию высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (410 мг, 91,5%) в форме красного масла. LCMS (ES⁺): 389,2 [МН]⁺.

Промежуточные соединения 130-133.

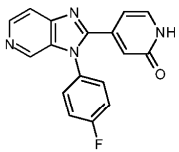
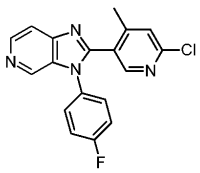
Промежуточные соединения 130-133 получали аналогично примеру 1 циклизацией промежуточных соединений 94, 99, 104 и 108; см. табл. 8, ниже.

Таблица 8

Циклизация промежуточных соединений 94, 99, 104 и 108

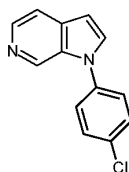


Ex	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
130		6-Хлор-3-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-метилпиридин	Из Промежуточного соединения 94 Бледно-коричневая смола Выход 123 мг, 29,5% LCMS (ES ⁺): 339,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,64 мин, 74,0% чистота
131		2-Хлор-4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин	Из Промежуточного соединения 99 Твердое вещество желтого цвета Выход 397 мг, 68,9% LCMS (ES ⁺): 325,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,48 мин, 80,2% чистота

132		4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 104 твердое вещество бледно-розового цвета Выход 172 мг, 22,7% LCMS (ES ⁺): 307,2 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 3,42 мин, 99,7% чистота
133		2-Хлор-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин	Из Промежуточного соединения 108 Желтая смола Выход 218 мг, 63,1% LCMS (ES ⁺): 338,7 [МН] ⁺

Промежуточное соединение 134.

1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



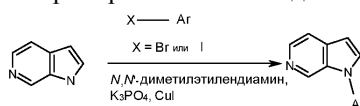
6-Азаиндол (5,00 г, 42,3 ммоль) растворяли в DMF (150 мл) под азотом и добавляли 1-хлор-4-йод-бензол (12,1 г, 50,8 ммоль), N,N'-диметилендиамин (911 мкл, 8,46 ммоль), K₃PO₄ (18,9 г, 88,9 ммоль) и CuI (806 мг, 4,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в 1 М водном растворе Na₂CO₃ (250 мл) и экстрагировали в DCM (2×250 мл). Объединенные органические фракции высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение в форме твердого вещества желтого цвета (8,58 г, 88,6%). LCMS (ES⁺): 229,1 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,48 мин, чистота 98,6%.

Промежуточное соединение 135-138.

Промежуточные соединения 135-138 получали аналогично промежуточному соединению 134 арилированием 6-азаиндола подходящим арил- или гетероарил-йодидом или бромидом; см. табл. 9, ниже.

Таблица 9

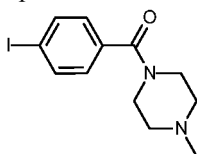
Арилирование 6-азаиндола



Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
135		1-(4-Метилфенил)-1Н-пирроло [2,3-с] пиридин	Зеленая смола Выход 800 мг, 45,4% LCMS (ES ⁺): 209,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,65 мин, 99,7% чистота.
136		1-Фенил-1Н-пирроло [2,3-с] пиридин	Зеленая смола Выход 890 мг, 54,0% LCMS (ES ⁺): 195,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,19 мин, 99,6% чистота.
137		5-Метил-2-{1Н-пирроло [2,3-с] пиридин-1-ил}пиридин	твердое вещество светло-желтого цвета Выход 113 мг, 6,38% LCMS (ES ⁺): 210,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,45 мин, 100% чистота.
138		1-(4-Бромфенил)-1Н-пирроло [2,3-с] пиридин	Твердое вещество зеленого цвета Выход 1,14 г, 24,7% LCMS (ES ⁺): 273,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,78 мин, 98,5% чистота.

Промежуточное соединение 139.

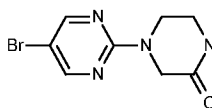
1-[(4-Йодфенил)карбонил]-4-метилпиперазин



4-Йодобензойную кислоту (500 мг, 2,02 ммоль) и DMF (50 мкл) растворяли в DCM (24 мл), добавляли по каплям оксалил хлорид (182 мкл, 2,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли DIPEA (421 мкл, 2,42 ммоль) и раствор N-метилпиперазина (222 мг, 2,22 ммоль) в DCM (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, промывали насыщ. водным раствором NaHCO₃ (2×75 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (660 мг, 99,2%) в форме твердого вещества желтого цвета. LCMS (ES⁺): 331,0 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,05 мин, чистота 99,6%.

Промежуточное соединение 140.

4-(5-Бромпиридин-2-ил)пиперазин-2-он



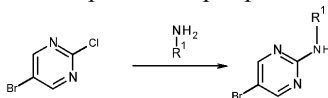
5-Бром-2-хлорпиридин (750 мг, 3,88 ммоль), DIPEA (878 мкл, 5,04 ммоль) и пиперазин-2-он (427 мг, 4,26 ммоль) растворяли в MeCN (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 1 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (2×20 мл), получая целевое соединение (546 мг, 54,8%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES⁺): 257,1 и 259,1 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,68 мин, чистота 98,6%.

Промежуточное соединение 141, 142.

Промежуточные соединения 141, 142 получали аналогично промежуточному соединению 140 сочетанием 5-бром-2-хлорпиридина с подходящим амином; см. табл. 10, ниже.

Таблица 10

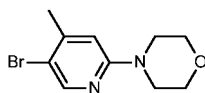
SNAr с 5-бром-2-хлорпиридином



Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
141		5-Бром-N-(оксан-4-ил) пиридин-2-амин	Твердое вещество белого цвета Выход 645 мг, 48,4% LCMS (ES ⁺): 258,0 [МН] ⁺
142		5-Бром-N-(циклопропилметил) пиридин-2-амин	Твердое вещество светло-желтого цвета Выход 476 мг, 80,7% LCMS (ES ⁺): 228,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 6,48 мин, 83,9% чистота.

Промежуточное соединение 143.

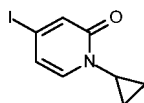
4-(5-Бром-4-метилпиридин-2-ил)морфолин



5-Бром-2-фтор-4-метилпиридин (1,00 г, 5,26 ммоль) и морфолин (1,38 мл, 15,8 ммоль) растворяли в MeCN (3,0 мл), и реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140-160°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали насыщ. водным раствором NaHCO₃ (40 мл), высушивали (MgSO₄), и растворители удаляли в вакууме, получая целевое соединение (1,20 г, 88,7%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES⁺): 257,0 [МН]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,40 мин, чистота 95,1%.

Промежуточное соединение 144.

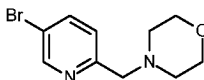
1-Циклопропил-4-йод-1,2-дигидропиридин-2-он



4-Йод-1,2-дигидропиридин-2-он (1,00 г, 4,52 ммоль), ацетат меди (II) (879 мг, 4,84 ммоль), 4,4-дипиридил (756 мг, 4,84 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (875 мг, 10,2 ммоль) и Na₂CO₃ (1,09 г, 10,3 ммоль) в DCE (40 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (20 мл) и водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл), высушивали MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой материал очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (585 мг, 49,5%) в форме желтого масла. LCMS (ES⁺): 262,0 [МН]⁺.

Промежуточное соединение 145.

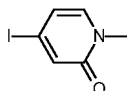
4-[(5-Бромпиридин-2-ил)метил]морфолин



5-Бром-пиридин-2-карбальдегид (1,00 г, 5,38 ммоль) и морфолин (464 мкл, 5,38 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли NaBH (OAc)₃ (1,71 г, 8,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, затем нагревали при 50°C в течение 7 ч. Добавляли морфолин (464 мкл, 5,38 ммоль) и NaBH (OAc)₃ (1,71 г, 8,06 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли воду (50 мл) и насыщ. водный раствор Na₂CO₃ (50 мл), затем водную фракцию экстрагировали DCM (2×100 мл), высушивали (MgSO₄), фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой материал очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (1,31 г, 94,8%) в форме желтого масла. LCMS (ES⁺): 257,0 [MH]⁺.

Промежуточное соединение 146.

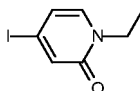
4-Йод-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он



4-Йод-1,2-дигидропиридин-2-он (500 мг, 2,26 ммоль), MeI (296 мкл, 4,75 ммоль) и K₂CO₃ (688 мг, 4,98 ммоль) суспендировали в MeCN (20 мл) и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (411 мг, 77,3%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES⁺): 236,0 [MH]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,48 мин, чистота 99,6%.

Промежуточное соединение 147.

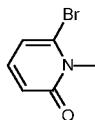
1-Этил-4-йод-1,2-дигидропиридин-2-он



Промежуточное соединение 147 получали аналогично промежуточному соединению 146, используя этил йодид вместо метил йодида, получая целевое соединение (347 мг, 61,6%) в форме желтой смолы. LCMS (ES⁺): 250,0 [MH]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 5,04 мин, чистота 96,0%.

Промежуточное соединение 148.

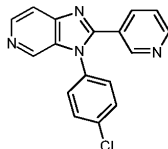
6-Бром-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он



Промежуточное соединение 148 получали аналогично промежуточному соединению 146, используя 2-бром-6-гидроксипиридин вместо 4-йод-1,2-дигидропиридин-2-она, получая целевое соединение (468 мг, 86,6%) в форме твердого вещества белого цвета. LCMS (ES⁺): 188,1 и 190,1 [MH]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,17 мин, чистота 98,4%.

Пример 1.

3-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин

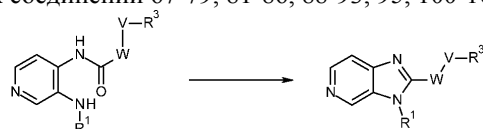


Промежуточное соединение 66 (297 мг, 0,914 ммоль) растворяли в АСОН (5 мл) и нагревали с использованием микроволнового реактора при 100°C в течение 15 мин, разбавляли водой (50 мл), подщелачивали Na₂CO₃ и экстрагировали в DCM (3×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение в форме твердого вещества белого цвета (139 мг, 49,5%). HRMS (ESI⁺) расчет. для [MH]⁺ C₁₇H₁₁ClN₄ 307,0750 найдено 307,0748. ВЭЖХ: время удерживания 4,22 мин, чистота 99,8%.

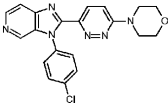
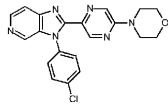
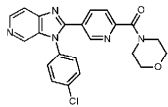
Примеры 2-43.

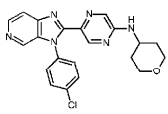
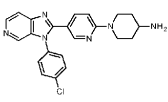
Примеры 2-43 получали аналогично примеру 1 циклизацией промежуточных соединений 67-79, 81-86, 88-93, 95, 100-103, 105-106, 114-121, 124 и 125; см. табл. 11, ниже.

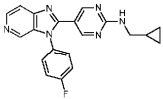
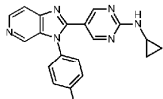
Циклизация промежуточных соединений 67-79, 81-86, 88-93, 95, 100-103, 105-106, 114-121, 124 и 125

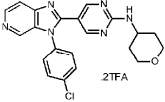
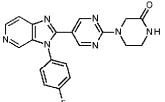
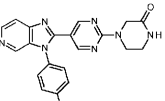


Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
2		4-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил] пиридин	Из Промежуточного соединения 67 Твердое вещество светло-розового цвета Выход 109 мг, 52,7% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ 307,0750 найдено 307,0752. ВЭЖХ: Время удерживания 3,90 мин, 99,8% чистота
3		4-({5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]метил}метил)морфолине	Из Промежуточного соединения 68 Твердое вещество белого цвета Выход 105 мг, 38,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O 406,1435 найдено 406,1428. ВЭЖХ: Время удерживания 3,65 мин, 100% чистота

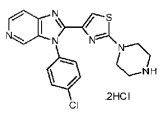
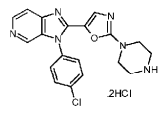
4		4-{6-[3-(4-Хлорфенил)- 3Н-имидазо[4,5- с]пиридин-2- ил]пиридазин-3- ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 69 Твердое вещество белого цвета Выход 89,9 мг, 18,8% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O 393,1230 найдено 393,1234. ВЭЖХ: Время удерживания 4,71 мин, 98,4% чистота
5		4-{5-[3-(4-Хлорфенил)- 3Н-имидазо[4,5- с]пиридин-2- ил]пиразин-2- ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 70 Твердое вещество белого цвета Выход 114 мг, 18,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O 393,1230 найдено 393,1234. ВЭЖХ: Время удерживания 4,79 мин, 100% чистота
6		4-({5-[3-(4- Хлорфенил)-3Н- имидазо[4,5-с]пиридин- 2-ил]пиридин-2- ил}карбонил)морфолин	Из Промежуточного соединения 71 Твердое вещество белого цвета Выход 170 мг, 40,5% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ 420,1227 найдено 420,1228. ВЭЖХ: Время удерживания 4,03 мин, 100% чистота

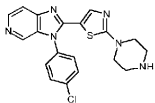
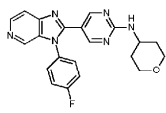
7		5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиразин-2-амин	Из Промежуточного соединения 72 Твердое вещество желтого цвета Выход 50,0 мг, 30,0% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₉ClN₆O 407,1387 найдено 407,1380. ВЭЖХ: Время удерживания 4,86 мин, 100% чистота
8		1-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-амин	Из Промежуточного соединения 73 Твердое вещество белого цвета Выход 24,2 мг, 38,7% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₂H₂₁ClN₆ 405,1594 найдено 405,1591. ВЭЖХ: Время удерживания 3,52 мин, 100% чистота

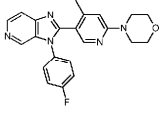
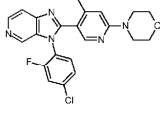
9		<i>N</i>-(Циклопропилметил)-5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 74 Твердое вещество белого цвета Выход 24,6 мг, 8,28% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₀H₁₇FN₆ 361,1577 найдено 361,1594. ВЭЖХ: Время удерживания 5,01 мин, 97,0% чистота
10		<i>N</i>-Циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 75 Твердое вещество белого цвета Выход 30,9 мг, 4,93% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₁₉H₁₅FN₆ 347,1420 найдено 347,1422. ВЭЖХ: Время удерживания 4,46 мин, 99,6% чистота

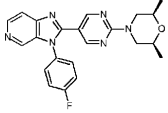
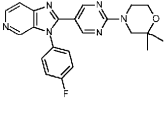
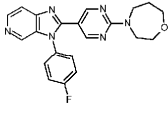
11		5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин; бис(трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 76 Твердое вещество белого цвета Выход 73,8 мг, 5,39% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O 407,1387 найдено 407,1403. ВЭЖХ: Время удерживания 4,76 мин, 100% чистота
12		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пиперазин-2-он	Из Промежуточного соединения 77 Твердое вещество белого цвета Выход 104 мг, 9,29% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ FN ₇ O 390,1479 найдено 390,1481. ВЭЖХ: Время удерживания 4,01 мин, 100% чистота
13		4-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пиперазин-2-он	Из Промежуточного соединения 78 Твердое вещество белого цвета Выход 97,1 мг, 14,2% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ ClN ₇ O 406,1183 найдено 406,1185. ВЭЖХ: Время удерживания 4,25 мин, 99,5% чистота

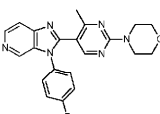
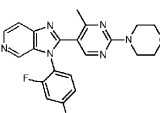
14		5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-циклопропилпиридин-2-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 79 Твердое вещество белого цвета Выход 100 мг, 13,3% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O 390,1122 найдено 390,1139. ВЭЖХ: Время удерживания 4,81 мин, 100% чистота
15		3-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-6-(оксан-4-ил)пиридазин	Из Промежуточного соединения 125 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 14,0 мг, 6,63% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O 376,1573 найдено 376,1575. ВЭЖХ: Время удерживания 4,37 мин, 98,4% чистота
16		N-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}метансульфонамид	Из Промежуточного соединения 81 Твердое вещество белого цвета Выход 163 мг, 48,8% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₄ ClN ₅ O ₂ S 400,0635 найдено 400,0631. ВЭЖХ: Время удерживания 4,19 мин, 100% чистота

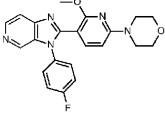
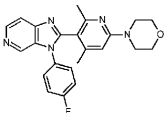
17		1-({4-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиперазин дигидрохлорид	Из Промежуточного соединения 82 Твердое вещество желтого цвета Выход 47,3 мг, 17,3% * HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₁₉H₁₇ClN₆S 397,1002 найдено 397,1011. ВЭЖХ: Время удерживания 3,44-3,55 мин, 100% чистота
18		1-({5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-оксазол-2-ил}пиперазин дигидрохлорид	Из Промежуточного соединения 83 Твердое вещество оранжевого цвета Выход 58,0 мг, 11,8% * HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₁₉H₁₇ClN₆O 381,1230 найдено 381,1241. ВЭЖХ: Время удерживания 3,25 мин, 100% чистота

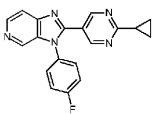
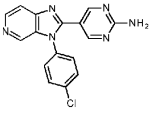
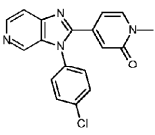
19		1-({5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиперазин	Из Промежуточного соединения 84 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 9,50 мг, 2,96% * HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₇ ClN ₆ S 397,1002 найдено 397,1008. ВЭЖХ: Время удерживания 3,41-3,53 мин, 99,3% чистота
20		5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 85 Твердое вещество белого цвета Выход 79,0 мг, 13,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O 391,1682 найдено 391,1693. ВЭЖХ: Время удерживания 4,47 мин, 100% чистота

21		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 86 Твердое вещество белого цвета Выход 15,2 мг, 2,17% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O 390,1730 найдено 390,1721. ВЭЖХ: Время удерживания 4,09 мин, 98,2% чистота
22		4-{5-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 88 Твердое вещество желтого цвета Выход 16,0 мг, 3,59% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₁₉ ClFN ₅ O 424,1340 найдено 424,134. ВЭЖХ: Время удерживания 4,31 мин, 98,4% чистота

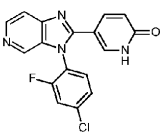
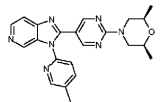
23		(2R, 6S) -4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилморфолин	Из Промежуточного соединения 89 Твердое вещество бежевого цвета Выход 25,8 мг, 6,39% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O 405,1839 найдено 405,1843. ВЭЖХ: Время удерживания 5,14 мин, 99,1% чистота
24		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-2,2-диметилморфолин	Из Промежуточного соединения 90 Твердое вещество белого цвета Выход 17,1 мг, 5,28% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O 405,1839 найдено 405,1852. ВЭЖХ: Время удерживания 5,14 мин, 97,4% чистота
25		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-1,4-оксазепан	Из Промежуточного соединения 91 Твердое вещество белого цвета Выход 415 мг, 43,5% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O 391,1682 найдено 391,1682. ВЭЖХ: Время удерживания 4,80 мин, 98,7% чистота

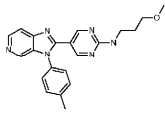
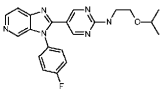
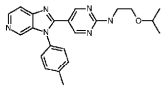
26		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпириимидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 92 Твердое вещество белого цвета Выход 8,50 мг, 1,76% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O 391,1682 найдено 391,1676. ВЭЖХ: Время удерживания 4,54 мин, 97,8% чистота
27		4-{5-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпириимидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 93 Твердое вещество белого цвета Выход 37,0 мг, 8,28% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClFN ₆ O 425,1293 найдено 425,1296. ВЭЖХ: Время удерживания 4,92 мин, 99,8% чистота

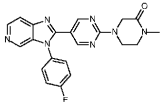
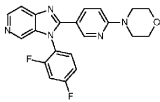
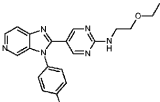
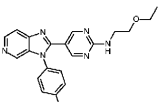
28		4-{5-[3-(4-Фторфенил)- 3Н-имидазо[4,5- с]пиридин-2-ил]-6- метоксипиридин-2- ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 95 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 47,4 мг, 41,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O ₂ 406,1679 найдено 406,1683. ВЭЖХ: Время удерживания 5,02 мин, 99,5% чистота
29		4-{5-[3-(4-Фторфенил)- 3Н-имидазо[4,5- с]пиридин-2-ил]-4,6- диметилпиридин-2- ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 124 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 15,0 мг, 2,00% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ O 404,1887 найдено 404,1889. ВЭЖХ: Время удерживания 3,74 мин, 99,5% чистота

30		2-Циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин	Из Промежуточного соединения 100 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 50,2 мг, 17,3% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ 332,1311 найдено 332,1313. ВЭЖХ: Время удерживания 4,59 мин, 99,7% чистота
31		5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 101 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 14,0 мг, 3,16% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₁₆ H ₁₁ ClN ₆ 323,0812 найдено 323,0815. ВЭЖХ: Время удерживания 3,79 мин, 100% чистота
32		4-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 102 Твердое вещество белого цвета Выход 109 мг, 17,7% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O 337,0856 найдено 337,0859. ВЭЖХ: Время удерживания 4,07 мин, 98,8% чистота

33		5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 103 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 24,0 мг, 7,83% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O 337,0856 найдено 337,0857. ВЭЖХ: Время удерживания 4,14 мин, 99,6% чистота
34		4-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 105 Твердое вещество белого цвета Выход 15,0 мг, 1,05% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₀ ClFN ₄ O 341,0605 найдено 341,0607. ВЭЖХ: Время удерживания 3,55 мин, 100% чистота

35		5-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дитидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 106 Твердое вещество белого цвета Выход 41,0 мг, 5,72% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₀ ClFN ₄ O 341,0605 найдено 341,0613. ВЭЖХ: Время удерживания 3,65 мин, 100% чистота
36		(2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 114 Твердое вещество белого цвета Выход 26,0 мг, 3,71% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O 402,2042 найдено 402,2047. ВЭЖХ: Время удерживания 4,96 мин, 98,8% чистота

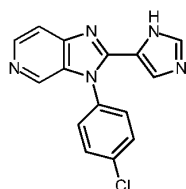
37		<i>N</i> -(3-Метоксипропил)-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 115 Твердое вещество белого цвета Выход 65,0 мг, 8,65% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O 375,1933 найдено 375,1935. ВЭЖХ: Время удерживания 4,66 мин, 99,3% чистота
38		5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]- <i>N</i> -[2-(пропан-2-илокси)этил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 116 Твердое вещество белого цвета Выход 181 мг, 23,4% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₂₁ FN ₆ O 393,1839 найдено 393,1823. ВЭЖХ: Время удерживания 4,80 мин, 99,4% чистота
39		5-[3-(4-Метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]- <i>N</i> -[2-(пропан-2-илокси)этил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 117 Твердое вещество белого цвета Выход 55,7 мг, 7,14% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O 389,2090 найдено 389,2083. ВЭЖХ: Время удерживания 5,01 мин, 100% чистота

40		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-1-метилпиперазин-2-он	Из Промежуточного соединения 118 Твердое вещество белого цвета Выход 128 мг, 21,5% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O 404,1635 найдено 404,1620. ВЭЖХ: Время удерживания 4,22 мин, 100% чистота
41		4-{5-[3-(2,4-дифторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 119 Твердое вещество белого цвета Выход 41,1 мг, 6,60% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₅ O 394,1479 найдено 394,1469. ВЭЖХ: Время удерживания 4,47 мин, 99,2% чистота
42		N-(2-Этоксиэтил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 120 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 154 мг, 27,6% LCMS (ES ⁺): 379,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,70 мин, 99,1% чистота
43		N-(2-Этоксиэтил)-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 121 Твердое вещество белого цвета Выход 119 мг, 21,1% LCMS (ES ⁺): 375,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 4,94 мин, 99,1% чистота

* Удаление защитной группы Вос в условиях реакции.

Пример 44.

5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1Н-имидазол



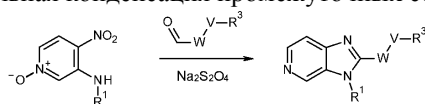
Промежуточное соединение 1 (200 мг, 0,753 ммоль) и имидазол-4-Карбоксальдегид (86,8 мг, 0,903 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (524 мг, 3,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали, используя микроволновый реактор при 160°C в течение 1 ч, разбавляли насыщ. водным раствором NaHCO_3 (25 мл) и водой (25 мл) и экстрагировали в DCM (3×50 мл). Объединенные органические фракции высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение в форме твердого вещества желтого цвета (51,2 мг, 23,0%). HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_5$ 296,0703 найдено 296,0709. ВЭЖХ: время удерживания 3,24 мин, чистота 100%.

Примеры 45-72.

Примеры 45-72 получали аналогично примеру 44 восстановительной конденсацией промежуточных соединений 1-11 с подходящим альдегидом; см. табл. 12, ниже.

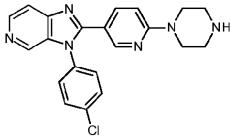
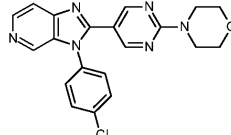
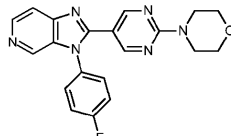
Таблица 12

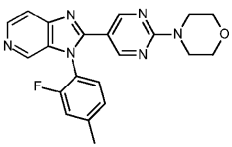
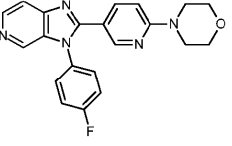
Восстановительная конденсация промежуточных соединений 1-11

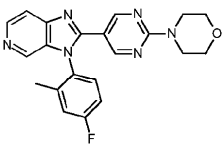
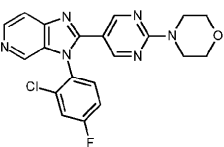


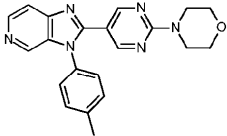
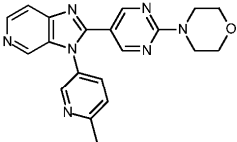
Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
45		1-({3-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)-4-метилпиперазин; муравьиная кислота	Из Промежуточного соединения 1 Твердое вещество белого цвета Выход 34,6 мг, 9,91% HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_5$ 418,1798 найдено 418,1794. ВЭЖХ: Время удерживания 3,51 мин, 99,0% чистота
46		1-({4-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)-4-метилпиперазин; муравьиная кислота	Из Промежуточного соединения 1 Твердое вещество светло-желтого цвета Выход 42,0 мг, 12,0% HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_5$ 418,1798 найдено 418,1813. ВЭЖХ: Время удерживания 3,43 мин, 99,1% чистота

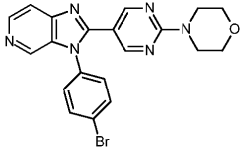
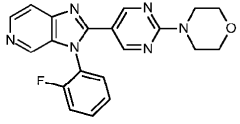
47		4-({5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 1 Твердое вещество Белого цвета Выход 70,9 мг, 20,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O 392,1278 найдено 392,1282. ВЭЖХ: Время удерживания 4,49 мин, 100% чистота
48		1-({4-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)-1Н-имидазол	Из Промежуточного соединения 1 Оранжевая смола Выход 39,4 мг, 11,4% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₁₆ ClN ₅ 386,1172 найдено 386,1174. ВЭЖХ: Время удерживания 3,90 мин, 100% чистота
49		4-({4-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)морфолин	Из Промежуточного соединения 1 Твердое вещество Желтого цвета Выход 9,81 мг, 2,84% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O 405,1482 найдено 405,1478. ВЭЖХ: Время удерживания 3,85 мин, 100% чистота

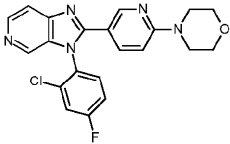
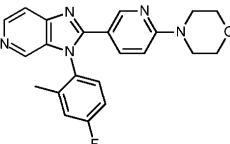
50		1-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперазин	Из Промежуточного соединения 1 Твердое вещество желтого цвета Выход 3,10 мг, 1,39% * HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ 391,1438 найдено 391,1427. ВЭЖХ: Время удерживания 3,51 мин, 100% чистота
51		4-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 1 Твердое вещество белого цвета 2,75 мг, 0,73% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O 393,1230 найдено 393,1234. ВЭЖХ: Время удерживания 5,06 мин, 97,9% чистота
52		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 2 Твердое вещество белого цвета Выход 166 мг, 36,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ FN ₆ O 377,1526 найдено 377,1514. ВЭЖХ: Время удерживания 4,68 мин, 98,1% чистота

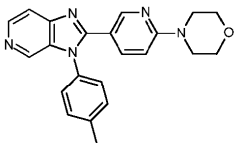
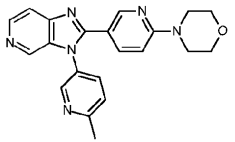
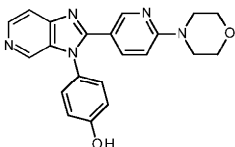
53		4-{5-[3-(2-Фтор-4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 3 Твердое вещество белого цвета Выход 40,1 мг, 13,5% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₉FN₆O 391,1682 найдено 391,1674. ВЭЖХ: Время удерживания 4,77 мин, 99,3% чистота
54		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 2 Твердое вещество белого цвета Выход 42,1 мг, 14,0% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₈FN₅O 376,1573 найдено 376,1560. ВЭЖХ: Время удерживания 4,20 мин, 98,2% чистота

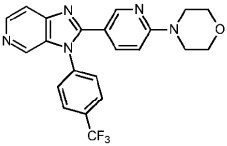
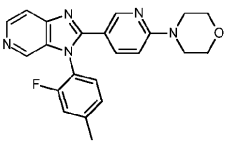
55		4-{5-[3-(4-Фтор-2-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 4 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 22,2 мг, 3,74% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₉FN₆O 391,1682 найдено 391,1679. ВЭЖХ: Время удерживания 4,67 мин, 98,2% чистота
56		4-{5-[3-(2-Хлор-4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 5 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 32,4 мг, 4,97% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₀H₁₆ClFN₆O 411,1136 найдено 411,1127. ВЭЖХ: Время удерживания 4,72 мин, 100% чистота

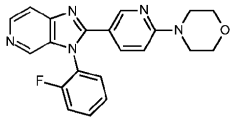
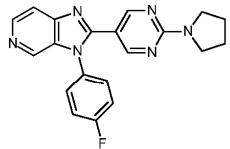
57		4-{5-[3-(4-Метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 6 Твердое вещество Белого цвета Выход 35,7 мг, 5,22% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O 373,1777 найдено 373,1763. ВЭЖХ: Время удерживания 4,80 мин, 99,4% чистота
58		4-{5-[3-(6-Метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 7 Твердое вещество Грязно-белого цвета Выход 39,0 мг, 5.14% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O 374,1729 найдено 374,1736. ВЭЖХ: Время удерживания 3,90 мин, 99.1% чистота

59		4-{5-[3-(4-Бромфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 8 Твердое вещество белого цвета Выход 55,0 мг, 7,80% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ BrN ₆ O 437,0725 найдено 437,0717. ВЭЖХ: Время удерживания 5,15 мин, 99,0% чистота
60		4-{5-[3-(2-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 9 Твердое вещество белого цвета Выход 18,0 мг, 2,38% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ FN ₆ O 377,1526 найдено 377,1515. ВЭЖХ: Время удерживания 4,54 мин, 99,4% чистота

61		4-{5-[3-(2-Хлор-4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 5 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 23,0 мг, 3,54% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₇ClFN₅O 410,1184 найдено 410,1189. ВЭЖХ: Время удерживания 4,54 мин, 99,2% чистота
62		4-{5-[3-(4-Фтор-2-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 4 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 21,1 мг, 3,57% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₂H₂₀FN₅O 390,1730 найдено 390,1723. ВЭЖХ: Время удерживания 4,50 мин, 99,3% чистота

63		4-{5-[3-(4-Метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 6 Твердое вещество белого цвета Выход 72,0 мг, 9,51% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O 372,1824 найдено 372,1820. ВЭЖХ: Время удерживания 4,75 мин, 100% чистота
64		4-{5-[3-(6-Метилпиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 7 Твердое вещество белого цвета Выход 52,0 мг, 7,24% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O 373,1777 найдено 373,1768. ВЭЖХ: Время удерживания 3,69 мин, 100% чистота
65		4-{2-[6-(Морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил}фенол	Из Промежуточного соединения 10 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 106 мг, 14,0% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂ 374,1617 найдено 374,1618. ВЭЖХ: Время удерживания 3,88 мин, 99,5% чистота

66		4-(5-(3-[4-(Трифторметил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}пиридин-2-ил)морфолин	Из Промежуточного соединения 11 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 22,0 мг, 3,09% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₅ O 426,1541 найдено 426,1549. ВЭЖХ: Время удерживания 4,88 мин, 99,5% чистота
67		4-{5-[3-(2-Фтор-4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 3 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 78,3 мг, 10,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O 390,1730 найдено 390,1729. ВЭЖХ: Время удерживания 4,66 мин, 99,7% чистота

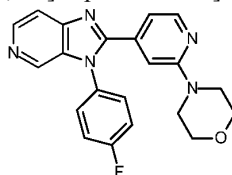
68		4-{5-[3-(2-Фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 9 Твердое вещество белого цвета Выход 73,0 мг, 9,69% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [MH]⁺ C₂₁H₁₈FN₅O 376,1573 найдено 376,1584. ВЭЖХ: Время удерживания 4,33 мин, 99,5% чистота
69		5-[3-(4-Фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин	Из Промежуточного соединения 2 Твердое вещество белого цвета Выход 42,2 мг, 7,29% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [MH]⁺ C₂₀H₁₇FN₆ 361,1577 найдено 361,1584. ВЭЖХ: Время удерживания 4,83 мин, 98,5% чистота

70		4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-2-метилморфолин	Из Промежуточных соединений 2 и 65 Твердое вещество оранжевого цвета Выход 42,7 мг, 9,11% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O 390,1730 найдено 390,1726. ВЭЖХ: Время удерживания 4,54 мин, 99,4% чистота
71		5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 2 Твердое вещество белого цвета Выход 84,0 мг, 12,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ 334,1468 найдено 334,1475. ВЭЖХ: Время удерживания 3,72 мин, 100% чистота
72		5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиримидин-2-амин	Из Промежуточных соединений 1 и 64 Твердое вещество белого цвета Выход 12,6 мг, 1,91% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₅ ClN ₆ 351,1125 найдено 351,1125. ВЭЖХ: Время удерживания 4,90 мин, 100% чистота

* Дополнительная включенная стадия удаления защитной группы Вос.

Пример 73.

4-{4-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин

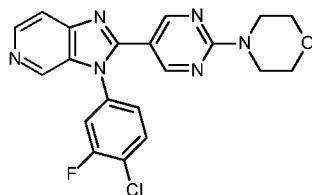


Промежуточное соединение 20 (250 мг, 1,24 ммоль), 2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-карбальдегид (238 мг, 1,24 ммоль) и Na₂S₂O₄ (646 мг, 3,71 ммоль) суспендировали в EtOH (2 мл), и реакционную смесь нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 45 мин. Реакционную смесь вливали в 1 М водный раствор Na₂CO₃ (25 мл) и экстрагировали DCM (2×25 мл). Объединенные органические фракции

высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали из MeOH (2 мл), получая целевое соединение (101 мг, 21,7%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$ 376,1573 найдено 376,1573. ВЭЖХ: время удерживания 3,89 мин, чистота 97,8%.

Пример 74.

4-{5-[3-(4-Хлор-3-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин



Промежуточное соединение 13 (200 мг, 0,747 ммоль), 2-(морфолин-4-ил)пиримидин-5-карбальдегид (188 мг, 0,971 ммоль) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (520 мг, 2,99 ммоль) суспендировали в EtOH (5 мл) и реакционную смесь нагревали, используя микроволновый реактор при 160°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 М водным раствором Na_2CO_3 (40 мл) и экстрагировали в DCM (2×50 мл).

Объединенные органические фракции высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках и ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (36,6 мг, 11,9%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_6\text{O}$ 411,1136 найдено 411,1133.

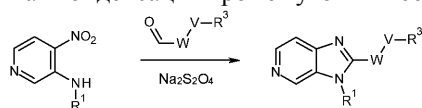
ВЭЖХ: время удерживания 5,09 мин, чистота 99,7%.

Примеры 75-84.

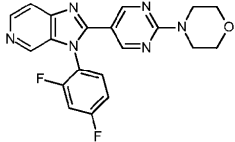
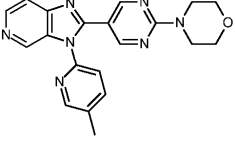
Примеры 75-84 получали аналогично примеру 74 восстановительной конденсацией промежуточных соединений 14-18 с подходящим альдегидом; см. табл. 13, ниже.

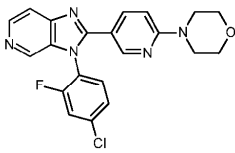
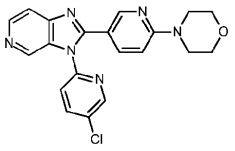
Таблица 13

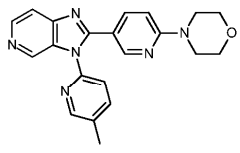
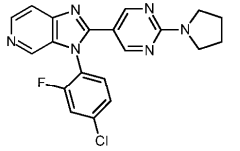
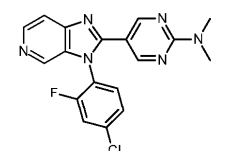
Восстановительная конденсация промежуточных соединений 14-18



Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
75	 .3TFA	4-{5-[3-(5-Хлорпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин; трис (трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 14 Твердое вещество белого цвета Выход 29,0 мг, 4,47% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₆ ClN ₇ O 394,1183 найдено 394,1168. ВЭЖХ: Время удерживания 4,68 мин, 97,8% чистота
76		4-{5-[3-(5-Фторпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 15 Твердое вещество белого цвета Выход 53,2 мг, 7,49% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₆ FN ₇ O 378,1479 найдено 378,1473. ВЭЖХ: Время удерживания 4,36 мин, 98,4% чистота
77		4-{5-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 16 Твердое вещество желтого цвета Выход 186 мг, 15,4% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ ClFN ₆ O 411,1136 найдено 411,1142. ВЭЖХ: Время удерживания 5,09 мин, 97,6% чистота

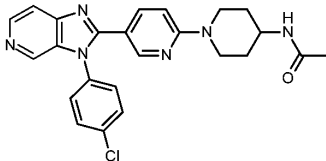
78		4-{5-[3-(2,4-дифторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 17 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 39,2 мг, 4,54% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₀H₁₆F₂N₆O 395,1432 найдено 395,1436. ВЭЖХ: Время удерживания 4,76 мин, 99,6% чистота
79		4-{5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 18 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 46.1 мг, 9,47% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₀H₁₉N₇O 374,1729 найдено 374,1736. ВЭЖХ: Время удерживания 4,30 мин, 99,6% чистота

80		4-{5-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 16 Твердое вещество белого цвета Выход 41,0 мг, 12,8% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₇ClFN₅O 410,1184 найдено 410,1187. ВЭЖХ: Время удерживания 4,58 мин, 99,6% чистота
81		4-{5-[3-(5-Хлорпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 14 Твердое вещество белого цвета Выход 7,05 мг, 2,57% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₀H₁₇ClN₆O 393,1230 найдено 393,1226. ВЭЖХ: Время удерживания 4,45 мин, 97,9% чистота

82		4-{5-[3-(5-Метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 18 Твердое вещество белого цвета Выход 38,0 мг, 7,83% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O 373,1777 найдено 373,1787. ВЭЖХ: Время удерживания 4,03 мин, 99,4% чистота
83		5-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин	Из Промежуточного соединения 16 Твердое вещество белого цвета Выход 8,20 мг, 2,22% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ ClFN ₆ 395,1187 найдено 395,1190. ВЭЖХ: Время удерживания 5,09 мин, 100% чистота
84		5-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиримидин-2-амин	Из Промежуточных соединений 16 и 64 Твердое вещество светло-желтого цвета Выход 63,7 мг, 13,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₆ 369,1031 найдено 369,1031. ВЭЖХ: Время удерживания 4,93 мин, 100% чистота

Пример 85.

N-(1-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетамид

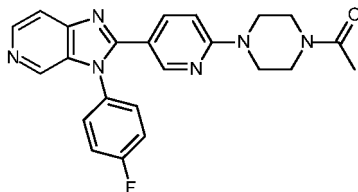


Пример 8 (100 мг, 0,247 ммоль), Et₃N (41,2 мкл, 0,296 ммоль) и ацетил хлорид (19,3 мкл, 0,272 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках и разделяли между DCM (20 мл) и насыщ. водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Органическую фракцию промывали насыщ. водным раствором

NaHCO_3 (20 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, получая целевое соединение (61,6 мг, 55,8%) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}$ 447,1700 найдено 447,1701. ВЭЖХ: время удерживания 3,98 мин, чистота 99,7%.

Пример 86.

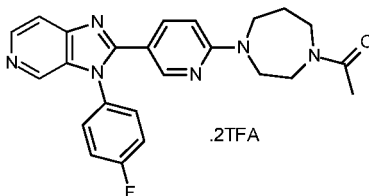
1-(4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-ил)этан-1-он



Пример 86 получали аналогично примеру 85, используя промежуточное соединение 126 вместо примера 8, получая целевое соединение (227 мг, 38,7%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}$ 417,1839 найдено 417,1851. ВЭЖХ: время удерживания 4,26 мин, чистота 100%.

Пример 87.

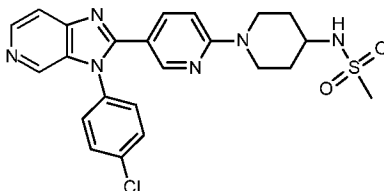
1-(4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-1,4-дизапан-1-ил)этан-1-он; бис-(трифторуксусная кислота)



Пример 87 получали аналогично примеру 85, используя промежуточное соединение 129 вместо примера 8, получая целевое соединение (143 мг, 41,2%) в форме розовой смолы. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}$ 431,1996 найдено 431,1997. ВЭЖХ: время удерживания 4,41 мин, чистота 99,7%.

Пример 88.

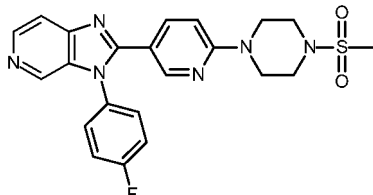
N-(1-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метансульфонамид



Пример 8 (100 мг, 0,247 ммоль), Et_3N (41,2 мкл, 0,296 ммоль) и метансульфонил хлорид (26,8 мкл, 0,346 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщ. водным раствором NaHCO_3 (30 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали из MeOH (3 мл) и собирали фильтрацией, получая целевое соединение (30,6 мг, 25,7%) в форме твердого вещества желтого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ 483.1370 найдено 483.1375. ВЭЖХ: время удерживания 4,18 мин, чистота 99,4%.

Пример 89.

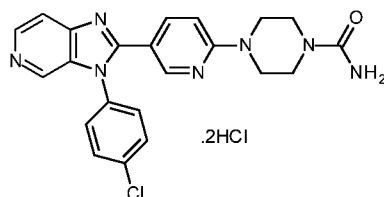
1-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазин



Пример 89 получали аналогично примеру 88, используя промежуточное соединение 126 вместо примера 8, получая целевое соединение (44,5 мг, 10,3%) в форме твердого вещества желтого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ 453.1509 найдено 453.1522. ВЭЖХ: время удерживания 4,59 мин, чистота 98,2%.

Пример 90.

4-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-карбоксамид дигидрохлорид



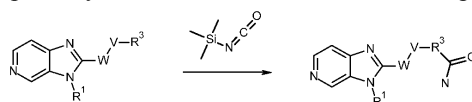
Пример 50 тригидрохлорид (94,5 мг, 0.189 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли DIPEA (145 мкл, 0,831 ммоль) и триметилсилил изоцианат (30,7 мкл, 0,227 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, разбавляли 1 М водным раствором Na_2CO_3 (25 мл) и экстрагировали в DCM (3×25 мл). Объединенные органические фракции высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1,25 М HCl в EtOH (5 мл), перемешивали в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (21,4 мг, 22,3%) в форме твердого вещества желтого цвета. HRMS (ESI^+) расчет. для $[\text{MH}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_7\text{O}$ 434,1496 найдено 434,1497. ВЭЖХ: время удерживания 4,19 мин, чистота 98,5%.

Примеры 91-94.

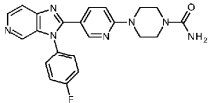
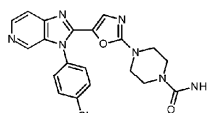
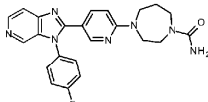
Примеры 91-94 получали аналогично примеру 90 реакцией примеров 8, 18 и промежуточных соединений 126, 129 с триметилсилил изоцианатом; см. табл. 14, ниже.

Таблица 14

Реакция примеров 8, 18 и промежуточных соединений 126, 129 с триметилсилил изоцианатом

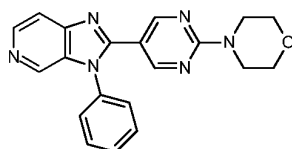


Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
91		(1-{5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)мочевина; бис(трифторуксусная кислота)	Из Примера 8 Твердое вещество желтого цвета Выход 36,3 мг, 21,7% HRMS (ESI^+) расчет. для $[\text{MH}]^+ \text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}$ 448,1653 найдено 448,1656. ВЭЖХ: Время удерживания 3,75 мин, 98,7% чистота

92		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 126 Твердое вещество белого цвета Выход 44,0 мг, 11,1% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₇ O 418,1791 найдено 418,1795. ВЭЖХ: Время удерживания 3,88 мин, 100% чистота
93		4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-оксазол-2-ил]пиперазин-1-карбоксамид	Из Примера 18 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 7,20 мг, 7,71% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₈ ClN ₇ O ₂ 424,1289 найдено 424,1288. ВЭЖХ: Время удерживания 4,20 мин, 99,7% чистота
94		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксамид	Из Промежуточного соединения 129 Твердое вещество розового цвета Выход 56,7 мг, 24,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₂ FN ₇ O 432,1948 найдено 432,1955. ВЭЖХ: Время удерживания 3,83 мин, 99,0% чистота

Пример 95.

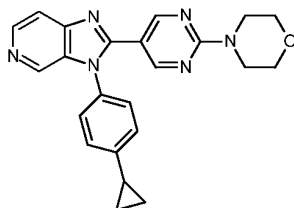
4-(5-{3-Фенил-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}пиримидин-2-ил)морфолин



Пример 51 (115 мг, 0,293 ммоль) суспендировали в ЕтОН (5 мл) и добавляли формиат аммония (148 мг, 2,34 ммоль) и 10% Pd/C (50,0 мг). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (50 мл), промывали 1 М водным раствором Na₂CO₃ (50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонках, получая целевое соединение (40,2 мг, 38,3%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₀H₁₈N₆O 359,1620 найдено 359,1613. ВЭЖХ: время удерживания 4,65 мин, чистота 99,8%.

Пример 96.

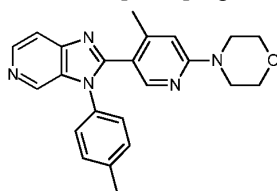
4-{5-[3-(4-Циклопропилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин



Пример 51 (250 мг, 0,636 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (54,7 мг, 0,636 ммоль), Pd(OAc)₂ (14,3 мг, 63,6 мкмоль), XPhos (30,3 мг, 63,6 мкмоль) и Cs₂CO₃ (518 мг, 1,59 ммоль) растворяли в диоксане (1,5 мл) и воде (1,5 мл) и нагревали в закрытой пробирке при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разделяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл), и органическую фракцию промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (17,1 мг, 6,74%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₃H₂₂N₆O 399,1933 найдено 399,1938. ВЭЖХ: время удерживания 5,16 мин, чистота 99,4%.

Пример 97.

4-{4-Метил-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин



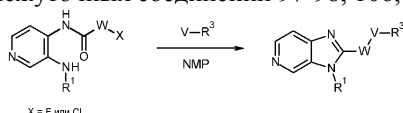
Промежуточное соединение 87 (300 мг, 1,51 ммоль) растворяли в NMP (2 мл) и морфолине (783 мкл, 9,08 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 180°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фракцию промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (16,4 мг, 2,81%) в форме бесцветной смолы. HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₃H₂₃N₅O 386,1981 найдено 386,1982. ВЭЖХ: время удерживания 4,17 мин, чистота 99,3%.

Примеры 98-107.

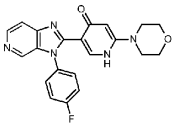
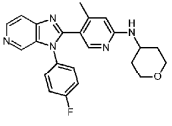
Примеры 98-107 получали аналогично примеру 97, путем SnAr и циклизации промежуточных соединений 97-98, 106, 109-110, 112, 122 и 123 с подходящим амином; см. табл. 15, ниже.

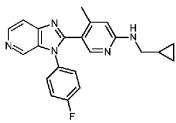
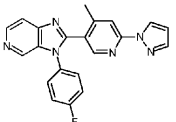
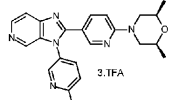
Таблица 15

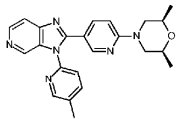
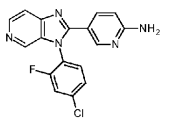
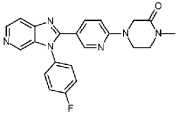
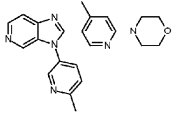
SnAr и циклизация промежуточных соединений 97-98, 106, 109-110, 112, 122 и 123



Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
98		4-{3-Фтор-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 97 Твердое вещество белого цвета Выход 134 мг, 27,7% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₅ O 394,1479 найдено 394,1478. ВЭЖХ: Время удерживания 4,80 мин, 99,6% чистота

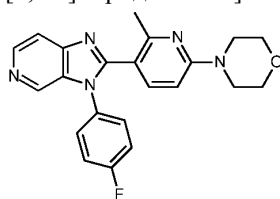
99		5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидропиридин-4-он	Из Промежуточного соединения 98 Твердое вещество белого цвета Выход 15,0 мг, 1,11% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₈FN₅O₂ 392,1523 найдено 392,1520. ВЭЖХ: Время удерживания 3,73 мин, 100% чистота
100		5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метил-N-(оксан-4-ил)пиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 109 Твердое вещество белого цвета Выход 26,0 мг, 8,77% HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₃H₂₂FN₅O 404,1887 найдено 404,1892. ВЭЖХ: Время удерживания 3,56 мин, 100% чистота

101		<i>N</i> -(Циклопропилметил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 109 Твердое вещество белого цвета Выход 43,0 мг, 15,7% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ 374,1781 найдено 374,1787. ВЭЖХ: Время удерживания 3,90 мин, 100% чистота
102		5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метил-2-(1Н-пиразол-1-ил) пиридин	Из Промежуточного соединения 109 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 28,1 мг, 12,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₅ FN ₆ 371,1420 найдено 371,1419. ВЭЖХ: Время удерживания 4,98 мин, 99,8% чистота
103		(2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}морфолин; трис(трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 110 Желтая смола Выход 26,0 мг, 1,75% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O 401,2090 найдено 401,2084. ВЭЖХ: Время удерживания 4,27 мин, 99,1% чистота

104		(2R, 6S)-2, 6-диметил-4- {5-[3-(5-метилпиридин- 2-ил)-3Н-имидазо[4, 5- с] пиридин-2- ил] пиридин-2- ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 112 Твердое вещество белого цвета Выход 26,0 мг, 3,71% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O 401,2090 найдено 401,2098. ВЭЖХ: Время удерживания 4,66 мин, 98,9% чистота
105		5-[3-(4-Хлор-2- фторфенил)-3Н- имидазо[4, 5-с] пиридин- 2-ил] пиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 106 Твердое вещество бледно-розового цвета Выход 24,0 мг, 8,49% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClFN ₅ 340,0765 найдено 340,0773. ВЭЖХ: Время удерживания 3,30 мин, 100% чистота
106		4-{5-[3-(4-Фторфенил)- 3Н-имидазо[4, 5- с] пиридин-2- ил] пиридин-2-ил}-1- метилпиперазин-2-он	Из Промежуточного соединения 123 Твердое вещество бледно-желтого цвета Выход 38,5 мг, 13,1% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₁₉ FN ₆ O 403,1682 найдено 403,1684. ВЭЖХ: Время удерживания 4,07 мин, 99,4% чистота
107		4-{4-Метил-5-[3-(6- метилпиридин-3-ил)-3Н- имидазо[4, 5-с] пиридин- 2-ил] пиридин-2- ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 122 Бледно-желтая смола Выход 24,0 мг, 3,11% LCMS (ES ⁺): 387,0 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 3,74 мин, 98,7% чистота

Пример 108.

4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-6-метилпиридин-2-ил}морфолин



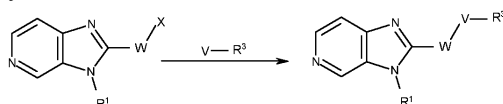
Промежуточное соединение 130 (94,0 мг, 0,277 ммоль) растворяли в DMA (1 мл) и добавляли морфолин (192 мкл, 2,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 200°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. и разделяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фракцию промывали водой (20 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (47,0 мг, 43,5%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₂H₂₀FN₅O 390,1730 найдено 390,1737. ВЭЖХ: время удерживания 3,96 мин, чистота 99,7%.

Примеры 109-111.

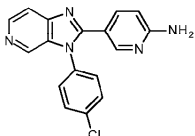
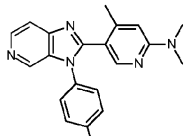
Примеры 109-111 получали аналогично примеру 108 реакцией промежуточных соединений 128, 131 и 133 с подходящим амином; см. табл. 16, ниже.

Таблица 16

SNAr промежуточных соединений 128, 131 и 133 с подходящим амином

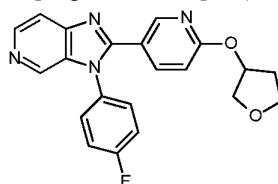


Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
109		4-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 131 Твердое вещество желтого цвета Выход 110 мг, 53,4% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ 334,1468 найдено 334,1476. ВЭЖХ: Время удерживания 3.19 мин, 99,7% чистота

110		5-[3-(4-Хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 128 Твердое вещество белого цвета Выход 20,0 мг, 26,2% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₂ ClN ₅ 322,0859 найдено 322,0849. ВЭЖХ: Время удерживания 3,45 мин, 99,7% чистота
111		5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N,4-триметилпиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 133 Твердое вещество светло-желтого цвета Выход 24,8 мг, 29,2% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ 348,1624 найдено 348,1631. ВЭЖХ: Время удерживания 3,44 мин, 99,1% чистота

Пример 112.

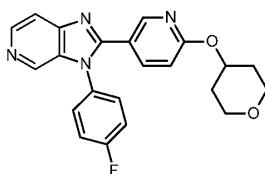
5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(оксолан-3-илокси)пиридин



NaH (14,8 мг, 60% в минеральном масле, 0,370 ммоль) суспендировали в THF (1 мл), добавляли 3-гидрокситетрагидрофуран (29,7 мкл, 0,370 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли промежуточное соединение 127 (80,0 мг, 0,246 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, гасили водой (20 мл) и разбавляли EtOAc (20 мл). Органическую фракцию промывали соевым раствором (20 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (19,2 мг, 20,7%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI⁺) рассчит. для [МН]⁺ C₂₁H₁₇FN₄O₂ 377,1414 найдено 377,1419. ВЭЖХ: время удерживания: 4,78 мин, чистота 98,9%.

Пример 113.

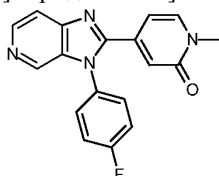
5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(оксан-4-илокси)пиридин



Пример 113 получали аналогично примеру 112, используя 4-гидрокситетрагидропиран вместо 3-гидрокситетрагидрофурана, получая целевое соединение (20,0 мг, 20,8%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2$ 391,1570 найдено 391,1566. ВЭЖХ: время удерживания 5,04 мин, чистота 99,7%.

Пример 114.

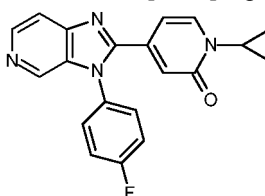
4-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он



Промежуточное соединение 132 (26,0 мг, 84,9 мкмоль) и Cs_2CO_3 (55,3 мг, 0,170 ммоль) растворяли в диоксане (0,5 мл), добавляли MeI (10,6 мкл, 0,170 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (1,41 мг, 5,19%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}$ 321,1151 найдено 321,1156. ВЭЖХ: время удерживания 3,45 мин, чистота 98,9%.

Пример 115.

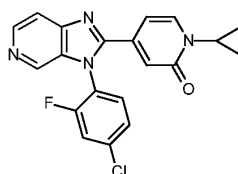
1-Циклопропил-4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он



Промежуточное соединение 132 (120 мг, 0,392 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (101 мг, 1,18 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (110 мг, 0,607 ммоль), 4,4'-диметил-2,2'-бипиридин (72,2 мг, 0,392 ммоль) и Cs_2CO_3 (268 мг, 0,823 ммоль) суспендировали в диоксане (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл) и органическую фракцию промывали солевым раствором (25 мл), высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (22,4 мг, 16,5%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$ 347,1308 найдено 347,1309. ВЭЖХ: время удерживания 3,88 мин, чистота 100%.

Пример 116.

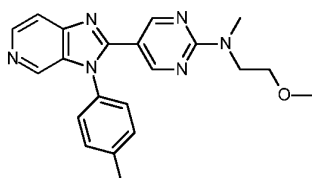
4-[3-(4-Хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-1,2-дигидропиридин-2-он



Пример 116 получали аналогично примеру 115, используя пример 34 вместо промежуточного соединения 132, получая целевое соединение (31,0 мг, 34,7%) в форме твердого вещества белого цвета. HRMS (ESI^+) рассчит. для $[\text{MH}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClFN}_4\text{O}$ 381,0918 найдено 381,0922. ВЭЖХ: время удерживания 4,13 мин, чистота 100%.

Пример 117.

N-(2-Метоксиэтил)-N-метил-6-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин



Промежуточное соединение 107 (сырое) растворяли в NMP (2 мл), добавляли Et_3N (633 мкл, 4,54

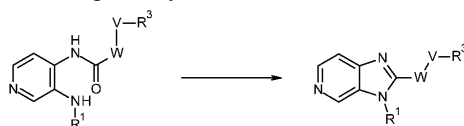
ммоль) и реакционную смесь нагревали при 180°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь разделяли между DCM (15 мл) и водой (15 мл) и органическую фракцию промывали солевым раствором (15 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали из MeOH, получая целевое соединение в форме твердого вещества белого цвета (60,3 мг, 10,6%). HRMS (ESI⁺) рассчит. для [MH]⁺ C₂₁H₂₂N₆O 375,1933 найдено 375,1942. ВЭЖХ: время удерживания: 4,99 мин, чистота 99,3%.

Примеры 118, 119.

Примеры 118, 119 получали аналогично примеру 117 циклизацией промежуточных соединений 111 и 113; см. табл. 17 ниже.

Таблица 17

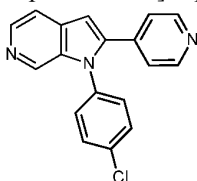
Циклизация промежуточных соединений 111 и 113



Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), Форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
118		(2R, 6S)-2, 6-диметил-4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 111 Твердое вещество белого цвета Выход 58,0 мг, 7,23% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O 402,2042 найдено 402,2046. ВЭЖХ: Время удерживания 4,52 мин, 97,6% чистота
119		5-[3-(4-Метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин; бис(трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 113 Твердое вещество белого цвета Выход 12,0 мг, 1,55% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O 387,1933 найдено 387,1936. ВЭЖХ: Время удерживания 4,42 мин, 99,4% чистота

Пример 120.

4-[1-(4-Хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиридин



Промежуточное соединение 134 (100 мг, 0,437 ммоль) и триизопропил борат (212 мкл, 0,918 ммоль) растворяли в THF (5 мл), и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли LDA (435 мкл, 2,0 М в THF/гептане, 0,875 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) и разбавляли диоксаном (3 мл). Добавляли 4-йодпиридин (108 мг, 0,525 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (40,4 мг, 35,0 мкмоль) и раствор Na₂CO₃ (139 мг,

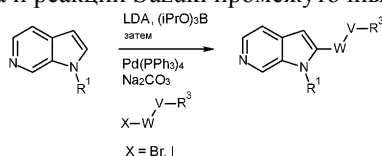
1,31 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь нагревали, используя микроволновый реактор при 160°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разделяли между водой (40 мл) и EtOAc (40 мл), и органическую фракцию высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение в форме твердого вещества светло-желтого цвета (21,8 мг, 16,3%). HRMS (ESI⁺) рассчит. для [MH]⁺ C₁₈H₁₂ClN₃ 306,0798 найдено 306,0809. ВЭЖХ: время удерживания 3,52 мин, чистота 99,9%.

Примеры 121-154.

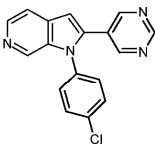
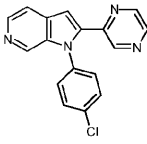
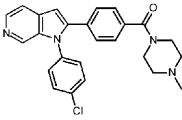
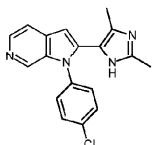
Примеры 121-154 получали аналогично примеру 120 формированием бората и реакцией Suzuki промежуточных соединений 134-138 с подходящим арил- или гетероарилйодидом или -бромидом; см. табл. 18, ниже.

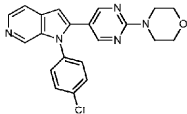
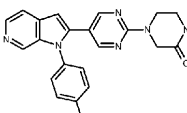
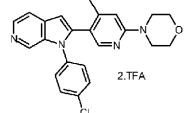
Таблица 18

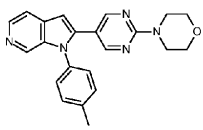
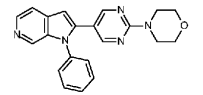
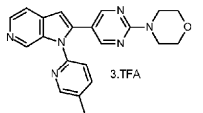
Формирование бората и реакции Suzuki промежуточных соединений 134-138

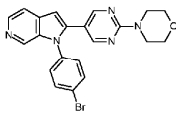
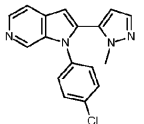
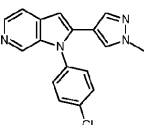


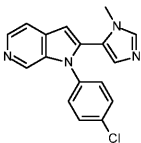
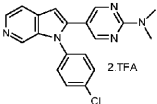
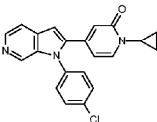
Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение (соединения), форма, Выход, LCMS, ВЭЖХ
121		2-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил] пиридин	Из Промежуточного соединения 134 Желтая смола Выход 14,0 мг, 6,98% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ 306,0798 найдено 306,0811. ВЭЖХ: Время удерживания 4,82 мин, 99,1% чистота
122		3-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил] пиридин	Из Промежуточного соединения 134 Желтая смола Выход 13,1 мг, 9,80% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ 306,0798 найдено 306,0810. ВЭЖХ: Время удерживания 3,95 мин, 99,1% чистота

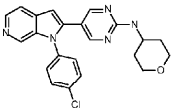
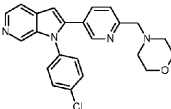
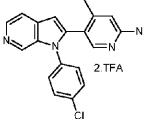
123		5-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2- ил]пиримидин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество белого цвета Выход 64,9 мг, 32,2% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ 307,0750 найдено 307,0753. ВЭЖХ: Время удерживания 4,24 мин, 99,1% чистота
124		2-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2- ил]пиразин	Из Промежуточного соединения 134 Желтая смола Выход 28,0 мг, 13,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ 307,0750 найдено 307,0764. ВЭЖХ: Время удерживания 4,53 мин, 99,7% чистота
125		1-({4-[1-(4- Хлорфенил)-1Н- пирроло[2,3- с]пиридин-2- ил]фенил}карбонил)- 4-метилпиперазин	Из Промежуточного соединения 134 и 139 Твердое вещество желтого цвета Выход 23,0 мг, 8,14% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O 431,1638 найдено 431,1638. ВЭЖХ: Время удерживания 3,77 мин, 97,9% чистота
126		5-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2-ил]-2,4- диметил-1Н-имидазол	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 14,6 мг, 6,90% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ 323,1063 найдено 323,1067. ВЭЖХ: Время удерживания 3,45 мин, 100% чистота

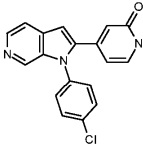
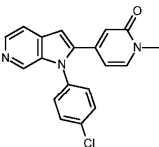
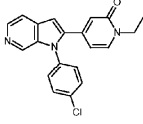
127		4-{5-[1-(4-Хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество желтого цвета Выход 67,2 мг, 19,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O 392,1278 найдено 392,1286. ВЭЖХ: Время удерживания 5,12 мин, 100% чистота
128		4-{5-[1-(4-Хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пиперазин-2-он	Из Промежуточного соединения 134 и 140 Твердое вещество белого цвета Выход 71,5 мг, 16,1% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ ClN ₆ O 405,1230 найдено 405,1226. ВЭЖХ: Время удерживания 4,23 мин, 98,6% чистота.
129		4-{5-[1-(4-Хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин; бис(трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 134 и 143 Бесцветная смола Выход 6,55 мг, 0,95% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O 405,1482 найдено 405,1494. ВЭЖХ: Время удерживания 4,06 мин, 98,6% чистота.

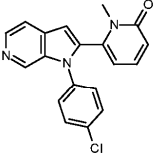
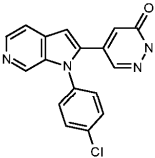
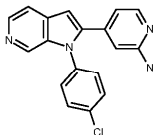
130		4-{5-[1-(4-Метилфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 135 Твердое вещество белого цвета Выход 80,0 мг, 17,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O 372,1824 найдено 372,1828. ВЭЖХ: Время удерживания 5,21 мин, 100% чистота.
131		4-(5-{1-Фенил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил}пиримидин-2-ил)морфолин	Из Промежуточного соединения 136 Твердое вещество белого цвета Выход 58,5 мг, 12,7% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O 358,1668 найдено 358,1685. ВЭЖХ: Время удерживания 4,90 мин, 97,4% чистота.
132		4-{5-[1-(5-Метилпиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин; трис(трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 137 Твердое вещество желтого цвета Выход 3,35 мг, 0,87% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O 373,1777 найдено 373,1794. ВЭЖХ: Время удерживания 4,68 мин, 99,6% чистота.

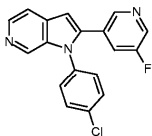
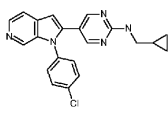
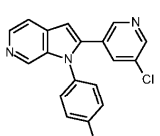
133		4-{5-[1-(4-Бромфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин	Из Промежуточного соединения 138 Твердое вещество светло-желтого цвета Выход 38,0 мг, 9,52% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ BrN ₅ O 436,0773 найдено 436,0773. ВЭЖХ: Время удерживания 5,32 мин, 96,2% чистота.
134		5-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-пиразол	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество оранжевого цвета Выход 133 мг, 32,8% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ 309,0907 найдено 309,0918. ВЭЖХ: Время удерживания 4,64 мин, 98,4% чистота.
135		4-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-пиразол	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество оранжевого цвета Выход 153 мг, 37,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ 309,0907 найдено 309,0910. ВЭЖХ: Время удерживания 4,87 мин, 99,5% чистота.

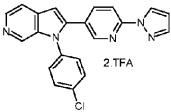
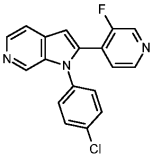
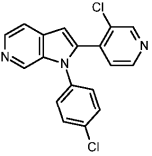
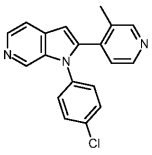
136		5-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-имидазол	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество белого цвета Выход 63,8 мг, 15,8% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ 309,0907 найдено 309,0914. ВЭЖХ: Время удерживания 3,43 мин, 100% чистота.
137		5-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметил-пиримидин-2-амин; бис(трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 134 Желтая смола Выход 142 мг, 18,7% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ 350,1172 найдено 350,1180. ВЭЖХ: Время удерживания 5,46 мин, 100% чистота.
138		4-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 134 и 144 Твердое вещество желтого цвета Выход 234 мг, 36,9% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₆ ClN ₃ O 362,1060 найдено 362,1063. ВЭЖХ: Время удерживания 4,76 мин, 99,0% чистота.

139		5-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-N-(оxan-4-ил)пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 134 и 141 Твердое вещество белого цвета Выход 122 мг, 22,8% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O 406,1435 найдено 406,1435. ВЭЖХ: Время удерживания 4,78 мин, 99,3% чистота.
140		4-({5-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}метил)морфолин	Из Промежуточного соединения 134 и 145 Твердое вещество бежевого цвета Выход 29,7 мг, 4,20% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O 405,1482 найдено 405,1485. ВЭЖХ: Время удерживания 3,91 мин, 98,0% чистота.
141		5-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-амин; бис(трифтор-уксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 134 Бесцветная смола Выход 1,68 мг, 0,34% LCMS (ES ⁺): 335,1 [МН] ⁺ ВЭЖХ: Время удерживания 3,63 мин, 96,8% чистота.

142		4-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 52,0 мг, 14,8% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O 322,0747 найдено 322,0753. ВЭЖХ: Время удерживания 3,75 мин, 97,6% чистота.
143		4-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 134 и 146 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 56,9 мг, 15,5% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O 336,0904 найдено 336,0909. ВЭЖХ: Время удерживания 4,07 мин, 98,6% чистота.
144		4-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-этил-1,2-дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 134 и 147 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 59,5 мг, 15,6% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O 350,1060 найдено 350,1065. ВЭЖХ: Время удерживания 4,39 мин, 100% чистота.

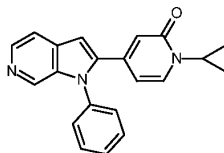
145		6-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2-ил]-1- метил-1,2- дигидропиридин-2-он	Из Промежуточного соединения 134 и 148 Твердое вещество белого цвета Выход 82,2 мг, 16,0% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O 336,0904 найдено 336,0914. ВЭЖХ: Время удерживания 4,20 мин, 99,5% чистота.
146		5-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2-ил]-2,3- дигидропиридазин-3- он	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество желтого цвета Выход 35,5 мг, 10.1% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O 323,0699 найдено 323,0700. ВЭЖХ: Время удерживания 3,86 мин, 98,4% чистота.
147		4-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2- ил]пиридин-2-амин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 103 мг, 29,4% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ 321,0907 найдено 321,0901. ВЭЖХ: Время удерживания 3,56 мин, 100% чистота.

148		3-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2-ил]-5- фторпиридин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество желтого цвета Выход 21,2 мг, 6,00% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₁ ClFN ₃ 324,0704 найдено 324,0714. ВЭЖХ: Время удерживания 4,87 мин, 100% чистота.
149		5-[1-(4-Хлорфенил)- 1Н-пирроло[2,3- с]пиридин-2-ил]-N- (циклопропилметил) пиримидин-2-амин	Из Промежуточного соединения 134 и 142 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 32,0 мг, 7,79% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ 376.1329 найдено 376.1326. ВЭЖХ: Время удерживания 5,38 мин, 99.1% чистота.
150		3-Хлор-5-[1-(4- хлорфенил)-1Н- пирроло[2,3- с]пиридин-2- ил]пиридин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество грязно-белого цвета Выход 19,2 мг, 5.16% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ 340,0408 найдено 340,0418. ВЭЖХ: Время удерживания 5.17 мин, 100% чистота.

151		5-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин; бис(трифторуксусная кислота)	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество желтого цвета Выход 4,51 мг, 0,69% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₄ ClN ₅ 372.1016 найдено 372.1025. ВЭЖХ: Время удерживания 5,57 мин, 100% чистота.
152		4-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-3-фторпиридин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество белого цвета Выход 9,24 мг, 2,61% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₁ ClFN ₃ 324,0704 найдено 324,0710. ВЭЖХ: Время удерживания 4,74 мин, 100% чистота.
153		3-Хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиридин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество белого цвета Выход 40.1 мг, 9,29% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ 340,0408 найдено 340,0421. ВЭЖХ: Время удерживания 4,98 мин, 100% чистота.
154		4-[1-(4-Хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-3-метилпиридин	Из Промежуточного соединения 134 Твердое вещество белого цвета Выход 29,5 мг, 8,45% HRMS (ESI ⁺) рассчит. для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ 320,0954 найдено 320,0958. ВЭЖХ: Время удерживания 3,71 мин, 100% чистота.

Пример 155.

1-Циклопропил-4-{1-фенил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он



Пример 138 (50,0 мг, 0.138 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл) и пропускали через H-cube (70×4 мм 10% Pd/C CatCart, 1,0 мл/мин, 30°C, 20 бар). Растворители удаляли в вакууме, и остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой, получая целевое соединение (0,610 мг, 1,35%) в форме бесцветной смолы. LCMS (ES⁺): 328,0 [MH]⁺. ВЭЖХ: время удерживания 4,50 мин, чистота 96,7%.

Биологические тесты

Биологические тесты ингибиторов фермента SSAO.

Все первичные тесты осуществляли при комнатной температуре с очищенным рекомбинантно экспрессируемым человеческим SSAO. Фермент получали по существу, как описано в Ohman et al. (Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331). Кроме того, вторичные тесты и тесты селективности проводили, используя SSAO, полученный из различных тканей, или очищенный крысиный рекомбинантный SSAO. Ферментативную активность тестировали с бензиламином в качестве субстрата, измеряя либо продукцию бензальдегида, используя ¹⁴C-меченный субстрат, либо используя продукцию пероксида водорода в реакции, сцепленной с пероксидазой хрена (HRP). Кратко, тестируемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации 10 мМ. Измерения доза-ответ тестировали, либо получая 1:10 серийные разведения в ДМСО, чтобы получить кривую из 7 точек, либо получая 1:3 серийные разведения в ДМСО, получить кривую из 11 точек. Высшие концентрации были отрегулированы в зависимости от потенциала соединений, и последующее разбавление в буфере реакции привело к конечной концентрации в ДМСО ≤2%.

Детекция пероксида водорода.

В реакции, сцепленной с пероксидазой хрена (HRP), окисление пероксидом водорода 10-ацетил-3,7-дигидроксибензофенона привело к резорфуину, который является высоко флуоресцентным соединением (Zhou and Panchuk-Voloshina. Analytical Biochemistry 253 (1997) 169-174; Amplex® Red Hydrogen Peroxide/peroxidase Assay kit, Invitrogen A22188). Фермент и соединения в 50 мМ фосфата натрия, pH 7,4, оставляли для предварительной инкубации в плоскодонных планшетах для микротитрования на приблизительно 15 мин, после чего инициировали реакцию добавлением смеси HRP, бензиламина и реактива Amplex. Концентрацию бензиламина фиксировали в концентрации, соответствующей константе Михаэлиса, определенной с использованием стандартных процедур.

Интенсивность флуоресценции затем измеряли в нескольких моментах времени в течение 1-2 ч, при возбуждении при 544 нм и считывании эмиссии при 590 нм. Для тестирования человеческого SSAO конечные концентрации реактивов в тестовых лунках составляли: Фермент SSAO 1 мкг/мл, бензиламин 100 мкМ, реактив Amplex 20 мкМ, HRP 0,1 Ед./мл и варьирующие концентрации тестируемого соединения. Ингибирование измеряли как % уменьшения сигнала по сравнению с контролем без ингибитора (только разбавленный ДМСО). Фоновый сигнал от образца, не содержащего фермент SSAO, был вычтен из всех точек данных. Данные выстраивали по логистической модели с четырьмя параметрами, и значения IC₅₀ вычисляли, используя программы GraphPad Prism 4 или XLfit 4.

Детекция альдегида.

Активность SSAO тестировали, используя ¹⁴C-меченный бензиламин, и анализировали, измеряя радиоактивный бензальдегид. В белом 96-луночном планшете optiplate (Packard) 20 мкл разбавленного тестируемого соединения прединкубировали при комнатной температуре с 20 мкл фермента SSAO в течение приблизительно 15 мин. с непрерывным перемешиванием. Все разведения получали с PBS. Реакцию инициировали, добавляя 20 мкл раствора субстрата бензиламина, содержащего [7-¹⁴C] бензиламин гидрохлорид (CFA589, GE Healthcare). Планшет инкубировали в течение 1 ч, как описано выше, после чего реакцию останавливали подкислением (10 мкл 1 М водного раствора HCl). Затем 90 мкл раствора Micro Scint-E (Perkin-Elmer) добавляли к каждой лунке, и планшет непрерывно взбалтывали в течение 15 мин. Разделение фаз происходило немедленно, и активность считывали в сцинтилляционном счетчике TopCount (Perkin-Elmer). В конечной реакционной лунке концентрация человеческого рекомбинантного SSAO составляла 10 мкг/мл. Чтобы оптимизировать чувствительность, концентрацию субстрата уменьшали по сравнению со сцепленным с HRP тестом, чтобы получить более высокую фракцию радиоактивного продукта. В тесте человеческого SSAO, концентрация бензиламина составляла 40 мкМ (0,2 мкCi/мл). Данные анализировали, как описано выше.

Все проиллюстрированные соединения по изобретению имели значение IC₅₀ от 1 до 1200 нМ в SSAO (см. табл. 19, ниже).

Таблица 19

SSAO ингибирующая активность (А: <50 нМ, В: 50-200 нМ, С: 200-1200 нМ)

Соединение	SSAO IC ₅₀ (нМ)	Соединение	SSAO IC ₅₀ (нМ)	Соединение	SSAO IC ₅₀ (нМ)
1	С	53	С	105	С
2	С	54	С	106	В
3	В	55	А	107	А
4	А	56	С	108	С
5	В	57	В	109	С
6	С	58	С	110	С
7	В	59	В	111	С
8	А	60	В	112	А
9	А	61	А	113	А
10	В	62	В	114	С
11	А	63	С	115	А
12	В	64	С	116	В
13	А	65	А	117	С
14	С	66	В	118	А
15	В	67	А	119	В
16	С	68	А	120	С
17	С	69	А	121	А
18	В	70	А	122	В
19	В	71	С	123	А
20	В	72	С	124	А
21	А	73	В	125	С
22	А	74	С	126	А
23	А	75	А	127	А
24	А	76	В	128	А
25	А	77	С	129	А
26	В	78	А	130	В
27	А	79	А	131	С
28	В	80	В	132	В
29	С	81	А	133	А
30	С	82	А	134	А
31	С	83	А	135	А
32	А	84	А	136	А
33	С	85	А	137	А
34	В	86	А	138	А
35	С	87	А	139	А
36	В	88	А	140	А

37	A	89	A	141	B
38	B	90	A	142	B
39	A	91	C	143	A
40	B	92	A	144	B
41	A	93	B	145	A
42	B	94	C	146	B
43	A	95	B	147	A
44	C	96	B	148	A
45	C	97	C	149	A
46	A	98	B	150	B
47	A	99	A	151	B
48	A	100	C	152	C
49	A	101	B	153	B
50	A	102	B	154	A
51	A	103	B	155	C
52	A	104	A		

Тест Herg.

Соединения по изобретению тестировали в отношении ингибирования связанных с геном hERG человека, кодирующим калиевые каналы (hERG) K^+ каналов, используя электрофизиологию фиксации потенциала IonWorks. Кривую концентрация-ответ с 8 точками выстраивали в двух случаях, используя 3-кратные серийные разведения от максимальной тестируемой концентрации (11 мкМ). Электрофизиологические записи получали из линии клеток легкого хомячка, стабильно экспрессирующей полноразмерный hERG канал. Токи ионов индивидуальной клетки измеряли в перфорированной конфигурации фиксации потенциала (100 мкг/мл амфотерицина) при комнатной температуре, используя прибор IonWorks Quattro. Внутренний раствор, содержащий 140 мМ KCl, 1 мМ $MgCl_2$, 1 мМ EGTA и 20 мМ HEPES буферизовали до pH 7,3. Внешний раствор, содержащий 138 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 0,9 мМ $CaCl_2$, 0,5 мМ $MgCl_2$, 8 мМ Na_2HPO_4 и 1,5 мМ KH_2PO_4 , буферизовали до pH 7,3. Клетки фиксировали при исходном потенциале 70 мВ в течение 30 с и затем переходили к +40 мВ в течение 1 с. Это сопровождалось стадией гиперполяризации 1 с до 30 мВ, чтобы вызвать хвостовой ток hERG. Эта последовательность была повторена 5 раз при частоте 0,25 Гц. Токи измеряли от хвостовой стадии при 5-ом импульсе и сравнивали с исходным током. Соединения инкубировали в течение 6-7 мин. до второго измерения сигнала hERG, используя идентичную последовательность импульсов. Минимум 17 клеток требовались для каждой кривой pIC₅₀. Использовалось контрольное соединение (хинидин) (см. табл. 20, ниже).

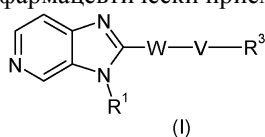
Таблица 20

hERG IC₅₀ (A: >10 мкМ, B: 1-10 мкМ, C: 0,1 мкМ-1 мкМ)

Соединение	hERG IC ₅₀	Соединение	hERG IC ₅₀	Соединение	hERG IC ₅₀
2	A	57	A	98	A
3	A	63	A	110	A
4	B	64	A	117	A
9	B	67	B	120	B
11	A	69	A	122	B
12	A	70	A	127	C
13	A	71	A	128	A
18	A	75	A	130	C
20	A	77	A	131	B
21	A	78	A	132	C
23	A	80	A	136	B
24	A	81	A	138	B
46	A	82	A	139	C
47	B	85	A	140	B
48	B	86	A	142	B
50	A	88	B	147	B
51	B	89	A	152	B
52	A	91	A	153	B
53	A	92	A		
54	A	95	A		

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или N-оксид



в которой R¹ обозначает фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, брома, C₁₋₄алкила, гидроксила, C₃₋₇циклоалкила и галоген-C₁₋₄алкила;

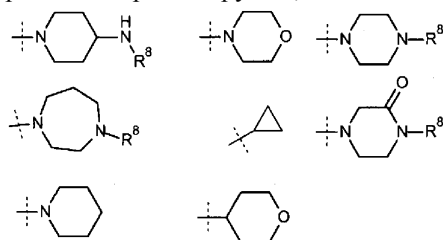
W выбран из фенила, пиридила, пиридазинила, пиразинила, пиримидинила, оксазолила, тиазолила или имидазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, хлора, оксо, C₁₋₄алкила, -OC₁₋₄алкила и -NR^{7A}R^{7B};

V выбран из прямой связи, -CH₂-, -O-, -C(O)-, -N(R⁶)CH₂-, -CH₂-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -CONR⁶- и -NHSO₂-, где R⁶ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R³ выбран из водорода, -C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкил-C₁₋₄алкокси, гетероциклического кольца, выбранного из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, гомопиперазинила, морфолинила, гомоморфолинила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, циклоалкильного кольца, выбранного из циклопропила, цикlopентила и циклогексила, и гетероарильного кольца, выбранного из имидазолила и пиразолила, причем любое из колец необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из оксо, C₁₋₄алкила, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -SO₂R⁵ и -NR⁶S(O)₂R⁵;

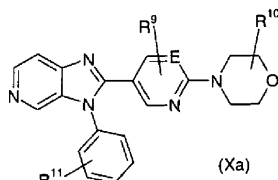
причем R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R^{7A} и R^{7B}, каждый по отдельности, выбраны из водорода и C₁₋₄алкила.

2. Соединение по п.1, в котором R³ выбран из группы, состоящей из:



в которых R⁸ выбран из водорода, CH₃, -CONH₂, -S(O)₂CH₃ и -COCH₃.

3. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение формулы (Xa)



в которой E обозначает -C= или -N=,

R⁹ представляет собой один или более заместителей, выбранных из водорода, хлора, фтора, оксо, C₁₋₄алкила или -OC₁₋₄алкила;

R¹⁰ представляет собой один или более заместителей, выбранных из водорода, оксо или C₁₋₄алкила;

R¹¹ представляет собой один или более заместителей, выбранных из водорода, хлора, фтора, брома, циклопропила, C₁₋₄алкила или галоген-C₁₋₄алкила.

4. Соединение, выбранное из следующих соединений:

- 3-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин (пример 1);
- 4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин (пример 2);
- 4-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}метил)морфолин (пример 3);
- 4-({6-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридазин-3-ил}морфолин (пример 4);
- 4-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиразин-2-ил}морфолин (пример 5);
- 4-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}карбонил)морфолин (пример 6);
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиразин-2-амин (пример 7);
- 1-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-амин (пример 8);
- N-(циклопропилметил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (пример 9);
- N-циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (пример 10);
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин (пример 11);

- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пиперазин-2-он (пример 12);
- 4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пиперазин-2-он (пример 13);
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-циклопропилпиридин-2-карбоксаимид (пример 14);
- 3-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-6-(оксан-4-ил)пиридазин (пример 15);
- N-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}метансульфонамид (пример 16);
- 1-{4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиперазин (пример 17);
- 1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-оксазол-2-ил}пиперазин (пример 18);
- 1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиперазин (пример 19);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин (пример 20);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин (пример 21);
- 4-{5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин (пример 22);
- (2R,6S)-4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилморфолин (пример 23);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-2,2-диметилморфолин (пример 24);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-1,4-оксазепан (пример 25);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиримидин-2-ил}морфолин (пример 26);
- 4-{5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиримидин-2-ил}морфолин (пример 27);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-6-метоксипиридин-2-ил}морфолин (пример 28);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4,6-диметилпиридин-2-ил}морфолин (пример 29);
- 2-циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин (пример 30);
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (пример 31);
- 4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он (пример 32);
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он (пример 33);
- 4-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он (пример 34);
- 5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он (пример 35);
- (2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 36);
- N-(3-метоксипропил)-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (пример 37);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-[2-(пропан-2-илокси)этил]пиримидин-2-амин (пример 38);
- 5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-[2-(пропан-2-илокси)этил]пиримидин-2-амин (пример 39);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-1-метилпиперазин-2-он (пример 40);
- 4-{5-[3-(2,4-дифторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 41);
- N-(2-этоксипропил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (пример 42);
- N-(2-этоксипропил)-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (пример 43);
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1Н-имидазол (пример 44);
- 1-({3-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)-4-метилпиперазин (пример 45);
- 1-({4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)-4-метилпиперазин (пример 46);
- 4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 47);
- 1-({4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)-1Н-имидазол (пример 48);
- 4-({4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}метил)морфолин (пример 49);

- 1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперазин (пример 50);
 4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 51);
 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 52);
 4-{5-[3-(2-фтор-4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 53);
 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 54);
 4-{5-[3-(4-фтор-2-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 55);
 4-{5-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 56);
 4-{5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 57);
 4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 58);
 4-{5-[3-(4-бромфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 59);
 4-{5-[3-(2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 60);
 4-{5-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 61);
 4-{5-[3-(4-фтор-2-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 62);
 4-{5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 63);
 4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 64);
 4-{2-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил}фенол (пример 65);
 4-{5-[3-(4-(трифторметил)фенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 66);
 4-{5-[3-(2-фтор-4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 67);
 4-{5-[3-(2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 68);
 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин (пример 69);
 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-2-метилморфолин (пример 70);
 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиридин-2-амин (пример 71);
 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиримидин-2-амин (пример 72);
 4-{4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 73);
 4-{5-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 74);
 4-{5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 75);
 4-{5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 76);
 4-{5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 77);
 4-{5-[3-(2,4-дифторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 78);
 4-{5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 79);
 4-{5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 80);
 4-{5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 81);
 4-{5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 82);
 5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин (пример 83);
 5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиримидин-2-амин (пример 84);
 N-(1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)ацетамид (пример 85);
 1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-он (пример 86);
 1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-1,4-дiazепан-1-ил)этан-1-он; бис-(трифторуксусная кислота) (пример 87);

- N-(1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)метансульфонамид (пример 88);
- 1-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазин (пример 89);
- 4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-карбоксамид (пример 90);
- (1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил} пиперидин-4-ил)мочевина (пример 91);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил} пиперазин-1-карбоксамид (пример 92);
- 4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-оксазол-2-ил} пиперазин-1-карбоксамид (пример 93);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-1,4-дiazепан-1-карбоксамид (пример 94);
- 4-{5-[3-фенил-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 95);
- 4-{5-[3-(4-циклопропилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 96);
- 4-{4-метил-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 97);
- 4-{3-фтор-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 98);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидропиридин-4-он (пример 99);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метил-N-(оксан-4-ил)пиридин-2-амин (пример 100);
- N-(циклопропилметил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-амин (пример 101);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метил-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин (пример 102);
- (2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 103);
- (2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 104);
- 5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (пример 105);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-1-метилпиперазин-2-он (пример 106);
- 4-{4-метил-5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (пример 107);
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-6-метилпиридин-2-ил}морфолин (пример 108);
- 4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиридин-2-амин (пример 109);
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (пример 110);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N,N,4-триметилпиридин-2-амин (пример 111);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(оксолан-3-илокси)пиридин (пример 112);
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(оксан-4-илокси)пиридин (пример 113);
- 4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он (пример 114);
- 1-циклопропил-4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он (пример 115);
- 4-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-1,2-дигидропиридин-2-он (пример 116);
- N-(2-метоксиэтил)-N-метил-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин (пример 117);
- (2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин (пример 118);
- 5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин (пример 119);
- и его фармацевтически приемлемые соли.
5. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность семикарбазид-чувствительной аминоксидазы (SSAO), включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-4, и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.
6. Применение соединения по любому из пп.1-4 при производстве лекарственного средства для ле-

чения воспалительного заболевания, иммунного или аутоиммунного нарушения или ингибирования роста опухолей.

7. Применение по п.6, причем воспалительное заболевание, иммунное или аутоиммунное нарушение представляет собой артрит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит и псориатический артрит, синовит, васкулит, болезнь Сьегрена, состояние, связанное с воспалением кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника и синдром раздраженного кишечника, атеросклероз, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, болезнь Паркинсона, церебральную амилоидную ангиопатию, церебральную аутосомную доминантную артериопатию с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией, воспалительное заболевание легких, астму, хроническое обструктивное заболевание легких и острый респираторный дистресс-синдром, фиброзное заболевание, идиопатический легочный фиброз, кардиальный фиброз, фиброз печени и системный склероз (склеродермия), воспалительное заболевание кожи, контактный дерматит, атопический дерматит и псориаз, воспалительное заболевание глаз, возрастную дегенерацию желтого пятна, увеит и диабетическую ретинопатию, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, воспалительное и/или аутоиммунное состояние печени, аутоиммунный гепатит, первичный желчный цирроз, алкогольную болезнь печени, склерозирующий холангит и аутоиммунный холангит, диабет типа I или II и/или его осложнения, хроническую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, ишемическое заболевание, инсульт и повреждение при ишемии-реперфузии, инфаркт миокарда и/или его осложнения или эпилепсию.

8. Применение по п.6, где заболевание выбрано из ревматоидного артрита, остеоартрита, фиброза печени, хронического обструктивного заболевания легких, рассеянного склероза, болезни Сьегрена, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, воспалительного заболевания кишечника или сосудистой деменции.

