

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201992655 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.03

(22) Дата подачи заявки
2018.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ-1 ДЛЯ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

(31) 1709136.4

(32) 2017.06.08

(33) GB

(86) PCT/GB2018/051558

(87) WO 2018/224837 2018.12.13

(71) Заявитель:

ПРОКСИМЭЙДЖЕН, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:

Пуллмен Уильям (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Ингибиторы активности VAP-1/SSAO и включающие их фармацевтические композиции применяются для предотвращения и/или лечения мигрени, в том числе головной боли, хронической мигрени, эпизодической мигрени, головной боли, вызванной чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли (MOU), мигрени без ауры, мигрени с аурой, мигренозной ауры без головной боли, глазной мигрени, вестибулярной мигрени, базилярной мигрени, гемиплегической мигрени, офтальмоплегической мигрени и головной боли напряжения (ТТН).

A1

201992655

201992655

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560468EA/061

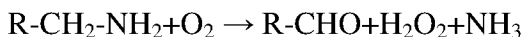
ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ-1 ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к применению ингибиторов активности VAP-1/SSAO и фармацевтических композиций, включающих эти ингибиторы, с целью предотвращения и/или лечения мигрени, где это применение включает предотвращение и/или лечение головной боли, хронической мигрени, эпизодической мигрени, головной боли, вызванной чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли (MOU), мигрени без ауры, мигрени с аурой, мигренозной ауры без головной боли, глазной мигрени, вестибулярной мигрени, базилярной мигрени, гемиплегической мигрени, офтальмоплегической мигрени и головной боли напряжения (ТТН).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (SSAO), также известная как белок сосудистой адгезии-1 (VAP-1) или медь-содержащая аминоксидаза 3 (АОСЗ), принадлежит к семейству медьсодержащих аминоксидаз (EC.1.4.3.6). Представители этого семейства ферментов чувствительны к ингибированию семикарбазидом и используют ион двухвалентной меди и образованный белком кофактор топахинон (TPQ) в окислительном дезаминировании первичных аминов до альдегидов, перекиси водорода и аммиака в соответствии со следующей реакцией:



Известные субстраты для человеческой 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, анализ последовательности ДНК и определение структуры позволяют сделать предположение, что связанная с тканями SSAO человека представляет собой гомодимерный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц 90-100 кДа, прикрепленных к плазматической мембране одним N-терминальным трансмембранным доменом [Morris et al., *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 9388-9392; Smith et al., *J. Exp. Med.* 1998, 188, 17-27; Airene 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 гладкую мышечную ткань, эндотелий и жировую ткань [Lewinsohn, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1984, 17, 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, 297, 563-572; Salmi

& Jalkanen, Trends Immunol. 2001, 22, 211-216]. Кроме того, белок SSAO обнаружен в плазме крови, и эта растворимая форма, по-видимому, обладает свойствами, подобными форме, связанной с тканью [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 из 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 SSAO в плазме сыворотке также кодируется отдельным геном, называемым AOC4 [Schwelberger, J. Neural. Transm. 2007, 114(6), 757-762].

Конкретная физиологическая роль этого присутствующего в избытке фермента полностью еще не определена, но, по-видимому, SSAO и его продукты реакции могут выполнять несколько функций в системе клеточных сигналов и регуляции клеток. Например, последние данные свидетельствуют о том, что SSAO играет определенную роль как в GLUT4-опосредованном поглощении 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, 769-777; Mercier et al., Biochem. J. 2001, 358, 335-342]. Кроме того, было показано, что SSAO участвует в воспалительных процессах, где она действует как адгезивный белок для лейкоцитов [Salmi & Jalkanen, Trends Immunol. 2001, 22, 211-216; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251], и могут также играть определенную роль в развитии и поддержании матрицы соединительной ткани [Langford et al., Cardiovasc. Toxicol. 2002, 2(2), 141-150; Göktürk et al., Am. J. Pathol. 2003, 163(5), 1921-1928]. Более 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 обладают антиангиогенным действием.

Несколько проведенных на людях исследований показали, что активность SSAO в плазме крови является повышенной при таких заболеваниях, 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. Pharmacokinet. 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 активности ферментов, не ясны. Было выдвинуто предположение, что реакционноспособные альдегиды и пероксид водорода, продуцируемые эндогенными аминоксидазами, способствуют прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, осложнений диабета 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 вовлечена в процесс экстравазации лейкоцитов в местах воспаления, где, как было показано, SSAO сильно экспрессируется на эндотелии сосудов [Salmi et al., Immunity 2001, 14(3), 265-276; Salmi & Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251]. Соответственно, было сделано предположение, что ингибирование SSAO может оказывать терапевтическое воздействие при предотвращении диабетических осложнений и при 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 патентном документе WO 2007/146188 раскрывается, что блокирование активности SSAO ингибирует рекрутмент лейкоцитов, уменьшает воспалительный ответ и, как ожидается, будет оказывать положительное воздействие при предотвращении и лечении судорожных припадков, например, при эпилепсии.

В исследовании O'Rourke et al., J Neural Transm. 2007;114(6):845-9 была исследована возможность применения ингибиторов SSAO при неврологических заболеваниях, причем предварительно была продемонстрирована эффективность ингибирования SSAO в экспериментальной модели инсульта на крысах. Ингибитор SSAO проходит испытания при возвратно-ремитирующем экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (EAE), экспериментальная модель которого на мышах имеет много общих характеристик с рассеянным склерозом человека. Эти данные демонстрируют потенциальную клиническую эффективность терапии против SSAO с применением малых молекул в этой модели и, следовательно, при лечении рассеянного склероза человека.

Нокаутные по SSAO животные с фенотипической точки зрения явно являются нормальными, но характеризуются заметным снижением ответных воспалительных реакций, вызываемых различными воспалительными стимулами [Stolen et al., Immunity 2005, 22(1), 105-115]. Кроме того, на множестве экспериментальных моделях заболеваний человека на животных (например, вызываемое каррагинаном воспаление лап, вызываемый оксазолоном колит, вызываемое липополисахаридом воспаление легких, вызываемый коллагеном артрит, вызываемый эндотоксином увеит) было показано, что антагонизм функции SSAO у немутантных животных в результате применения антител и/или малых молекул оказывает защитное действие по уменьшению инфильтрации лейкоцитов, снижению тяжести фенотипа заболевания и снижению 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, pp. 237-251; Noda et al., FASEB J. 2008 22(4), 1094-1103; Noda et al., FASEB J. 2008, 22(8), 2928-2935]. По-видимому, эта противовоспалительная защита осуществляется в широком диапазоне моделей воспаления, независимо от механизма возникновения воспаления, и не ограничивается одним конкретным заболеванием или моделью заболевания. Это позволяет предположить, что SSAO может

быть ключевой узловой точкой для регуляции воспалительного ответа, и, поэтому, весьма вероятно, что ингибиторы SSAO могут быть эффективными противовоспалительными лекарственными средствами при широком спектре заболеваний человека.

Фиброз может возникать в результате хронического воспаления тканей, когда полностью не достигается разрешение воспаления в силу хронического характера воспалительного стимула. Результатом может быть ненадлежащее восстановление ткани с избыточным отложением внеклеточного матрикса (в том числе, коллагена) с рубцеванием ткани. Это является следствием активации миофибробластов стимулами, включающими фибронектин и активные формы кислорода, а также факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста- β -1 (TGF β -1), инсулиноподобный фактор роста-I (IGF-I), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор роста соединительной ткани (CTGF), что приводит к увеличению продукции коллагена, эластина, гиалуронана, гликопротеинов и протеогликанов. Кроме того, решающую роль в регуляции репаративных и фиброзных процессов играет активность инвазии макрофагов.

VAP-1 также участвует в прогрессировании и поддержании фиброзных заболеваний, особенно в печени. В исследовании Weston and Adams, *J Neural Transm.* 2011, 118(7), 1055-64 обобщены экспериментальные данные, свидетельствующие об участии VAP-1 в процессе фиброза печени. В исследовании Weston et al., *EASL Poster* 2010 была обнаружена очень высокая экспрессия VAP-1 при фиброзе печени у человека, в частности, связанной с активированными миофибробластами и фибриллами коллагена. Эта анатомическая связь с фиброзом согласуется с полученными данными о том, что блокада VAP-1 ускоряет разрешение фиброза, вызванного тетрахлорметаном, и позволяет выдвинуть предположение о роли ферментного продукта VAP-1/SSAO, H₂O₂, в активации миофибробластов. В тех же исследованиях было также показано, что профиброзный фактор роста TGF β увеличивал экспрессию VAP-1 в клетках печени примерно в 50 раз. Кроме того, VAP-1 был связан с воспалением легких (например, Singh et al., 2003, *Virchows Arch* 442:491-495), что позволяет предположить, что блокаторы VAP-1 могут уменьшать воспалительный процесс в легких и, поэтому, могут давать положительный эффект при лечении кистозных заболеваний в результате терапевтического воздействия как на профиброзные, так и на провоспалительные аспекты заболеваний.

SSAO (VAP-1) активируется при раке желудка, и этот фермент был идентифицирован в сосудистой сети опухоли при меланоме человека, гепатоме и опухолях головы и шеи (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), *J Immunol* 160, 3978-88.; Irjala H, Salmi M, Alanen K, Grenman R, Jalkanen S (2001), *Immunol.* 166, 6937-6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, et al. (2004), *Melanoma Res.* 14, 135-40). В публикации Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), *J. Immunol.* 184, 3164-3173 было продемонстрировано, что у мышей, несущих ферментативно неактивный VAP-1, меланомы прогрессировали медленнее, и уменьшалось количество и диаметр кровеносных сосудов опухоли. Замедленный рост этих опухолей также сопровождался уменьшением (на 60-70%)

инфильтрации миелоидных TS-лимфоцитов. Положительным моментом является то, что дефицит VAP-1 не оказывает влияния на образование сосудов или лимфы в нормальной ткани.

По указанным выше причинам, можно ожидать, что ингибирование SSAO позволит снизить уровни провоспалительных ферментных продуктов (альдегидов, пероксида водорода и аммиака) и уменьшить при этом способность иммунных клеток к адгезии и, соответственно, их активацию и конечную экстравазацию. Заболевания, при которых, как ожидается, такое действие будет оказывать положительный терапевтический эффект, включают все заболевания, при которых иммунные клетки играют важную роль в инициации, поддержании или устранении патологии, такие как воспалительные заболевания и иммунные/аутоиммунные заболевания. Примеры таких заболеваний включают рассеянный склероз, артрит и васкулит.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно первому аспекту изобретения, заявители настоящего изобретения обнаружили, что соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении к VAP-1, являются неожиданно эффективными при предотвращении и/или лечении мигрени, где предотвращение и/или лечение мигрени включает головную боль, хроническую мигрень, эпизодическую мигрень, головную боль, вызванную чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли (MOU), мигрень без ауры, мигрень с аурой, мигренозную ауру без головной боли, глазную мигрень, вестибулярную мигрень, базилярную мигрень, гемиплегическую мигрень, офтальмоплегическую мигрень и головную боль напряжения (ТТН).

Ингибиторы VAP-1, которые особенно полезны при предотвращении и/или лечения мигрени, представляют собой соединения, определяемые формулами (I), (II), (III) и (IIIa), вместе с другими соединениями (такими как (S)-карбидопа), описанными ниже.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Варианты осуществления изобретения описаны ниже со ссылкой на прилагаемые чертежи.

На фигуре 1 в графическом виде представлены результаты исследования, которые показывают, что у крыс, которым вводили суматриптан, но не вводили физиологический раствор, развилась генерализованная аллодиния во время инфузии с использованием мининасоса, измеряемая в периорбитальной области и в области задней лапы (фигура 1; А, С; день 6). Пороговая величина реакции на механическое раздражение возвращалась к исходному уровню на 10-ый и 19-ый день. У животных, которым вводили физиологический раствор, не наблюдается никакой аллодинии после воздействия стресса от яркого света (BLS). В отличие от этого, у животных, которым предварительно вводили суматриптан, а затем вводили плацебо, развивалась зависимая от времени механическая аллодиния после воздействия BLS (фигура 1; В, D). 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (называемый соединением 4)

значительно снижал вызванную стрессом периорбитальную аллодинию и аллодинию задней лапы.

На фигуре 2 в графическом виде показано влияние LJP1207 в модели артрита, вызванного полным адъювантом Фрейнда (CFA), которая является хорошо известной моделью боли.

На фигуре 3 показано влияние (S)-карбидопы на гипералгезию у крысы, вызванную CFA, через один час и три часа после введения дозы (слева направо - плацебо; 3 мг/кг (S)-карбидопа; 10 мг/кг (S)-карбидопа; 30 мг/кг (S)-карбидопа; 100 мг/кг (S)-карбидопа; 10 мг/кг индометацин.

На фигуре 4 показано влияние (S)-карбидопы на отек лапы у крысы при гипералгезии, вызванной CFA, через 3 часа после введения дозы (слева направо - плацебо/плацебо; 3 мг/кг (S)-карбидопа/ плацебо; 10 мг/кг (S)-карбидопа/плацебо; 30 мг/кг (S)-карбидопа/плацебо; 100 мг/кг (S)-карбидопа/плацебо; 10 мг/кг (S)-индометацин/плацебо).

На фигуре 5 показано влияние 1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-она (соединения 2) при гипералгезии у крысы, вызванной CFA, через один час и четыре часа после введения дозы (слева направо - плацебо/плацебо; 1 мг/кг соединение 2/плацебо; 3 мг/кг соединение 2/плацебо; 10 мг/кг соединение 2/плацебо; 10 мг/кг индометацин/плацебо).

На фигуре 6 показано влияние 1-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-4-метансульфонил-пиперазина (называемого соединением 3) при гипералгезии у крысы, индуцированной CFA, через один час и четыре часа после введения дозы (слева направо - плацебо/плацебо; 1 мг/кг соединение 3/плацебо; 3 мг/кг соединение 3/плацебо; 10 мг/кг соединение 3/плацебо; 10 мг/кг индометацин/плацебо).

На фигуре 7 показано влияние 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолина (называемого соединением 4) на механическую аллодинию в модели нейропатической боли у крыс с повреждением в результате хронического сдавливания (CCI) (слева направо - плацебо/плацебо; 15 мг/кг соединение 4/плацебо; 50 мг/кг соединение 4/плацебо; 150 мг/кг соединения 4/плацебо; 30 мг/кг прегабалин/плацебо).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Используемые в изобретении термины "лечение", "лечить" и другие подобные термины относятся к достижению желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. В случае лечения мигрени, эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения мигрени или ее симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения мигрени и/или негативного воздействия, связанного с заболеванием. Используемый в изобретении термин "лечение" охватывает любое лечение мигрени у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (а) предотвращение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у

которого оно еще не было диагностировано; (b) торможение заболевания, то есть подавление его развития; и (c) облегчение заболевания, то есть вызывание ремиссии заболевания.

Используемый в изобретении термин "предотвращение" относится к намерению предотвратить заболевание или состояние и включает "профилактическое лечение" заболевания или состояния. "Предотвращение" в контексте настоящего изобретения охватывает любое предотвращение мигрени у млекопитающего, в частности, у человека, и включает в себя: (a) предотвращение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого оно еще не было диагностировано; (b) торможение заболевания, то есть подавление его развития; и (c) облегчение заболевания, то есть достижение ремиссии заболевания.

"Эффективное количество" ингибитора VAP-1 относится к количеству ингибитора VAP-1, которое при введении млекопитающему или другому субъекту для предотвращения или лечения заболевания или состояния является достаточным для осуществления такого предотвращения/лечения заболевания или состояния. "Эффективное количество" может изменяться в зависимости от ингибитора VAP-1, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и других подобных характеристик подлежащего лечению субъекта. Терапевтический эффект может быть объективным (то есть измеряемым с помощью какого-либо теста или маркера) или субъективным (то есть субъект сам указывает на наличие эффекта или как он ощущает эффект).

Термин "ингибитор VAP-1" или "соединение, являющееся ингибитором VAP-1" включает как небιологические ингибиторы VAP-1 на основе малых молекул, так и биологические ингибиторы VAP-1, включающие, но этим не ограничивая, РНК, антитела, полипептидные или белковые ингибиторы VAP-1.

Применительно к настоящему изобретению, "ингибитор VAP-1" или "соединение, являющееся ингибитором VAP-1" представляет собой ингибитор, который имеет величину IC_{50} менее 1000 нМ, определенную в описанном ниже исследовании VAP-1.

"Фармацевтически приемлемое" означает, что данное вещество может применяться при приготовлении фармацевтической композиции, и оно является, как правило, безопасным, нетоксичным и не является нежелательным ни с биологической, ни с любой другой точки зрения, и которое может применяться в ветеринарии, а также в фармацевтическом производстве лекарственных препаратов для человека. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли присоединения кислоты, образованные из неорганических или органических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, п-толуолсульфонаты, фосфаты, сульфаты, перхлораты, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, цитраты, малонаты, сукцинаты, лактаты, оксалаты, тартраты и бензоаты. Подробная информация по таким солям приведена в руководстве "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002). Фармацевтически приемлемые соли также могут

быть образованы с основаниями. Такие соли включают соли, полученные из неорганических или органических оснований, например соли щелочных металлов, такие как соли магния или кальция, и соли органических аминов, такие как соли морфолина, пиперидина, диметиламина или диэтиламина.

Используемый в изобретении термин "мигрень" включает головную боль, хроническую мигрень, эпизодическую мигрень, головную боль, вызванную чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли (MOU), мигрень без ауры, мигрень с аурой, мигренозную ауру без головной боли, глазную мигрень, вестибулярную мигрень, базиллярную мигрень, гемиплегическую мигрень, офтальмоплегическую мигрень и головную боль напряжения (ТН).

Головная боль, вызванная чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли (MOU), может быть описана как головная боль, возникающая при самоподдерживающимся ритмичном цикле медикаментозного лечения головной боли, характеризующимся ежедневной или почти ежедневной головной болью с непреодолимым желанием использовать или предсказуемым использованием лекарственных препаратов немедленного действия для облегчения боли. Головная боль, вызванная чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли может также включать хроническую головную боль (возникающую более 15 дней в месяц), которая развивается или усиливается при частом использовании любого лекарственного средства для лечения боли у людей с головной болью напряжения (ТН) или мигренью.

Хроническая мигрень может быть определена как головная боль, возникающая в течение более пятнадцати дней в месяц в течение трехмесячного периода, из которых головная боль в течение более восьми дней является мигренозной, при отсутствии чрезмерного использования лекарственных средств от головной боли. Эпизодическая мигрень представляет собой другой подтип мигрени, который определяется как головная боль, возникающая в течение менее 15 дней в месяц.

Мигрень с аурой и мигрень без ауры представляют собой два типа мигрени. При мигрени без ауры, страдающие не испытывают визуальных или сенсорных предупреждающих признаков, иногда называемых предвестником или аурой мигрени.

При мигренозной ауре без головной боли, субъект может испытывать ауру, тошноту, фотофобию, гемипарез и другие симптомы мигрени, но не испытывать головной боли. Иногда ее можно отличить от только визуальной мигренозной ауры без головной боли, также называемой глазной мигренью.

Вестибулярная мигрень (также известная как головокружение, связанное с мигренью или MAV), как правило, характеризуется возникновением односторонней боли в голове, прогрессирующей интенсивностью боли, пульсацией или толчками, а также негативным влиянием на повседневную деятельность субъекта. Обычными сопутствующими симптомами являются светобоязнь (чувствительность к свету) или фоночувствительность (непереносимость шума), а также тошнота и/или рвота, что часто приводит к неспособности выполнения повседневных задач.

Базиллярная мигрень может представлять собой головные боли, которые возникают в нижней части головного мозга, то есть в стволе головного мозга. Они могут вызывать такие симптомы, как головокружение, двоение в глазах и потеря координации. Эти изменения, называемые аурой, могут происходить за 10-45 минут до того, как у субъекта начинается болеть голова.

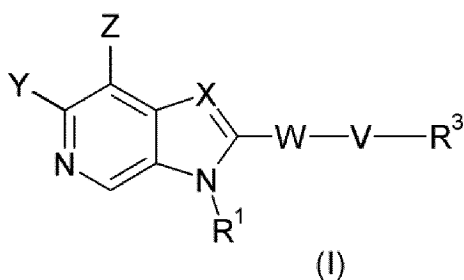
Субъект, страдающий гемиплегической мигренью, может испытывать временную слабость в одной стороне тела в качестве составной части приступа мигрени. В этот процесс могут быть вовлечены лицо, рука или нога и он может сопровождаться онемением или ощущениями покалывания. Человек может испытывать проблемы с речью, проблемы со зрением или спутанность сознания. Это может вызывать у человека состояние сильного испуга, так как эти симптомы похожи на симптомы инсульта. Это состояние слабости может длиться от одного часа до нескольких дней, но обычно оно продолжается в течение не более 24 часов. Как правило, за состоянием слабости следует головная боль, связанная с мигренью, но головная боль может и предшествовать состоянию слабости или отсутствовать.

Типичное клиническое проявление офтальмоплегической мигрени обычно включает временную мигренеподобную головную боль, сопровождающуюся часто продолжительной невротической глазодвигательного нерва, отводящего нерва или, в редких случаях, трохолеарного нерва с диплопией и (если вовлечен глазодвигательный нерв) аномалиями зрачка и птозом. Офтальмоплегическая мигрень обычно возникает у детей, но сообщалось о ряде случаев и у взрослых пациентов.

Головную боль напряжения является распространенным типом головной боли и может рассматриваться некоторыми как "нормальная" головная боль. Она может ощущаться как постоянная боль, которая затрагивает обе стороны головы. Субъект также может чувствовать напряжение мышц шеи и ощущение давления за глазами. Головная боль напряжения, как правило, не бывает достаточно сильной, для того чтобы препятствовать выполнению субъектом его повседневных обязанностей. Обычно она длится от 30 минут до нескольких часов, но может длиться и несколько дней.

Ингибиторы VAP-1

Согласно первому аспекту изобретения, предлагается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или N-оксид:



Y выбирают из водорода, гидроксильной, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ -алкила, $-NH$ -галоген- C_{1-4} -алкила, или $-C_{1-4}$ -алкокси;

Z выбирают из водорода, галогена, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NHC₁₋₄-алкила или -NHгалоген-C₁₋₄-алкила;

R¹ представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, 3-7 членного циклоалкильного кольца, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵ и -NR⁶S(O)₂R⁵; где

R^{4A}, R^{4B}, R⁵ и R⁶ каждый независимо выбирают из водорода, C₁₋₄-алкила или галоген-C₁₋₄-алкила, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7 членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, C₁₋₄-алкокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NHC₁₋₄-алкила, -NHгалоген-C₁₋₄-алкила;

X выбирают из -N= или -C(R²)=;

R² выбирают из водорода, галогена, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵;

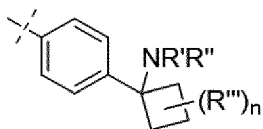
W представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, оксо, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{7A}R^{7B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{7A}R^{7B} и -NR⁶S(O)₂R⁵;

R^{7A} и R^{7B} представляют собой независимо водород, C₁₋₄-алкил или галоген-C₁₋₄-алкил.

V выбирают из химической связи, -O-, -N(R⁶)-, -(C=O)-, -CONR⁶-, -NR⁶C(O)- или -C₁₋₄-алкилен-, где C₁₋₄-алкиленовая группа необязательно замещена с помощью галогена, и где любой из углеродных атомов в C₁₋₄-алкиленовой группе может быть заменен на -O- или -N(R⁶)-;

R³ выбирают из водорода, -C₁₋₄-алкила, -C₁₋₄-алкил-C₁₋₄-алкокси или 3-7 членного гетероциклического кольца или 3-7 членного циклоалкильного кольца, или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом любое одно из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵;

при условии, что группы -W-V-R³ и/или R¹ не являются



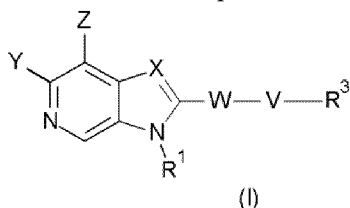
где

n представляет собой 0, 1 или 2;

R' и R'' независимо выбирают из группы, состоящей из H, $-C_1-C_6$ алкил, $-(C=O)-C_1-C_6$ алкил и $-(C=O)OC(CH_3)_3$; и

R''' представляет собой H, OH или C_1-C_6 алкил.

Согласно второму аспекту изобретения, предлагается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или N-оксид



где

Y выбирают из водорода, гидроксила, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ -алкила, $-NH$ -галоген- C_{1-4} -алкила или $-C_{1-4}$ -алкокси;

Z выбирают из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкил, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкила или $-NH$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ и $-NR^6S(O)_2R^5$; где

R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7 членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкила, $-NH$ галоген- C_{1-4} -алкила;

X выбирают из $-N=$ или $-C(R^2)=$;

R^2 выбирают из водорода, галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$;

W представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -

алкила, $-OR^5$, $-NR^{7A}R^{7B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-C(O)NR^{7A}R^{7B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{7A}R^{7B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$;

R^{7A} и R^{7B} представляют собой независимо водород, C_{1-4} -алкил или галоген- C_{1-4} -алкил.

V выбирают из химической связи, $-O-$, $-N(R^6)-$, $-(C=O)-$, $-CONR^6-$, $-NR^6C(O)-$ или $-C_{1-4}$ -алкилен-, где C_{1-4} -алкиленовая группа необязательно замещена с помощью галогена, и где любой из углеродных атомов в C_{1-4} -алкиленовой группе может быть заменен на $-O-$ или $-N(R^6)-$;

R^3 представляет собой водород, 3-7 членное гетероциклическое кольцо или 3-7 членное циклоалкильное кольцо, выбранное из циклопропила, цикlopентила или циклогексила, или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом любое одно из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$.

В отличительном признаке первого и/или второго аспекта изобретения, в ингибиторе VAP-1

(i) Y может представлять собой водород;
 (ii) Z может представлять собой водород;
 (iii) R^1 может представлять собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила; предпочтительно, чтобы R^1 мог представлять собой фенил или пиридил, необязательно замещенный с помощью одного или более заместителей, выбранных из F, Cl или CH_3 ; и/или

(iv) X представляет собой $-C(R^2)=$, и R^2 может представлять собой водород, галоген, циано, C_{1-4} -алкил или галоген- C_{1-4} -алкил; предпочтительно, чтобы R^2 мог представлять собой водород.

В дополнительном отличительном признаке первого и/или второго аспекта изобретения, в ингибиторах VAP-1, W может представлять собой

(a) фенильное кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных выше;

(b) 6-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиридина, пиридазина, пиазина или пиримидина, необязательно замещенного с помощью одного или более заместителей, определенных выше;

(c) 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из оксазола, тиазола или имидазола, необязательно замещенного с помощью одного или более заместителей, определенных выше; или

(d) имидазолильное кольцо, необязательно замещенное, как описано выше, и где имидазолильное кольцо соединено с пирролопиридиновым ядром через углеродный атом имидазолильного кольца.

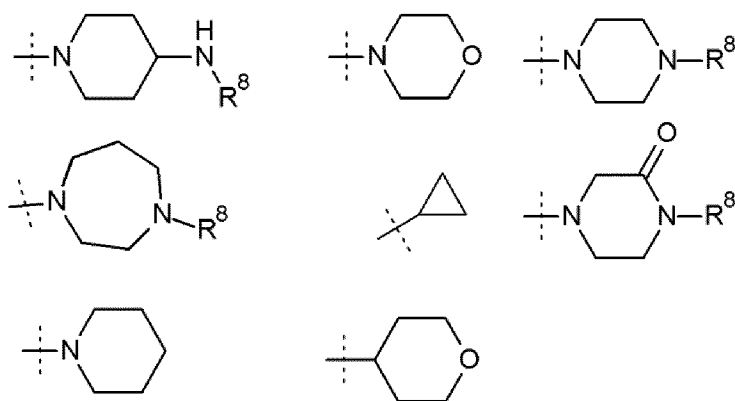
В дополнительном отличительном признаке, W может быть необязательно замещен с помощью одного или более заместителей, выбранных из фтора, хлора, циано, CH₃ или CF₃.

В еще одном отличительном признаке,

(A) V может представлять собой -CH₂-, -(CH₂)₂- или -N(R⁶)CH₂-, или -CH₂-N(R⁶)-, где, необязательно, в случае зависимости от пункта 12 формулы изобретения, R³ представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, необязательно замещенный, как определено выше;

(B) R³ может быть образован из -NR^{4A}R^{4B}, где R^{4A} и R^{4B}, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, связаны вместе с образованием 4-7 членного гетероциклического кольца, необязательно замещенного, как определено выше; или

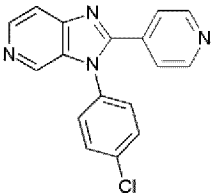
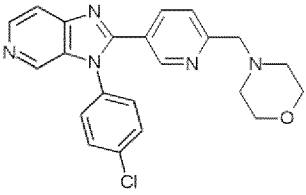
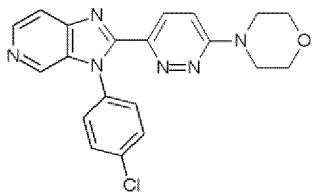
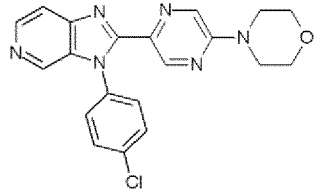
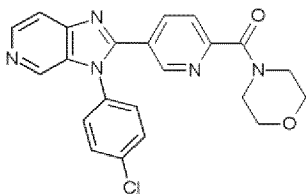
(C) R³ выбирают из группы, состоящей из:

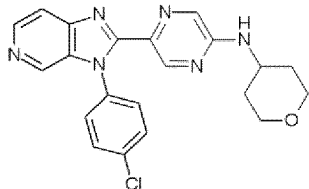
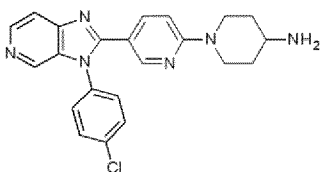
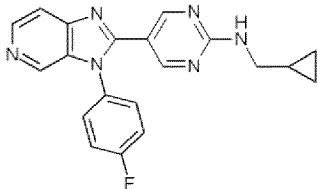
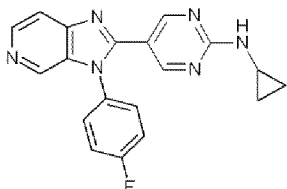


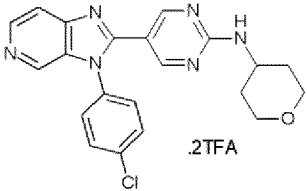
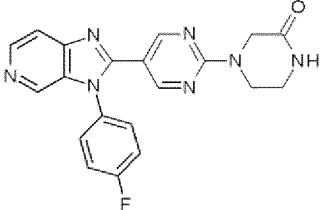
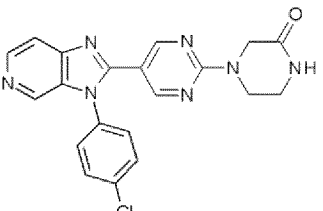
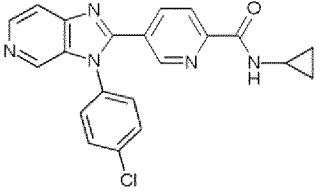
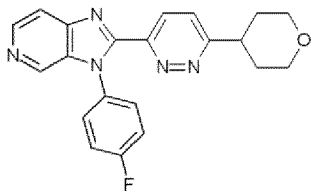
где R⁸ может быть выбран из водорода, CH₃, -CONH₂, -NHCONH₂, -S(O)₂CH₃, -COCH₃.

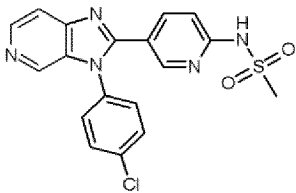
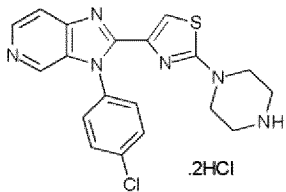
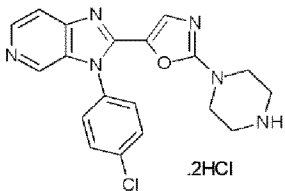
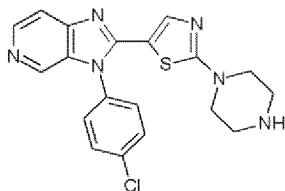
Конкретные примеры ингибиторов VAP-1 по первому и второму аспекту изобретения включают соединения, описанные в патентном документе WO2014/140592, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него. Эти ингибиторы VAP-1 включают соединения, приведенные в следующей таблице,

Пример	Структура	Название	Промежуточное соединение (промежуточные соединения), форма, выход, LCMS, HPLC
1		3-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин	Белое твердое вещество 139 мг, 49,5% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ 307,0750, обнаружено 307,0748. HPLC: Rt 4,22

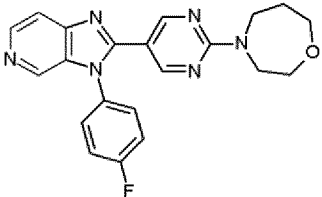
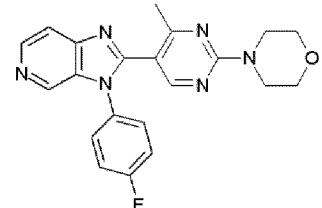
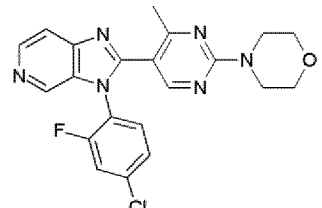
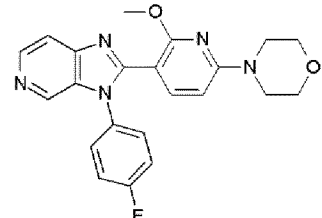
			мин, 99,8% чистота.
2		4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин	Светло-розовое твердое вещество Выход 109 мг, 52,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ 307,0750 обнаружено 307,0752. HPLC: Rt 3,90 мин, 99,8% чистота.
3		4-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}метил)морфолин	Белое твердое вещество Выход 105 мг, 38,6% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O 406,1435 обнаружено 406,1428. HPLC: Rt 3,65 мин, 100% чистота.
4		4-{6-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридазин-3-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 89,9 мг, 18,8% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O 393,1230 обнаружено 393,1234. HPLC: Rt 4,71 мин, 98,4% чистота.
5		4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиразин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 114 мг, 18,9% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O 393,1230 обнаружено 393,1234. HPLC: Rt 4,79 мин, 100% чистота
6		4-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-карбонил)морфолин	Белое твердое вещество Выход 170 мг, 40,5% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ 420,1227 обнаружено

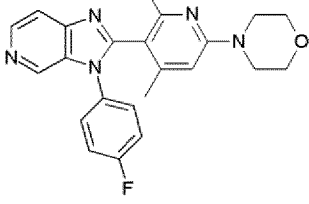
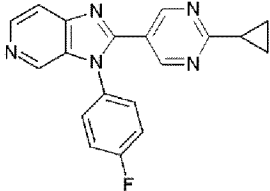
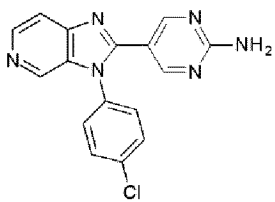
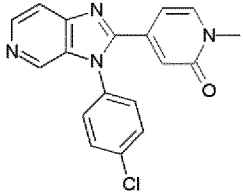
			420,1228. HPLC: Rt 4,03 мин, 100% чистота
7		5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиразин-2-амин	Желтое твердое вещество Выход 50,0 мг, 30,0% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O 407,1387 обнаружено 407,1380. HPLC: Rt 4,86 мин, 100% чистота
8		1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-пиперидин-4-амин	Белое твердое вещество Выход 24,2 мг, 38,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ 405,1594 обнаружено 405,1591. HPLC: Rt 3,52 мин, 100% чистота
9		N-(циклопропил-метил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 24,6 мг, 8,28% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ FN ₆ 361,1577 обнаружено 361,1594. HPLC: Rt 5,01 мин, 97,0% чистота
10		N-циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 30,9 мг, 4,93% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₅ FN ₆ 347,1420 обнаружено 347,1422. HPLC: Rt 4,46 мин, 99,6% чистота

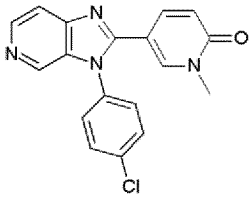
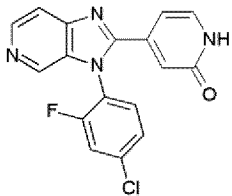
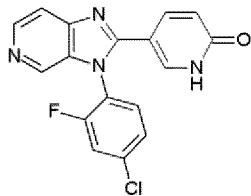
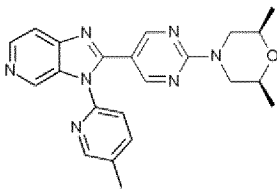
11		5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиримидин-2-амин; бис(трифтор-уксусная кислота)	Белое твердое вещество Выход 73,8 мг, 5,39% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O 407,1387 обнаружено 407,1403. HPLC: Rt 4,76 мин, 100% чистота
12		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-пиперазин-2-он	Белое твердое вещество Выход 104 мг, 9,29% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ FN ₇ O 390,1479 обнаружено 390,1481. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 97,1 мг, 14,2% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ ClN ₇ O 406,1183 обнаружено 406,1185. HPLC: Rt 4,25 мин, 99,5% чистота
14		5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-циклопропилпиримидин-2-карбоксамид	Белое твердое вещество Выход 100 мг, 13,3% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O 390,1122 обнаружено 390,1139. HPLC: Rt 4,81 мин, 100% чистота
15		3-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-6-(оксан-4-ил)-пиридазин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 14,0 мг, 6,63% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O 376,1573 обнаружено 376,1575. HPLC: Rt 4,37

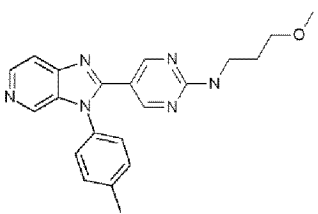
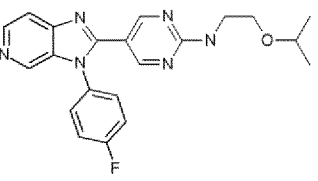
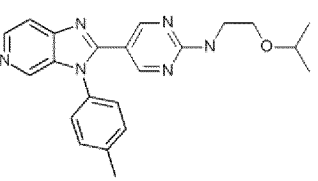
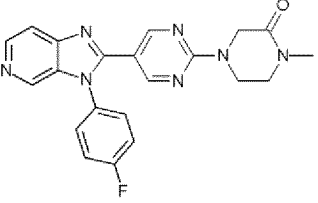
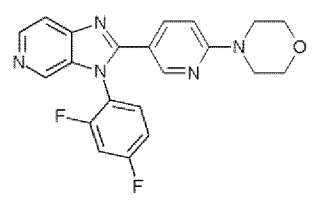
			мин, 98,4% чистота
16		N-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-метансульфонамид	Белое твердое вещество Выход 163 мг, 48,8% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₄ ClN ₅ O ₂ S 400,0635 обнаружено 400,0631. HPLC: Rt 4,19 мин, 100% чистота
17		1-{4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил}пиперазина дигидрохлорид	Желтое твердое вещество Выход 47,3 мг, 17,3% * HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₇ ClN ₆ S 397,1002 обнаружено 397,1011. HPLC: Rt 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}-пиперазина дигидрохлорид	Оранжевое твердое вещество Выход 58,0 мг, 11,8% * HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₇ ClN ₆ O 381,1230 обнаружено 381,1241. HPLC: Rt 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	Желтовато-белое твердое вещество Выход 9,50 мг, 2,96% * HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₇ ClN ₆ S 397,1002 обнаружено 397,1008. HPLC: Rt 3,41-3,53 мин, 99,3% чистота

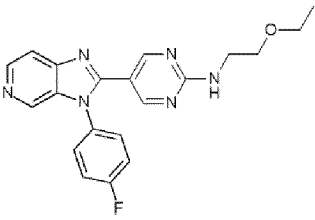
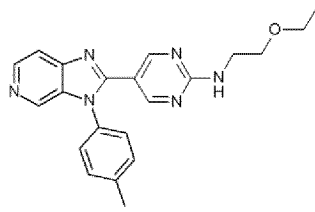
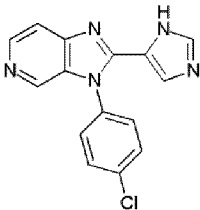
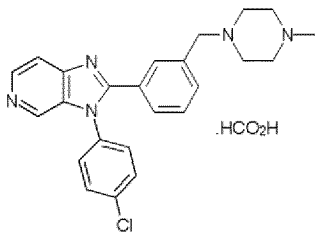
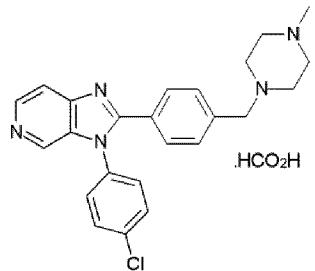
20		5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 79,0 мг, 13,9% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O 391,1682 обнаружено 391,1693. HPLC: Rt 4,47 мин, 100% чистота
21		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин	Белое твердое вещество Выход 15,2 мг, 2,17% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O 390,1730 обнаружено 390,1721. HPLC: Rt 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	Желтое твердое вещество Выход 16,0 мг, 3,59% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₁₉ ClFN ₅ O 424,1340 обнаружено 424,134. HPLC: Rt 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-диметил-морфолин	Бежевое твердое вещество Выход 25,8 мг, 6,39% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O 405,1839 обнаружено 405,1843. HPLC: Rt 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-диметил-морфолин	Белое твердое вещество Выход 17,1 мг, 5,28% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O 405,1839 обнаружено

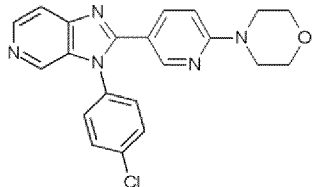
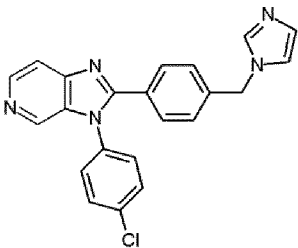
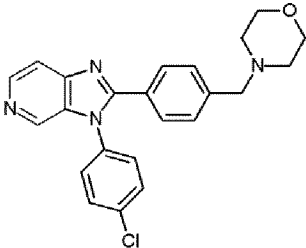
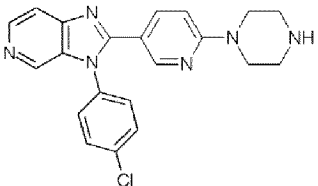
			405,1852. HPLC: Rt 5,14 мин, 97,4% чистота
25		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-1,4-оксазепан	Белое твердое вещество Выход 415 мг, 43,5% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O 391,1682 обнаружено 391,1682. HPLC: Rt 4,80 мин, 98,7% чистота
26		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиримидин-2-ил}морфолин	Белое твердое вещество Выход 8,50 мг, 1,76% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O 391,1682 обнаружено 391,1676. HPLC: Rt 4,54 мин, 97,8% чистота
27		4-{5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиримидин-2-ил}морфолин	Белое твердое вещество Выход 37,0 мг, 8,28% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClFN ₆ O 425,1293 обнаружено 425,1296. HPLC: Rt 4,92 мин, 99,8% чистота
28		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-6-метокси-2-пиридин-2-ил}морфолин	Бледно-желтое твердое вещество Выход 47,4 мг, 41,6% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O ₂ 406,1679 обнаружено 406,1683. HPLC: Rt 5,02 мин, 99,5% чистота

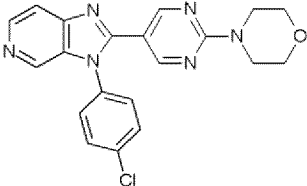
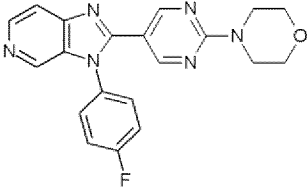
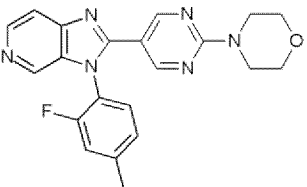
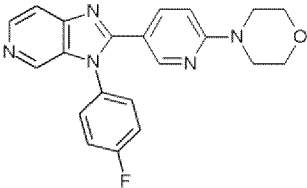
29		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4,6-диметил-пиридин-2-ил}-морфолин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 15,0 мг, 2,00% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ O 404,1887 обнаружено 404,1889. HPLC: Rt 3,74 мин, 99,5% чистота
30		2-циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 50,2 мг, 17,3% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₄ FN ₅ 332,1311 обнаружено 332,1313. HPLC: Rt 4,59 мин, 99,7% чистота
31		5-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 14,0 мг, 3,16% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₆ H ₁₁ ClN ₆ 323,0812 обнаружено 323,0815. HPLC: Rt 3,79 мин, 100% чистота
32		4-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	Белое твердое вещество Выход 109 мг, 17,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O 337,0856 обнаружено 337,0859. HPLC: Rt 4,07 мин, 98,8% чистота

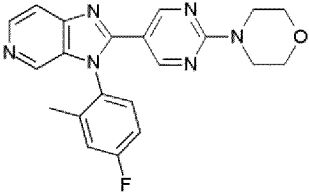
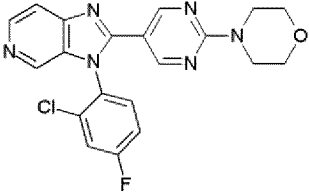
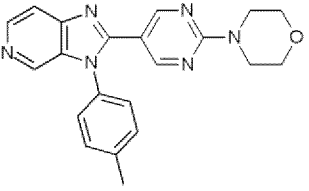
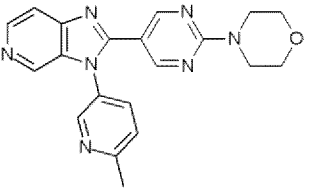
33		5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	Желтовато-белое твердое вещество Выход 24,0 мг, 7,83% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O 337,0856 обнаружено 337,0857. HPLC: Rt 4,14 мин, 99,6% чистота
34		4-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он	Белое твердое вещество Выход 15,0 мг, 1,05% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₀ ClFN ₄ O 341,0605 обнаружено 341,0607. HPLC: Rt 3,55 мин, 100% чистота
35		5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он	Белое твердое вещество Выход 41,0 мг, 5,72% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₀ ClFN ₄ O 341,0605 обнаружено 341,0613. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 26,0 мг, 3,71% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O 402,2042 обнаружено 402,2047. HPLC: Rt 4,96 мин, 98,8% чистота

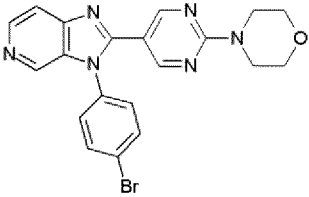
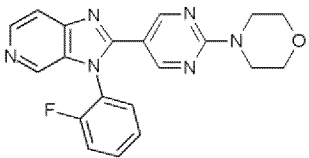
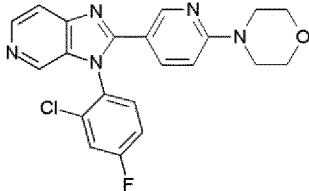
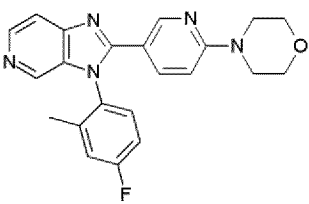
37		N-(3-метокси-пропил)- 5-[3-(4-метилфенил)-3Н- имидазо[4,5-с]-пиридин- 2-ил]-пириимидин-2- амин	Белое твердое вещество Выход 65,0 мг, 8,65% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O 375,1933 обнаружено 375,1935. HPLC: Rt 4,66 мин, 99,3% чистота
38		5-[3-(4-фторфенил)-3Н- имидазо[4,5-с]-пиридин- 2-ил]-N-[2-(пропан-2- ил-окси)этил]- пириимидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 181 мг, 23,4% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₂₁ FN ₆ O 393,1839 обнаружено 393,1823. HPLC: Rt 4,80 мин, 99,4% чистота
39		5-[3-(4-метилфенил)-3Н- имидазо[4,5-с]-пиридин- 2-ил]-N-[2-(пропан-2- ил-окси)этил]- пириимидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 55,7 мг, 7,14% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O 389,2090 обнаружено 389,2083. HPLC: Rt 5,01 мин, 100% чистота
40		4-{5-[3-(4-фторфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]- пириимидин-2-ил}-1- метилпиперазин-2-он	Белое твердое вещество Выход 128 мг, 21,5% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ FN ₇ O 404,1635 обнаружено 404,1620. HPLC: Rt 4,22 мин, 100% чистота
41		4-{5-[3-(2,4- дифторфенил)-3Н- имидазо[4,5-с]-пиридин- 2-ил]-пиридин-2-ил}- морфолин	Белое твердое вещество Выход 41,1 мг, 6,60% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₅ O 394,1479 обнаружено 394,1469. HPLC: Rt 4,47 мин, 99,2% чистота

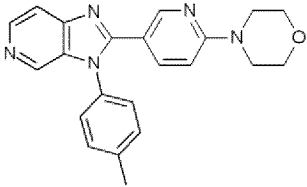
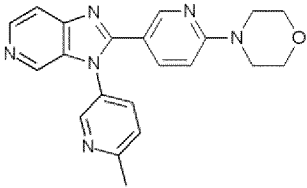
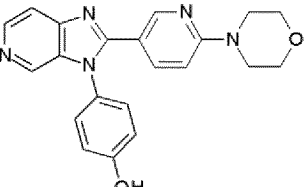
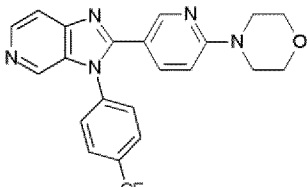
42		N-(2-этоксиэтил)-5-[3-(4-фтор-фенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пириимидин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 154 мг, 27,6% LCMS (ES ⁺): 379,0 [MH] ⁺ HPLC: Rt 4,70 мин, 99,1% чистота
43		N-(2-Этоксиэтил)-5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пириимидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 119 мг, 21,1% LCMS (ES ⁺): 375,1 [MH] ⁺ HPLC: Rt 4,94 мин, 99,1% чистота
44		5-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1H-имидазол	Желтое твердое вещество 51,2 мг, 23,0% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ 296,0703 обнаружено 296,0709. HPLC: Rt 3,24 мин, 100% чистота
45		1-({3-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-фенил}метил)-4-метилпиперазин; муравьиная кислота	Белое твердое вещество Выход 34,6 мг, 9,91% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ 418,1798 обнаружено 418,1794. HPLC: Rt 3,51 мин, 99,0% чистота
46		1-({4-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-фенил}метил)-4-метилпиперазин; муравьиная кислота	Светло-желтое твердое вещество Выход 42,0 мг, 12,0% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ 418,1798

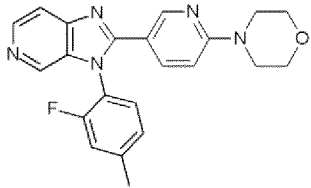
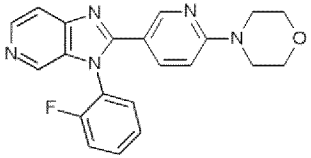
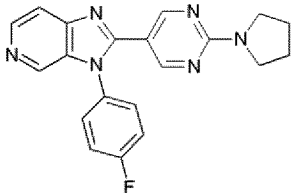
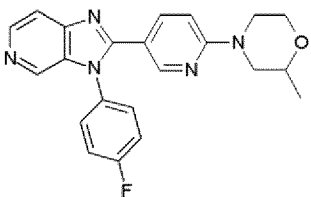
			обнаружено 418,1813. HPLC: Rt 3,43 мин, 99,1% чистота
47		4-{5-[3-(4-хлорфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]-пиридин- 2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 70,9 мг, 20,9% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O 392,1278 обнаружено 392,1282. HPLC: Rt 4,49 мин, 100% чистота
48		1-({4-[3-(4-хлорфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]- фенил}метил)-1Н- имидазол	Оранжевая смола Выход 39,4 мг, 11,4% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₂ H ₁₆ ClN ₅ 386,1172 обнаружено 386,1174. HPLC: Rt 3,90 мин, 100% чистота
49		4-({4-[3-(4-хлорфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]- фенил}метил)- морфолин	Желтое твердое вещество Выход 9,81 мг, 2,84% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O 405,1482 обнаружено 405,1478. HPLC: Rt 3,85 мин, 100% чистота
50		1-{5-[3-(4-хлорфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]-пиридин- 2-ил}-пиперазин	Желтое твердое вещество Выход 3,10 мг, 1,39% * HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ 391,1438 обнаружено 391,1427.

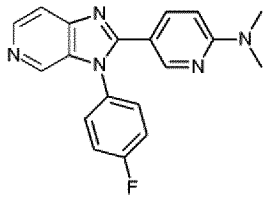
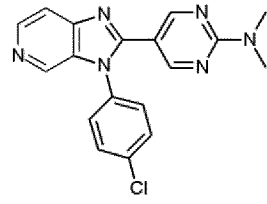
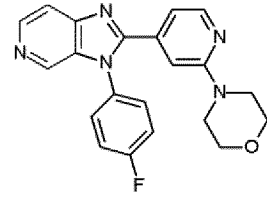
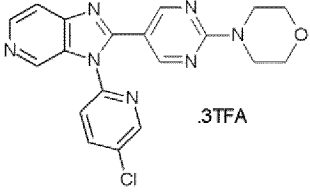
			HPLC: Rt 3,51 мин, 100% чистота
51		4-{5-[3-(4-хлорфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]- пиримидин-2-ил}- морфолин	Белое твердое вещество 2,75 мг, 0,73% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O 393,1230 обнаружено 393,1234. HPLC: Rt 5,06 мин, 97,9% чистота
52		4-{5-[3-(4-фторфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]- пиримидин-2-ил}- морфолин	Белое твердое вещество Выход 166 мг, 36,6% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ FN ₆ O 377,1526 обнаружено 377,1514. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 40,1 мг, 13,5% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O 391,1682 обнаружено 391,1674. HPLC: Rt 4,77 мин, 99,3% чистота
54		4-{5-[3-(4-Фторфенил)- 3Н-имидазо[4,5-с]- пиридин-2-ил]-пиримидин- 2-ил}-морфолин (соединение 4)	Белое твердое вещество Выход 42,1 мг, 14,0% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O 376,1573 обнаружено 376,1560. HPLC: Rt 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	Бледно-желтое твердое вещество Выход 22,2 мг, 3,74% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{19}FN_6O$ 391,1682 обнаружено 391,1679. HPLC: Rt 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	Желтовато-белое твердое вещество Выход 32,4 мг, 4,97% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{20}H_{16}ClFN_6O$ 411,1136 обнаружено 411,1127. HPLC: Rt 4,72 мин, 100% чистота
57		4-{5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 35,7 мг, 5,22% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{20}N_6O$ 373,1777 обнаружено 373,1763. HPLC: Rt 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	Желтовато-белое твердое вещество Выход 39,0 мг, 5,14% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{20}H_{19}N_7O$ 374,1729 обнаружено 374,1736. HPLC: Rt 3,90 мин, 99,1% чистота

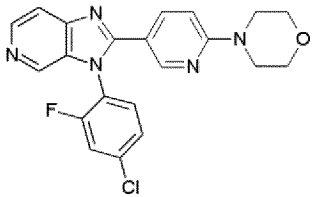
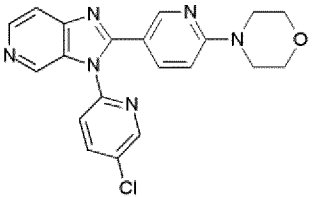
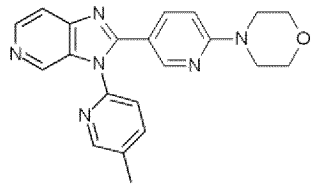
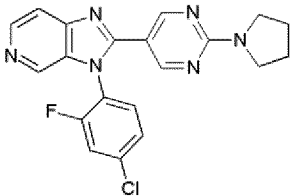
59		4-{5-[3-(4-бромфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 55,0 мг, 7,80% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{20}H_{17}BrN_6O$ 437,0725 обнаружено 437,0717. HPLC: Rt 5,15 мин, 99,0% чистота
60		4-{5-[3-(2-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 18,0 мг, 2,38% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{20}H_{17}FN_6O$ 377,1526 обнаружено 377,1515. HPLC: Rt 4,54 мин, 99,4% чистота
61		4-{5-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Бледно-желтое твердое вещество Выход 23,0 мг, 3,54% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{17}ClFN_5O$ 410,1184 обнаружено 410,1189. HPLC: Rt 4,54 мин, 99,2% чистота
62		4-{5-[3-(4-фтор-2-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Бледно-желтое твердое вещество Выход 21,1 мг, 3,57% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{22}H_{20}FN_5O$ 390,1730 обнаружено 390,1723. HPLC: Rt 4,50 мин, 99,3% чистота

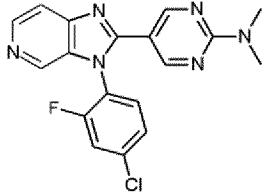
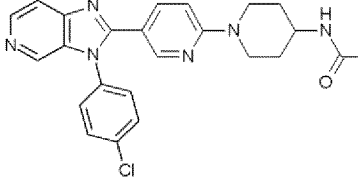
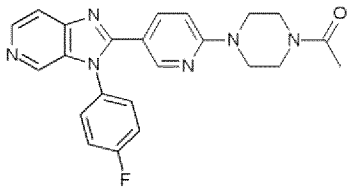
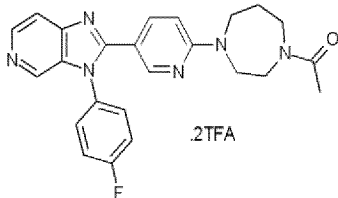
63		4-{5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 72,0 мг, 9,51% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{22}H_{21}N_5O$ 372,1824 обнаружено 372,1820. HPLC: Rt 4,75 мин, 100% чистота
64		4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 52,0 мг, 7,24% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{21}H_{20}N_6O$ 373,1777 обнаружено 373,1768. HPLC: Rt 3,69 мин, 100% чистота
65		4-{2-[6-(морфолин-4-ил)-пиридин-3-ил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}-фенол	Желтовато-белое твердое вещество Выход 106 мг, 14,0% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{21}H_{19}N_5O_2$ 374,1617 обнаружено 374,1618. HPLC: Rt 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	Желтовато-белое твердое вещество Выход 22,0 мг, 3,09% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{22}H_{18}F_3N_5O$ 426,1541 обнаружено 426,1549. HPLC: Rt 4,88 мин, 99,5% чистота

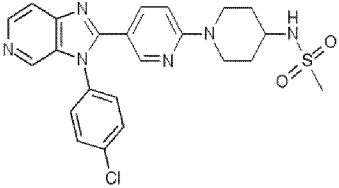
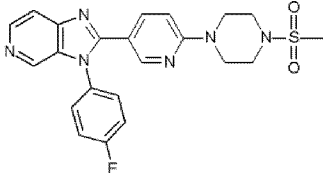
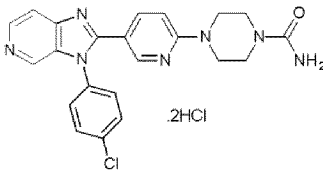
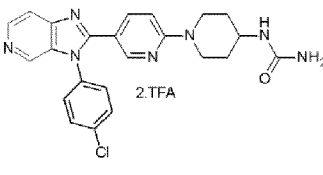
67		4-{5-[3-(2-фтор-4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Бледно-желтое твердое вещество Выход 78,3 мг, 10,6% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{22}H_{20}FN_5O$ 390,1730 обнаружено 390,1729. HPLC: Rt 4,66 мин, 99,7% чистота
68		4-{5-[3-(2-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 73,0 мг, 9,69% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{18}FN_5O$ 376,1573 обнаружено 376,1584. HPLC: Rt 4,33 мин, 99,5% чистота
69		5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиридин	Белое твердое вещество Выход 42,2 мг, 7,29% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{20}H_{17}FN_6$ 361,1577 обнаружено 361,1584. HPLC: Rt 4,83 мин, 98,5% чистота
70		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-2-метилморфолин	Оранжевое твердое вещество Выход 42,7 мг, 9,11% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{22}H_{20}FN_5O$ 390,1730 обнаружено 390,1726. HPLC: Rt 4,54 мин, 99,4% чистота

71		5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N, N-диметил-пиридин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 84,0 мг, 12,6% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{19}H_{16}FN_5$ 334,1468 обнаружено 334,1475. HPLC: Rt 3,72 мин, 100% чистота
72		5-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N, N-диметил-пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 12,6 мг, 1,91% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{18}H_{15}ClN_6$ 351,1125 обнаружено 351,1125. HPLC: Rt 4,90 мин, 100% чистота
74		4-{4-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 101 мг, 21,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{18}FN_5O$ 376,1573 обнаружено 376,1573. HPLC: Rt 3,89 мин, 97,8% чистота.
75		4-{5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3H-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин; трис(трифтор-уксусная кислота)	Белое твердое вещество Выход 29,0 мг, 4,47% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{19}H_{16}ClN_7O$ 394,1183 обнаружено 394,1168. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 53,2 мг, 7,49% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{19}H_{16}FN_7O$ 378,1479 обнаружено 378,1473. HPLC: Rt 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	Желтое твердое вещество Выход 186 мг, 15,4% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{20}H_{16}ClFN_6O$ 411,1136 обнаружено 411,1142. HPLC: Rt 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	Бледно-желтое твердое вещество Выход 39,2 мг, 4,54% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{20}H_{16}F_2N_6O$ 395,1432 обнаружено 395,1436. HPLC: Rt 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	Желтовато-белое твердое вещество Выход 46,1 мг, 9,47% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{20}H_{19}N_7O$ 374,1729 обнаружено 374,1736. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 41,0 мг, 12,8% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ ClFN ₅ O 410,1184 обнаружено 410,1187. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 7,05 мг, 2,57% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O 393,1230 обнаружено 393,1226. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 38,0 мг, 7,83% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O 373,1777 обнаружено 373,1787. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 8,20 мг, 2,22% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ ClFN ₆ 395,1187 обнаружено 395,1190. HPLC: Rt 5,09 мин, 100% чистота

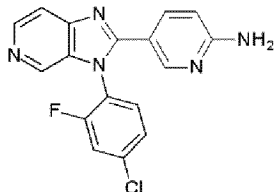
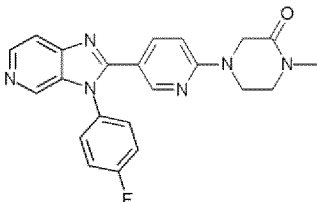
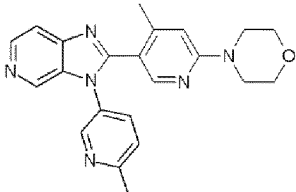
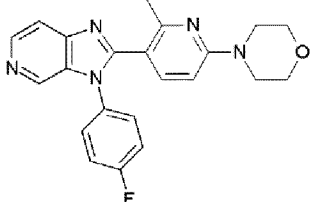
84		5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N, N-диметил-пириимидин-2-амин	Светло-желтое твердое вещество Выход 63,7 мг, 13,6% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₆ 369,1031 обнаружено 369,1031. HPLC: Rt 4,93 мин, 100% чистота
85		N-(1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-пиперидин-4-ил)-ацетамид	Светло-желтое твердое вещество Выход 61,6 мг, 55,8% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₄ H ₂₃ ClN ₆ O 447,1700 обнаружено 447,1701. HPLC: Rt 3,98 мин, 99,7% чистота
86		1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 2)	Белое твердое вещество Выход 227 мг, 38,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₁ FN ₆ O 417,1839 обнаружено 417,1851. HPLC: Rt 4,26 мин, 100% чистота.
87		1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-1,4-дизаепан-1-ил)этан-1-он; бис(трифторуксусная кислота)	Розовая смола Выход 143 мг, 41,2% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₄ H ₂₃ FN ₆ O 431,1996 обнаружено 431,1997. HPLC: Rt 4,41 мин, 99,7% чистота

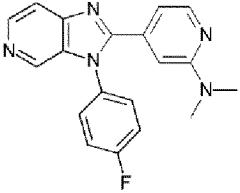
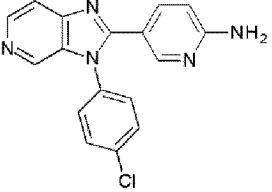
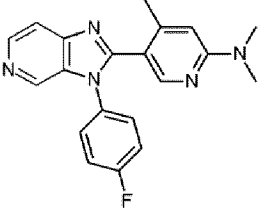
88		N-(1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-пиперидин-4-ил)-метансульфонамид	Желтое твердое вещество Выход 30,6 мг, 25,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₃ ClN ₆ O ₂ S 483,1370 обнаружено 483,1375. HPLC: Rt 4,18 мин, 99,4% чистота.
89		1-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазин (соединение 3)	Желтое твердое вещество Выход 44,5 мг, 10,3% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ O ₂ S 453,1509 обнаружено 453,1522. HPLC: Rt 4,59 мин, 98,2% чистота
90		4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-пиперазин-1-карбоксамид дигидрохлорид	Желтое твердое вещество Выход 21,4 мг, 22,3% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ ClN ₇ O 434,1496 обнаружено 434,1497. HPLC: Rt 4,19 мин, 98,5% чистота.
91		(1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-пиперидин-4-ил)мочевина; бис(трифтор-уксусная кислота)	Желтое твердое вещество Выход 36,3 мг, 21,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₂ ClN ₇ O 448,1653 обнаружено 448,1656. HPLC: Rt 3,75 мин, 98,7% чистота

92		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-пиперазин-1-карбоксамид	Белое твердое вещество Выход 44,0 мг, 11,1% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{22}H_{20}FN_7O$ 418,1791 обнаружено 418,1795. HPLC: Rt 3,88 мин, 100% чистота
93		4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1,3-оксазол-2-ил}-пиперазин-1-карбоксамид	Бледно-желтое твердое вещество Выход 7,20 мг, 7,71% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{20}H_{18}ClN_7O_2$ 424,1289 обнаружено 424,1288. HPLC: Rt 4,20 мин, 99,7% чистота
94		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1,4-дiazепан-1-карбоксамид	Розовое твердое вещество Выход 56,7 мг, 24,9% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{23}H_{22}FN_7O$ 432,1948 обнаружено 432,1955. HPLC: Rt 3,83 мин, 99,0% чистота
95		4-(5-{3-фенил-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил}-пиримидин-2-ил)-морфолин	Белое твердое вещество Выход 40,2 мг, 38,3% HRMS (ESI+) рассчитано для $[M]^+$ $C_{20}H_{18}N_6O$ 359,1620 обнаружено 359,1613. HPLC: Rt 4,65 мин, 99,8% чистота

96		4-{5-[3-(4-циклопропилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 17,1 мг, 6,74% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O 399,1933 обнаружено 399,1938. HPLC: Rt 5,16 мин, 99,4% чистота.
97		4-{4-метил-5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-морфолин	Бесцветная смола Выход 16,4 мг, 2,81% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O 386,1981 обнаружено 386,1982. HPLC: Rt 4,17 мин, 99,3% чистота
98		4-{3-фтор-5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 134 мг, 27,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ F ₂ N ₅ O 394,1479 обнаружено 394,1478. HPLC: Rt 4,80 мин, 99,6% чистота
99		5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(морфолин-4-ил)-1,4-дигидропиридин-4-он	Белое твердое вещество Выход 15,0 мг, 1,11% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ O ₂ 392,1523 обнаружено 392,1520. HPLC: Rt 3,73 мин, 100% чистота
100		5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метил-N-(оксан-4-ил)пиридин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 26,0 мг, 8,77% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ O 404,1887

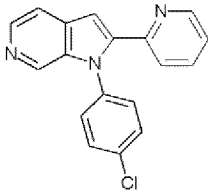
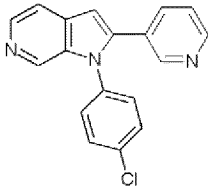
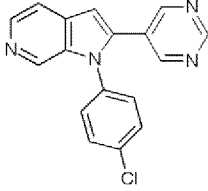
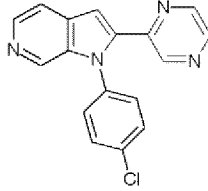
			обнаружено 404,1892. HPLC: Rt 3,56 мин, 100% чистота
101		N-(циклопропил-метил)- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н- имидазо[4,5-с]-пиридин- 2-ил]-4-метилпиридин- 2-амин	Белое твердое вещество Выход 43,0 мг, 15,7% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ 374,1781 обнаружено 374,1787. HPLC: Rt 3,90 мин, 100% чистота
102		5-[3-(4-фторфенил)-3Н- имидазо[4,5-с]-пиридин- 2-ил]-4-метил-2-(1Н- пиразол-1-ил)-пиридин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 28,1 мг, 12,9% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₅ FN ₆ 371,1420 обнаружено 371,1419. HPLC: Rt 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]пиридин-2-ил}- морфолин; трис(трифтор-уксусная кислота)	Желтая смола Выход 26,0 мг, 1,75% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O 401,2090 обнаружено 401,2084. HPLC: Rt 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	Белое твердое вещество Выход 26,0 мг, 3,71% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O 401,2090 обнаружено 401,2098. HPLC: Rt 4,66 мин,

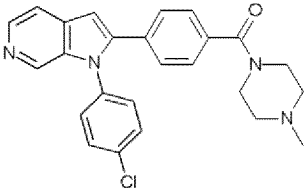
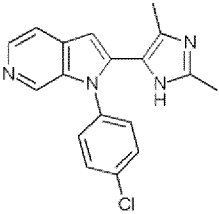
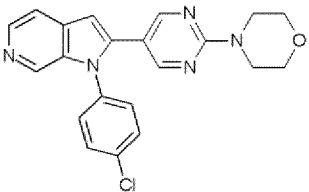
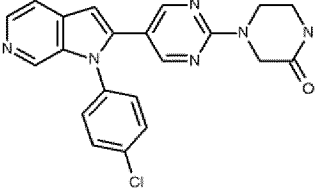
			98,9% чистота
105		5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-амин	Бледно-розовое твердое вещество Выход 24,0 мг, 8,49% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{17}H_{11}ClFN_5$ 340,0765 обнаружено 340,0773. HPLC: Rt 3,30 мин, 100% чистота
106		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-1-метилпиперазин-2-он	Бледно-желтое твердое вещество Выход 38,5 мг, 13,1% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{22}H_{19}FN_6O$ 403,1682 обнаружено 403,1684. HPLC: Rt 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	Бледно-желтая смола Выход 24,0 мг, 3,11% LCMS (ES+): 387,0 $[MH]^+$ HPLC: Rt 3,74 мин, 98,7% чистота
108		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-6-метилпиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 47,0 мг, 43,5% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{22}H_{20}FN_5O$ 390,1730 обнаружено 390,1737. HPLC: Rt 3,96 мин, 99,7% чистота

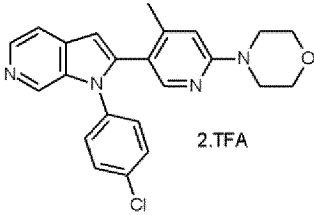
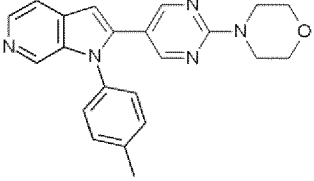
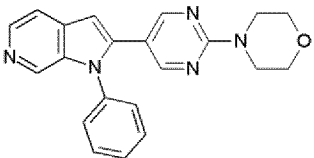
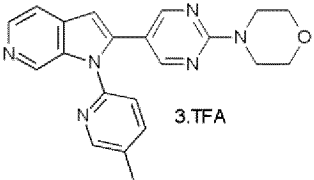
109		4-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N, N-диметил-пиридин-2-амин	Из промежуточного соединения 131 Желтое твердое вещество Выход 110 мг, 53,4% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{19}H_{16}FN_5$ 334,1468 обнаружено 334,1476. HPLC: Rt 3,19 мин, 99,7% чистота
110		5-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-амин	Из промежуточного соединения 128 Белое твердое вещество Выход 20,0 мг, 26,2% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{17}H_{12}ClN_5$ 322,0859 обнаружено 322,0849. HPLC: Rt 3,45 мин, 99,7% чистота
111		5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N, N,4-триметил-пиридин-2-амин	Из промежуточного соединения 133 Светло-желтое твердое вещество Выход 24,8 мг, 29,2% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{20}H_{18}FN_5$ 348,1624 обнаружено 348,1631. HPLC: Rt 3,44 мин, 99,1% чистота

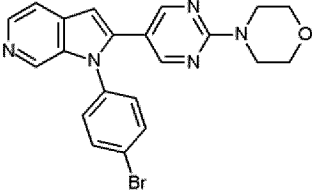
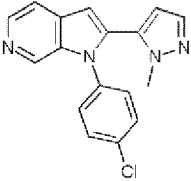
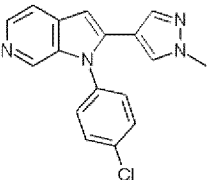
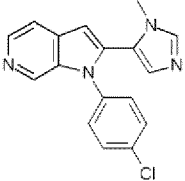
112		5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-2-(3-ил-4-окси)пиридин	Белое твердое вещество Выход 19,2 мг, 20,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O ₂ 377,1414 обнаружено 377,1419. HPLC: Rt: 4,78 мин, 98,9% чистота
113		5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-2-(оксан-4-илокси)-пиридин	Белое твердое вещество Выход 20,0 мг, 20,8% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₁₉ FN ₄ O ₂ 391,1570 обнаружено 391,1566. HPLC: Rt 5,04 мин, 99,7% чистота.
114		4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	Белое твердое вещество Выход 1,41 мг, 5,19% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₃ FN ₄ O 321,1151 обнаружено 321,1156. HPLC: Rt 3,45 мин, 98,9% чистота
115		1-циклопропил-4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он	Белое твердое вещество Выход 22,4 мг, 16,5% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ O 347,1308 обнаружено 347,1309. HPLC: Rt 3,88 мин, 100% чистота
116		4-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-1-циклопропил-1,2-дигидропиридин-2-он	Белое твердое вещество Выход 31,0 мг, 34,7% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₄ ClFN ₄ O 381,0918 обнаружено 381,0922. HPLC: Rt 4,13 мин, 100% чистота.

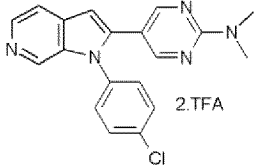
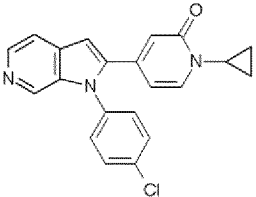
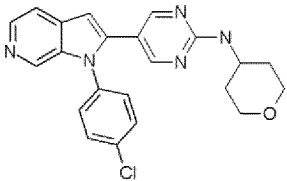
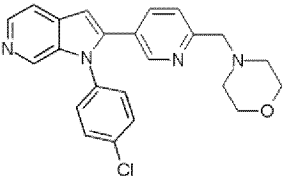
117		N-(2-метокси-этил)-N-метил-5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 60,3 мг, 10,6% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O 375,1933 обнаружено 375,1942. HPLC: Rt: 4,99 мин, 99,3%
118		(2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3H-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин	Белое твердое вещество Выход 58,0 мг, 7,23% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₃ N ₇ O 402,2042 обнаружено 402,2046. HPLC: Rt 4,52 мин, 97,6% чистота
119		5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиридин-2-амин; бис(трифтор-уксусная кислота)	Белое твердое вещество Выход 12,0 мг, 1,55% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O 387,1933 обнаружено 387,1936. HPLC: Rt 4,42 мин, 99,4% чистота
120		4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-пиридин	Светло-желтое твердое вещество выход 21,8 мг, 16,3% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ 306,0798 обнаружено 306,0809. HPLC: Rt 3,52 мин, 99,9% чистота

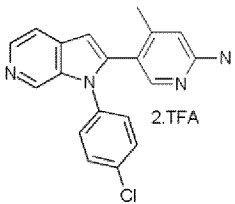
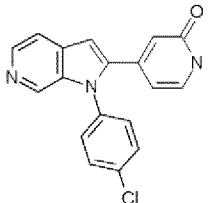
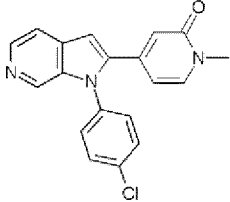
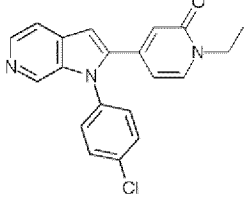
121		2-[1-(4-хлорфенил)-1Н- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-пиридин	Желтая смола Выход 14,0 мг, 6,98% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ 306,0798 обнаружено 306,0811. HPLC: Rt 4,82 мин, 99,1% чистота
122		3-[1-(4-хлорфенил)-1Н- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-пиридин	Желтая смола Выход 13,1 мг, 9,80% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ 306,0798 обнаружено 306,0810. HPLC: Rt 3,95 мин, 99,1% чистота
123		5-[1-(4-хлорфенил)-1Н- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]- пиримидин	Белое твердое вещество Выход 64,9 мг, 32,2% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ 307,0750 обнаружено 307,0753. HPLC: Rt 4,24 мин, 99,1% чистота
124		2-[1-(4-хлорфенил)-1Н- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-пиразин	Желтая смола Выход 28,0 мг, 13,9% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ 307,0750 обнаружено 307,0764. HPLC: Rt 4,53 мин, 99,7% чистота

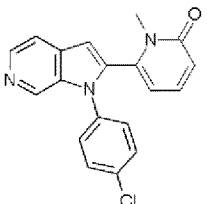
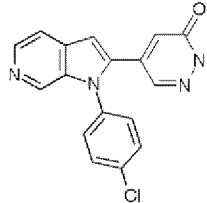
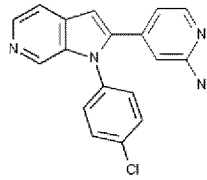
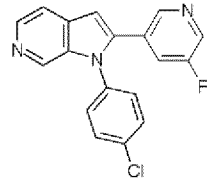
125		1-({4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-фенил}карбонил)-4-метилпиперазин	Желтое твердое вещество Выход 23,0 мг, 8,14% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O 431,1638 обнаружено 431,1638. HPLC: Rt 3,77 мин, 97,9% чистота
126		5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-2,4-диметил-1Н-имидазол	Желтовато-белое твердое вещество Выход 14,6 мг, 6,90% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ 323,1063 обнаружено 323,1067. HPLC: Rt 3,45 мин, 100% чистота
127		4-{5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-морфолин	Желтое твердое вещество Выход 67,2 мг, 19,6% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ O 392,1278 обнаружено 392,1286. HPLC: Rt 5,12 мин, 100% чистота
128		4-{5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-пиперазин-2-он	Белое твердое вещество Выход 71,5 мг, 16,1% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₂₁ H ₁₇ ClN ₆ O 405,1230 обнаружено 405,1226. HPLC: Rt 4,23 мин, 98,6% чистота.

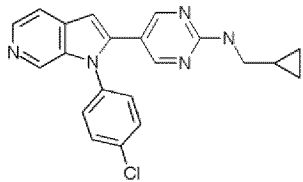
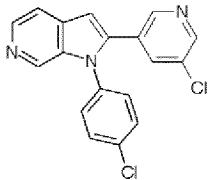
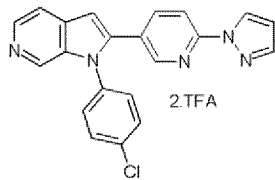
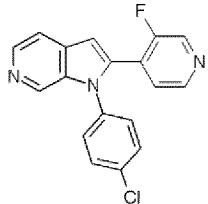
129		4-{5-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин; бис(трифтор-уксусная кислота)	Бесцветная смола Выход 6,55 мг, 0,95% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{23}H_{21}ClN_4O$ 405,1482 обнаружено 405,1494. HPLC: Rt 4,06 мин, 98,6% чистота.
130		4-{5-[1-(4-метилфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 80,0 мг, 17,9% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{22}H_{21}N_5O$ 372,1824 обнаружено 372,1828. HPLC: Rt 5,21 мин, 100% чистота.
131		4-(5-{1-фенил-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил}-пиримидин-2-ил)-морфолин	Белое твердое вещество Выход 58,5 мг, 12,7% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{19}N_5O$ 358,1668 обнаружено 358,1685. HPLC: Rt 4,90 мин, 97,4% чистота.
132		4-{5-[1-(5-метилпиридин-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин; трис(трифтор-уксусная кислота)	Желтое твердое вещество Выход 3,35 мг, 0,87% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{20}N_6O$ 373,1777 обнаружено 373,1794. HPLC: Rt 4,68 мин, 99,6% чистота.

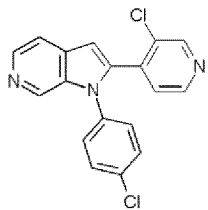
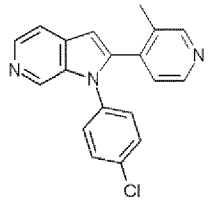
133		4-{5-[1-(4-бромфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-морфолин	Светло-желтое твердое вещество Выход 38,0 мг, 9,52% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{18}BrN_5O$ 436,0773 обнаружено 436,0773. HPLC: Rt 5,32 мин, 96,2% чистота.
134		5-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-1-метил-1H-пиразол	Оранжевое твердое вещество Выход 133 мг, 32,8% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{17}H_{13}ClN_4$ 309,0907 обнаружено 309,0918. HPLC: Rt 4,64 мин, 98,4% чистота.
135		4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-1-метил-1H-пиразол	Оранжевое твердое вещество Выход 153 мг, 37,9% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{17}H_{13}ClN_4$ 309,0907 обнаружено 309,0910. HPLC: Rt 4,87 мин, 99,5% чистота.
136		5-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-1-метил-1H-имидазол	Белое твердое вещество Выход 63,8 мг, 15,8% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{17}H_{13}ClN_4$ 309,0907 обнаружено 309,0914. HPLC: Rt 3,43 мин, 100% чистота.

137		5-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-N, N-диметил-пиримидин-2-амин; бис(трифторуксусная кислота)	Желтая смола Выход 142 мг, 18,7% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{19}H_{16}ClN_5$ 350,1172 обнаружено 350,1180. HPLC: Rt 5,46 мин, 100% чистота.
138		4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-1-циклопропил-1,2-дигидропиридин-2-он	Желтое твердое вещество Выход 234 мг, 36,9% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{21}H_{16}ClN_3O$ 362,1060 обнаружено 362,1063. HPLC: Rt 4,76 мин, 99,0% чистота.
139		5-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 122 мг, 22,8% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{22}H_{20}ClN_5O$ 406,1435 обнаружено 406,1435. HPLC: Rt 4,78 мин, 99,3% чистота.
140		4-({5-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-метил)морфолин	Бежевое твердое вещество Выход 29,7 мг, 4,20% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{23}H_{21}ClN_4O$ 405,1482 обнаружено 405,1485. HPLC: Rt 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)	Бесцветная смола Выход 1,68 мг, 0,34% LCMS (ES+): 335,1 [MH] ⁺ HPLC: Rt 3,63 мин, 96,8% чистота.
142		4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-1,2-дигидро-пиридин-2-он	Желтовато-белое твердое вещество Выход 52,0 мг, 14,8% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O 322,0747 обнаружено 322,0753. HPLC: Rt 3,75 мин, 97,6% чистота.
143		4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-ди-гидропиридин-2-он	Желтовато-белое твердое вещество Выход 56,9 мг, 15,5% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O 336,0904 обнаружено 336,0909. HPLC: Rt 4,07 мин, 98,6% чистота.
144		4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-1-этил-1,2-ди-гидропиридин-2-он	Желтовато-белое твердое вещество Выход 59,5 мг, 15,6% HRMS (ESI ⁺) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₀ H ₁₆ ClN ₃ O 350,1060 обнаружено 350,1065. HPLC: Rt 4,39 мин, 100% чистота.

145		6-[1-(4-хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-1-метил- 1,2-ди-гидропиридин-2- он	Белое твердое вещество Выход 82,2 мг, 16,0% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O 336,0904 обнаружено 336,0914. HPLC: Rt 4,20 мин, 99,5% чистота.
146		5-[1-(4-хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-2,3- дигидро-пиридазин-3-он	Желтое твердое вещество Выход 35,5 мг, 10,1% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O 323,0699 обнаружено 323,0700. HPLC: Rt 3,86 мин, 98,4% чистота.
147		4-[1-(4-хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-пиридин- 2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 103 мг, 29,4% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ 321,0907 обнаружено 321,0901. HPLC: Rt 3,56 мин, 100% чистота.
148		3-[1-(4-хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-5- фторпиридин	Желтое твердое вещество Выход 21,2 мг, 6,00% HRMS (ESI+) рассчитано для [МН] ⁺ C ₁₈ H ₁₁ ClFN ₃ 324,0704 обнаружено 324,0714. HPLC: Rt 4,87 мин, 100% чистота.

149		5-[1-(4-хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-N- (циклопропил- метил)пиримидин-2- амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 32,0 мг, 7,79% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₈ ClN ₅ 376,1329 обнаружено 376,1326. HPLC: Rt 5,38 мин, 99,1% чистота.
150		3-хлор-5-[1-(4- хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-пиридин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 19,2 мг, 5,16% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ 340,0408 обнаружено 340,0418. HPLC: Rt 5,17 мин, 100% чистота.
151		5-[1-(4-хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-2-(1H- пирозол-1-ил)-пиридин; бис(трифтор-уксусная кислота)	Желтое твердое вещество Выход 4,51 мг, 0,69% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₂₁ H ₁₄ ClN ₅ 372,1016 обнаружено 372,1025. HPLC: Rt 5,57 мин, 100% чистота.
152		4-[1-(4-хлорфенил)-1H- пирроло[2,3-с]- пиридин-2-ил]-3- фторпиридин	Белое твердое вещество Выход 9,24 мг, 2,61% HRMS (ESI+) рассчитано для [MH] ⁺ C ₁₈ H ₁₁ ClFN ₃ 324,0704 обнаружено 324,0710. HPLC: Rt 4,74 мин, 100% чистота.

153		3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-пиридин	Белое твердое вещество Выход 40,1 мг, 9,29% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{18}H_{11}Cl_2N_3$ 340,0408 обнаружено 340,0421. HPLC: Rt 4,98 мин, 100% чистота.
154		4-[1-(4-хлорфенил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил]-3-метилпиридин	Белое твердое вещество Выход 29,5 мг, 8,45% HRMS (ESI+) рассчитано для $[MH]^+$ $C_{19}H_{14}ClN_3$ 320,0954 обнаружено 320,0958. HPLC: Rt 3,71 мин, 100% чистота.

или их фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

В патентном документе WO2014/140592 раскрыты методы получения упомянутых выше соединений.

Помимо поразительной активности соединений формулы (I) в отношении рецептора SSAO, к удивлению было обнаружено, что заявленные в изобретении соединения обладают неожиданно низкой активностью в отношении ионного канала hERG. Для специалиста в данной области, например, для специалиста в области химии лекарственных препаратов, является очевидным, что низкая активность в отношении hERG является важным свойством для соединения, применяемого в качестве лекарственного препарата. Не ссылаясь в качестве доказательства на какую-либо конкретную теорию, тем не менее, можно предположить, что определенная в пунктах формулы изобретения группа -WVR3 является особенно предпочтительной с точки зрения снижения активности в отношении hERG.

Предполагается, что соединения по изобретению могут быть получены в форме гидратов и сольватов. Любое упоминание в изобретении, в том числе, в формуле изобретения, "соединений, к которым относится изобретение" или "соединений по изобретению" или "настоящих соединений" и другие подобные упоминания, подразумевает также соли, гидраты и сольваты таких соединений. Термин "сольват" используется в изобретении для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по изобретению и стехиометрическое количество одной или нескольких

молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используется в тех случаях, когда указанным растворителем является вода.

Индивидуальное соединения по изобретению могут существовать в аморфной форме и/или нескольких полиморфных формах и могут быть получены с различными кристаллическими структурами. Любое упоминание в изобретении, в том числе, в формуле изобретения, "соединений, к которым относится изобретение" или "соединений по изобретению" или "настоящих соединений" и другие подобные упоминания, подразумевает соединения, независимо от того, в аморфной или полиморфной форме они находятся.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Следующие определения следует применять при описании изобретения и в прилагаемой формуле изобретения, если не заявлено или не указано иное.

Термин "C₁₋₄-алкил" обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов. Что касается алкилов, входящих в этот диапазон, то в C₁₋₄-алкил входят все его подгруппы, такие как C₁₋₃-алкил, C₁₋₂-алкил, C₂₋₄-алкил, C₂₋₃-алкил and C₃₋₄-алкил. Примеры указанного C₁₋₄-алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил и третбутил.

Если не указано иное, то термин "C₃₋₇-циклоалкил" относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, имеющей от 3 до 7 углеродных атомов. Примеры указанного C₃₋₇-циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклогептенил. Что касается циклоалкилов, входящих в этот диапазон, то в "C₃₋₇-циклоалкил" входят все его подгруппы, такие как C₃₋₇-циклоалкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₃₋₅-циклоалкил, C₃₋₄-циклоалкил, C₄₋₇-циклоалкил, C₄₋₆-циклоалкил, C₄₋₅-циклоалкил, C₅₋₇-циклоалкил, C₅₋₆-циклоалкил и C₆₋₇-циклоалкил.

Термин "C₁₋₄-алкокси" относится к линейной или разветвленной C₁₋₄-алкильной группе, которая присоединена к остальной части молекулы через атом кислорода. Что касается алкокси, входящих в этот диапазон, то в C₁₋₄-алкокси входят все его подгруппы, такие как C₁₋₂-алкокси, C₂₋₄-алкокси, C₂₋₃-алкокси and C₃₋₄-алкокси. Примеры указанного C₁₋₄-алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, вторбутокси и третбутокси.

Термин "галоген-C₁₋₄-алкокси" относится к линейной или разветвленной C₁₋₄-алкильной группе, которая присоединена к остальной части молекулы через атом кислорода и имеет один или несколько атомов водорода, замещенных галогеном, таким как фтор или хлор. Что касается алкокси, входящих в этот диапазон, то в C₁₋₄-алкокси входят все его подгруппы. Примеры указанного C₁₋₄-алкокси включают трифторметокси.

Термин "гидроксис- C_{1-4} -алкил" обозначает линейную или разветвленную C_{1-4} -алкильную группу, у которой один или несколько атомов водорода заменены на ОН. Примеры указанного гидроксис- C_{1-4} -алкила включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил и 2,3-дигидроксипропил.

Термин "галоген- C_{1-4} -алкил" обозначает линейную или разветвленную C_{1-4} -алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода заменены на галоген. Примеры указанного галоген- C_{1-4} -алкила включают фторметил, трифторметил, трихлорметил и 2-фторэтил.

Термин "циано- C_{1-4} -алкил" обозначает линейную или разветвленную C_{1-4} -алкильную группу, в которой один или несколько атомов водорода заменены на циано. Примеры указанного циано- C_{1-4} -алкила включают цианометил, 2-цианоэтил и 3-цианопропил.

Термин "амино- C_{1-4} -алкил" обозначает линейную или разветвленную C_{1-4} -алкильную группу, замещенную аминогруппой. Примеры указанной амино- C_{1-4} -алкильной группы включают аминометил и 2-аминоэтил.

Термин " C_{1-4} -алкиламино- C_{1-4} -алкил" обозначает определенную выше амино- C_{1-4} -алкильную группу, в которой аминогруппа замещена прямой или разветвленной C_{1-4} -алкильной группой. Примеры указанного C_{1-4} -алкиламино- C_{1-4} -алкила включают метиламиноэтил и этиламинопропил.

Термин "ди(C_{1-4} -алкил)амино- C_{1-4} -алкил" обозначает определенную выше амино- C_{1-4} -алкильную группу, где аминогруппа дизамещена линейными или разветвленными C_{1-4} -алкильными группами, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры указанного ди(C_{1-4} -алкил)амино- C_{1-4} -алкила включают N, N-диметиламинметил, N-этил-N-метиламиноэтил и N, N-диэтиламинметил.

Термины "гетероарил" и "гетероароматическое кольцо" означают моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее от 5 до 6 кольцевых атомов, в котором один или более из кольцевых атомов не являются углеродом, а являются, например, азотом, серой или кислородом. Примеры гетероарильных групп включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, тиазолил, изотазолил, пиридинил, пиримидинил, тетразолил, пиразолил, пиридазинил, пиазинил и тиадиазолил.

Термины "гетероцикл" и "гетероциклическое кольцо" означают неароматическую, полностью насыщенную или частично ненасыщенную, предпочтительно, полностью насыщенную, моноциклическую кольцевую систему, имеющую от 3 до 7 кольцевых атомов, в частности, 5 или 6 кольцевых атомов, в которой один или более из кольцевых атомов не являются углеродом, а являются, например, азотом, серой или кислородом. Примеры гетероциклических групп включают пиперидинильную, морфолинийную, гомоморфолинийную, азепанильную, пиперазинильную, оксопиперазинильную, диазепинильную, третгидропиридинильную, тетрагидропиранильную, пирролидинильную, тертрагидрофуранильную и дигидропирролильную группы.

Термин "гетероцикл- C_{1-4} -алкил" относится к гетероциклическому кольцу, которое непосредственно связано с линейной или разветвленной C_{1-4} -алкильной группой через углеродный атом или атом азота указанного кольца. Примеры указанного гетероцикл- 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, необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галогена, amino, метокси или гидроксильной.

Термин " C_{1-4} -алкилен" обозначает линейную или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную цепь, имеющую от 1 до 4 углеродных атомов. C_{1-4} -алкиленовая цепь может быть присоединена к остальной части молекулы и к радикальной группе через один углеродный атом в цепи или через любые два углеродных атома в цепи. Примеры C_{1-4} -алкиленовых радикалов 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 $[-CH_2-CH_2-CH_2-]$. При упоминании в тексте радикала " C_{1-4} -алкилен" подразумеваются все его подгруппы, такие как C_{1-2} -алкилен, C_{2-3} -алкилен или C_{3-4} -алкилен.

"Галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно, фтор и хлор, наиболее предпочтительно, фтор.

"Гидроксильная" обозначает радикал $-OH$.

"Циано" обозначает радикал $-CN$.

"Оксид" обозначает карбонильную группу $=O$.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что далее описанное событие или обстоятельство могут, но не обязательно, происходить, и что описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит.

В описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения приведенная химическая формула соединения или приведенное название соединения обязательно охватывает все его соли, гидраты, сольваты и N-оксидные формы. Кроме того, приведенная химическая формула соединения или приведенное название соединения обязательно охватывает все его таутомерные и стереоизомерные формы. Таутомеры включают енольные и кето-формы. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Энантиомеры могут присутствовать в форме индивидуальных энантиомеров или в виде рацемических (равных) или неравных смесей двух энантиомеров. Диастереомеры могут присутствовать в форме индивидуальных диастереомеров или в виде смесей диастереомеров. Диастереомеры также включают геометрические изомеры, которые могут присутствовать в виде индивидуальных цис- или транс-форм или в виде их смесей.

Соединения раскрытых в изобретении формул могут быть использованы как таковые или, когда это целесообразно, в форме их фармакологически приемлемых солей (солей присоединения кислоты или основания). Подразумевается, что фармакологически приемлемые соли присоединения, упомянутые ниже, включают терапевтически активные

нетоксичные формы солей присоединения кислоты и солей присоединения основания, которые могут образовывать соединения. Соединения, которые имеют основные свойства, могут быть превращены в их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты путем обработки их формы, обладающей основными свойствами, соответствующей кислотой. Примеры кислот включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, и органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропановая кислота, гидроксиуксусная 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, памовая кислота, бензойная кислота, аскорбиновая кислота и другие подобные органические кислоты. Примерами форм солей присоединения основания 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. Используемый в изобретении термин "соль присоединения" также включает сольваты, которые способны образовывать соединения и их соли, такие как, например, гидраты, алкоголяты и другие подобные сольваты.

Группа Y

В одном варианте осуществления, Y представляет собой водород, гидроксил, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ -алкил, такой как $-NH$ -метил, $-NH$ -этил или $-NH$ -изопропил, $-NH$ -галоген- C_{1-4} -алкил, такой как $-NH$ -трифторметил, или $-C_{1-4}$ -алкокси, такой как метокси. В одном варианте осуществления, Y представляет собой водород.

Группа Z

В одном варианте осуществления, Z представляет собой водород, галоген, такой как фтор или хлор, гидроксил, циано, C_{1-4} -алкил, такой как метил или изопропил, галоген- C_{1-4} -алкил, такой как трифторометил, C_{1-4} -алкокси, такой как метокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, такой как трифторметокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкил, такой как $-NH$ -метил, $-NH$ -этил или $-NH$ -изопропил, или $-NH$ -галоген- C_{1-4} -алкил. В одном варианте осуществления, Z представляет собой водород.

Группа R^1

В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, циано, C_{1-4} -алкила, такого как метил или изопропил, галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторметил, циано- C_{1-4} -алкила, такого как метилциано, $-OR^5$, такого как метокси или трифторметокси, $-NR^{4A}R^{4B}$, такого как $-NH_2$, $-NH$ -метил, $-NH$ -изопропил, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, такого как $-COCH_3$, $-C(O)OR^5$ и -

$\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$. В одном варианте осуществления, R^1 необязательно замещен с помощью фенила, пиридила, пиррола, фурана, имидазола или тиофена.

В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное с помощью 3-7 членной циклоалкильной группы, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, предпочтительно, циклопропил.

R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила, такого как метил, этил или изопропил, или галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторметил, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7 членную циклическую аминогруппу, такую как азиридин, азетидин, оксетан, пирролидин, пиперидин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин, морфолин или терагидрофуран, необязательно замещенный с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, такого как метил или изопропил, галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторометил, C_{1-4} -алкокси, такого как метокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, такого как трифторметокси, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила, $-\text{NHгалоген-}\text{C}_{1-4}$ -алкила.

Группа X

В одном варианте осуществления, X выбирают из $-\text{N}=\text{}$ или $-\text{C}(\text{R}^2)=$.

Группа R^2

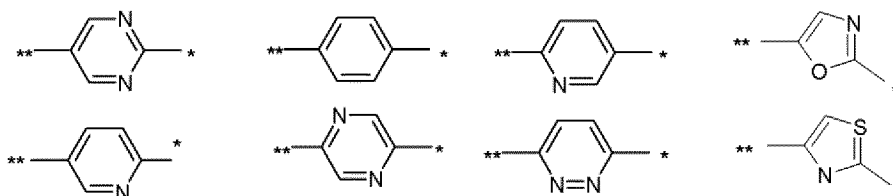
В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой водород, галоген, такой как фтор или хлор, циано, C_{1-4} -алкил, такой как метил или этил или изопропил, галоген- C_{1-4} -алкил, такой как трифторметил. В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой водород.

Группа W

В одном варианте осуществления, W представляет собой фенильное кольцо. В альтернативном варианте осуществления, W представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из пиридина, пиридазина, пиазина или пиримидина. В альтернативном варианте осуществления W представляет собой 5-членное кольцо, выбранное из оксазола, тиазола или имидазола. В одном варианте осуществления, W представляет собой имидазолил, и имидазолильное кольцо присоединено к пирролопиридиновому ядру (то есть к остальной части молекулы) через углеродный атом имидазолильного кольца. В одном варианте осуществления, W представляет собой пиазольное кольцо.

Любое из упомянутых выше колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, определенных в пункте 1 формулы изобретения. В одном варианте осуществления, W замещено с помощью одной или более групп, выбранных из фтора, хлора, циано, метила или трифторметила.

В одном варианте осуществления, W представляет собой двухвалентную группу, выбранную из любого одного из следующих колец, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, определенных применительно к формуле (I).



где химическая связь, помеченная **, непосредственно присоединена к остальной части молекулы, и атом, помеченный *, непосредственно соединен с V.

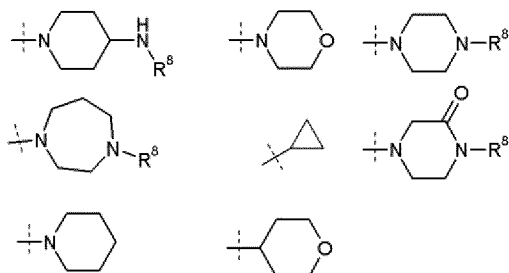
Группа V

В одном варианте осуществления, V выбирают из химической связи, -O-, -N(R⁶)-, такой как -NH- или -N(CH₃)-, -(C=O)-, -CONR⁶-, такой как, -CONH- или -CON(CH₃)-, -NR⁶C(O)-, такой как -NHC(O)- или -N(CH₃)C(O)-, или -C₁₋₄-алкилен-, где C₁₋₄-алкиленовая группа необязательно замещена с помощью галогена, такого как фтор или хлор, и где любой из углеродных атомов в C₁₋₄-алкиленовой группе может быть заменен на -O- или -N(R⁶)-, такую как -CH₂O-, в любом направлении, или -CH₂-NH-; -CH₂-N(CH₃)- в любом направлении.

Группа R³

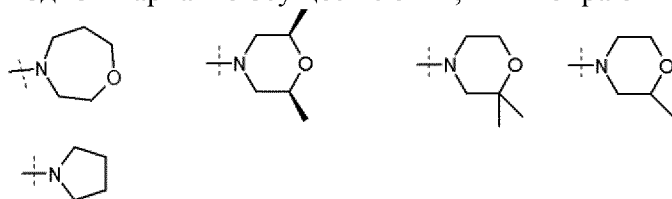
В одном варианте осуществления, R³ представляет собой водород. В альтернативном варианте осуществления, R³ представляет собой необязательно замещенное 3-7 членное гетероциклическое кольцо, такое как азиридин, азетидин, оксетан, пирролидин, пиперидин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин, морфолин или тетрагидрофуран. В одном варианте осуществления, R³ представляет собой необязательно замещенное 3-7 членное циклоалкильное кольцо, такое как циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В альтернативном варианте осуществления, R³ представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, такое как имидазол, фенил, пиридин, тиофен. Необязательные заместители определены в формуле (I). В одном варианте осуществления, любое одно из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, оксо, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, такого как метил, этил, пропил, третбутил или изопропил, галоген-C₁₋₄-алкила, такого как трифторметил, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, такого как метокси или трифторметокси, -NR^{4A}R^{4B}, такого как -NH₂, NHметил или морфолин, или пиперидин, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵.

В одном варианте осуществления, R³ выбирают из следующих кольцевых систем:



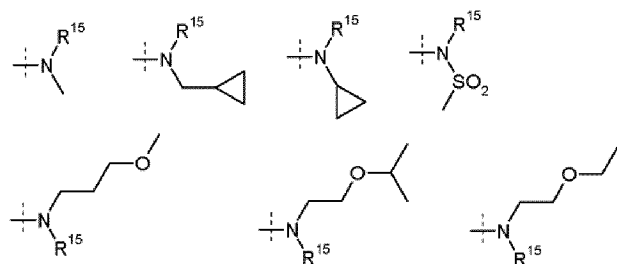
где R^8 выбирают из водорода, CH_3 , $-CONH_2$, $-NHCONH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-COCH_3$.

В одном варианте осуществления, R^3 выбирают из следующих кольцевых систем:



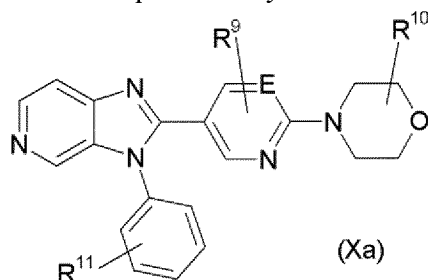
В одном варианте осуществления, R^3 выбирают из водорода, $-C_{1-4}$ -алкила, такого как метил, этил, пропил и изопропил, и $-C_{1-4}$ -алкил- C_{1-4} -алкокси, такого как $-(CH_2)_2OCH_3$.

В одном варианте осуществления, группу $-VR^3$ выбирают из:



где R^{15} представляет собой водород или метил.

В одном варианте осуществления, изобретение включает соединение формулы (Xa)

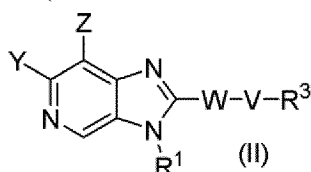


где E представляет собой $-C=$ или $-N=$,

R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой один или более заместителей, выбранных из водорода, галогена, циано, оксо, C_{1-4} -алкила, такого как метил, $-OC_{1-4}$ -алкила, такого как OCH_3 , и галоген- C_{1-4} -алкила; и

R^{11} представляет собой один или более заместителей, выбранных из водорода, галогена, такого как фтор и/или хлор, циано, циклопропила, C_{1-4} -алкила, такого как метил, и галоген- C_{1-4} -алкила.

В третьем аспекте изобретения, ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (II)



где

Y выбирают из водорода, гидроксила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -алкила, $-\text{NH}$ -галоген- C_{1-4} -алкила или $-\text{C}_{1-4}$ -алкокси;

Z выбирают из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила или $-\text{NH}$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-\text{OR}^5$, $\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$; где

R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7 членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила, $-\text{NH}$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^{7A} и R^{7B} представляют собой независимо водород, C_{1-4} -алкил или галоген- C_{1-4} -алкил; и где

группу $-\text{WVR}^3$ выбирают из любой одной из групп (i) - (iv):

(i) W представляет собой [6,5], [5,6] или [6,6] гетероарильную кольцевую систему, включающую фенильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с 5 или 6-членным гетероарильным или гетероциклическим кольцом, при этом конденсированная кольцевая система необязательно замещена в любом из двух или в обоих кольцах с помощью одной или более групп, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, и

V представляет собой непосредственную химическую связь, и

R^3 представляет собой водород;

(ii) W представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одной или более групп, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, и

V представляет собой $-\text{NR}^6-$, и

R^3 представляет собой C_{1-6} -алкильную группу, замещенную с помощью с помощью одного или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, оксо и $\text{NR}^{7A}\text{R}^{7B}$;

(iii) W представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵,

V представляет собой непосредственную химическую связь, и

R³ представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵;

(iv) W представляет собой непосредственную химическую связь, V представляет собой группу, выбранную из $^{**}-(C=O)-(CH_2)_n-$, $^{**}-CONR^6-(CH_2)_n-$, $^{**}-NR^6C(O)-(CH_2)_n-$, $^{**}-NR^6C(O)O-(CH_2)_n-$, где химическая связь, помеченная ** , присоединена к остальной части молекулы, или -C₁₋₄-алкилен-, где любая одна из -(CH₂)- групп, в том числе C₁₋₄-алкиленовая группа, необязательно замещена с помощью галогена, и где любой из углеродных атомов в C₁₋₄-алкиленовой группе может быть заменен на -O- или -N(R⁶)-, и

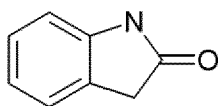
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4

R³ выбирают из

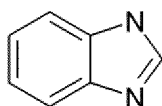
C₁₋₆-алкильной группы, необязательно замещенной с помощью одного или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, оксо, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси и NR^{7A}R^{7B}; или

3-7 членного гетероциклического или циклоалкильного кольца, фенильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, любое из которых необязательно замещено с помощью группы, выбранной из галогена, оксо, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵.

В характерном признаке третьего аспекта изобретения, W может представлять собой [6,5] гетероарильную кольцевую систему, образованную путем конденсирования вместе фенила и пирролидинила или имидазолила, и где каждое из колец необязательно замещено, как описано выше для третьего аспекта изобретения, где, предпочтительно, чтобы W имел формулу A1 или A2:



(A1)



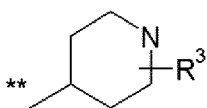
(A2)

где W необязательно замещен на любом кольце, как описано выше для третьего аспекта изобретения, и где W непосредственно соединен с остальной частью молекулы через углеродный атом на фенильном кольце;

(ii) $-WVR^3$ определен в группе (ii), и R^3 может представлять собой C_{1-6} -алкил, замещенный с помощью одной или более групп, выбранных из фтора, хлора, гидроксила и C_{1-4} алкила;

(iii) $-WVR^3$ определен в группе (ii), и R^3 может представлять собой $-CH_2C(CH_3)_2OH$;

(iv) $-WVR^3$ определен в группе (iii), и W может представлять собой кольцо, выбранное из пиперидина, морфолина, пирролидина и пиперазина, любой из которых может быть необязательно замещен, как описано выше для третьего аспекта изобретения, где, предпочтительно, чтобы $-WVR^3$ представлял собой



где химическая связь, помеченная **, непосредственно соединена с остальной частью молекулы; или

(v) $-WVR^3$ определен в группе (iv), где V выбирают из любого одного из $-CONR^6$ -, $-CONR^6-(CH_2)-$, $NR^6C(O)-$, $-NR^6C(O)-(CH_2)-$, $-NR^6C(O)O-$, $-NR^6C(O)O-(CH_2)-$, $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ и $-(CH_2)_3-$, и/или где R^3 представляет собой группу, выбранную из фенила, имидазолила, тетрагидропиранила, пиперидинила и пиперазинила, и одно из этих колец необязательно замещено в соответствии с третьим аспектом изобретения.

В еще одном характерном признаке третьего аспекта изобретения,

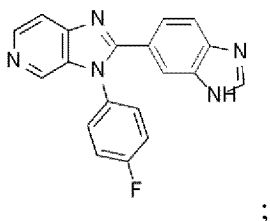
(A) Y представляет собой водород;

(B) Z представляет собой водород; и/или

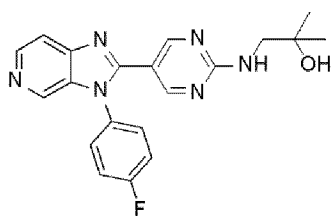
(C) R^6 представляет собой водород.

Конкретные примеры ингибиторов VAP-1 по третьему аспекту изобретения включают соединения, раскрытые в патентном документе WO2016/042332, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него. Эти ингибиторы VAP-1 включают

Пример 155-5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1Н-1,3-бензодиазол

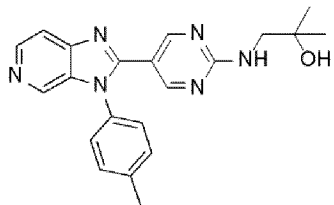


Пример 156-1-({5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол



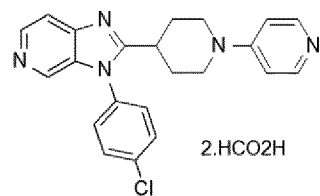
;

Пример 157-2-Метил-1-({5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ол



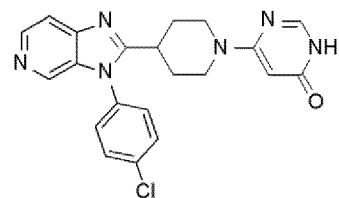
;

Пример 158-4-{4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил} пиридин; бис(муравьиная кислота)

2.HCO₂H

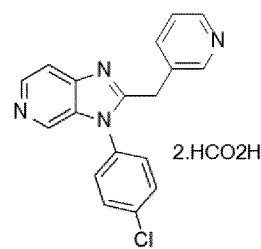
;

Пример 159-6-{4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиперидин-1-ил}-3,4-дигидропиримидин-4-он



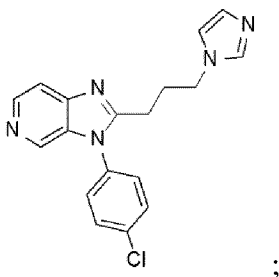
;

Пример 160-3-{[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]метил}пиридин

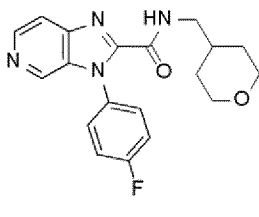
2.HCO₂H

;

Пример 161-1-{3-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пропил}-1Н-имидазол



Пример 162-3-(4-Фторфенил)-N-(оксан-4-илметил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид

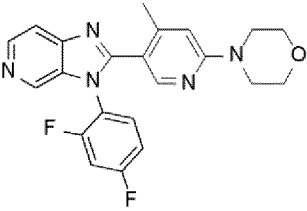
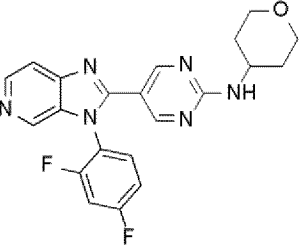
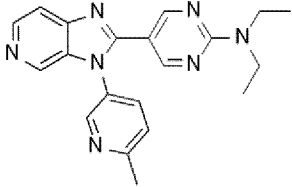
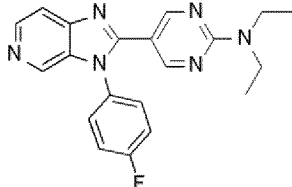


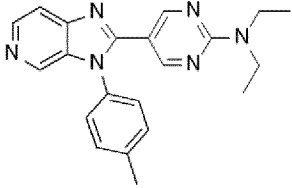
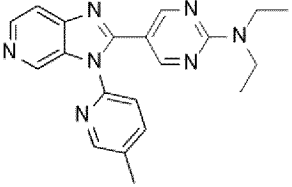
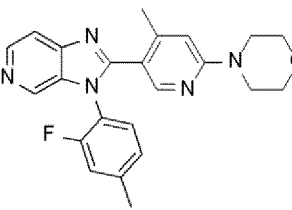
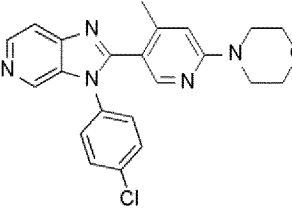
или их фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

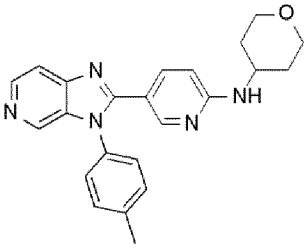
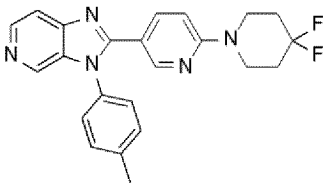
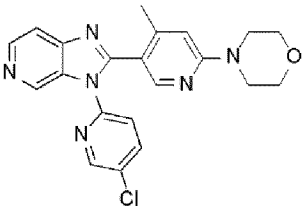
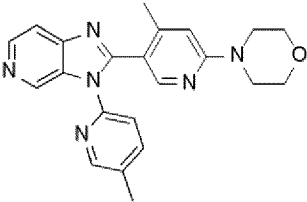
В патентном документе WO2016/042332 раскрыты методы получения упомянутых выше соединений.

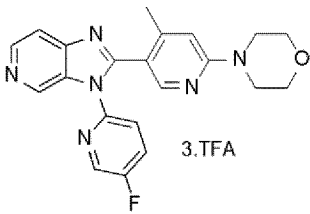
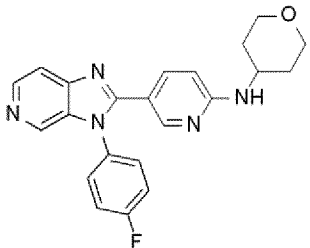
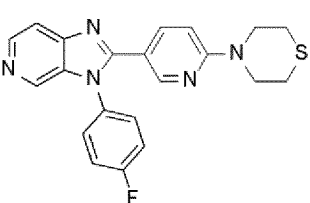
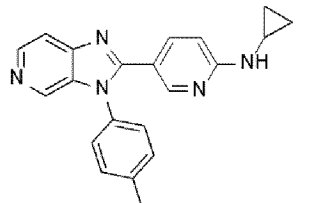
Дополнительные конкретные примеры ингибиторов VAP-1 по третьему аспекту изобретения включают соединения, раскрытые в патентном документе WO2016/042331, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него. Эти ингибиторы VAP-1 включают

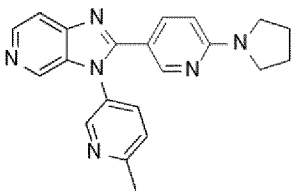
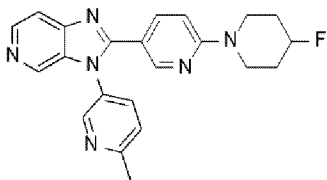
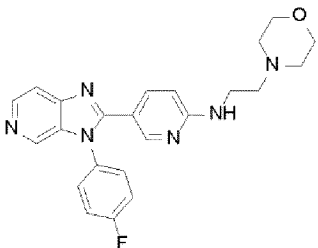
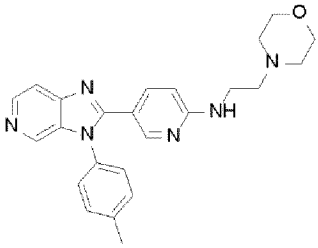
Пример	Структура	Название	Используемые промежуточное соединение (промежуточные соединения), форма, выход, LCMS. HPLC
163		4-{5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-морфолин	Розовое твердое вещество Выход 25,0 мг, 4,17% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₁₇ FN ₆ O: 377,1526, обнаружено 377,1524. HPLC: Rt: 4,13 мин, 98,4% чистота,

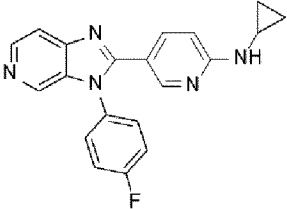
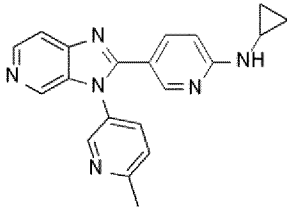
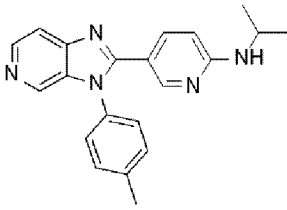
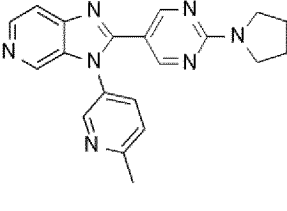
164		4-{5-[3-(2,4-дифторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин	Желтое твердое вещество Выход 17,0 мг, 2,64% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₅ O: 408,1636, обнаружено 408,1635, HPLC: Rt 4,25 мин, 99,4% чистота
165		5-[3-(2,4-дифторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 44,2 мг, 9,58% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₁₈ F ₂ N ₆ O: 409,1588, обнаружено 409,1587. UPLC: Rt 1,99 мин, 99,2% чистота
166		N, N-диэтил-5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3H-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 42,0 мг, 9,36% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₂₁ N ₇ : 360,1937, обнаружено 360,1935. UPLC: Rt 2,12 мин, 98,7% чистота
167		N, N-диэтил-5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-амин	Оранжевое твердое вещество Выход 35,1 мг, 7,87% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₁₉ FN ₆ : 363,1733, обнаружено 363,1737. UPLC: Rt 2,38 мин, 98,7% чистота

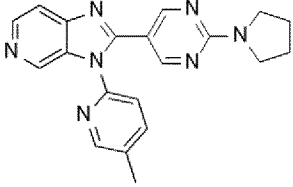
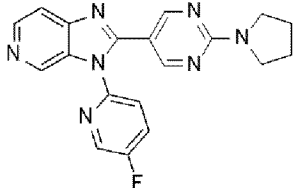
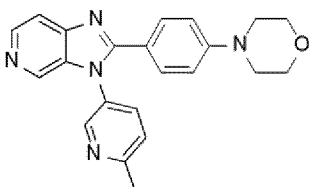
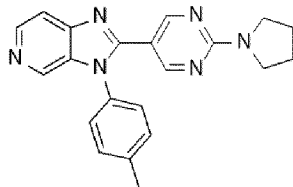
168		N, N-диэтил-5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиримидин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 27,0 мг, 6,00% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₂₂ N ₆ : 359,1984, обнаружено 359,1973. UPLC: Rt 2,52 мин, 99,3% чистота
169		N, N-диэтил-5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3H-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 34,2 мг, 7,62% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₂₁ N ₇ : 360,1937, обнаружено 360,1938. UPLC: Rt 2,31 мин, 99,7% чистота
170		4-{5-[3-(2-фтор-4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин	Желтое твердое вещество Выход 22,0 мг, 9,1% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ O: 404,1887, обнаружено 404,1888. HPLC: Rt 4,45 мин, 99,3% чистота,
171		4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 7,20 мг, 1,30% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O: 406,1435, обнаружено 406,1433. UPLC: Rt 1,99 мин, 100% чистота

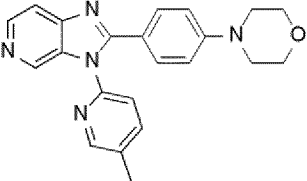
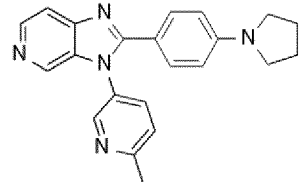
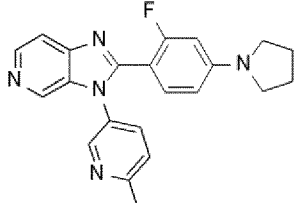
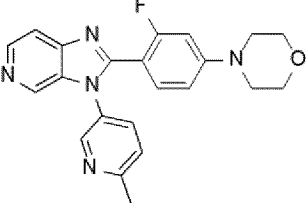
172		5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиридин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 25,1 мг, 14,0% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O: 386,1981, обнаружено 386,1979. UPLC: Rt 1,83 мин, 98,8% чистота
173		2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин	Белое твердое вещество Выход 47,0 мг, 24,9% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ : 406,1843, обнаружено 406,1842. UPLC: Rt 2,44 мин, 98,6% чистота
174		4-{5-[3-(5-хлорпиридин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 80,0 мг, 12,2% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ O: 407,1387, обнаружено 407,1385. UPLC: Rt: 1,90 мин, 100% чистота,
175		4-{4-метил-5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3H-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-морфолин	Белое твердое вещество Выход 124 мг, 19,9% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O: 387,1933, обнаружено 387,1938. UPLC: Rt: 1,82 мин, 99,0% чистота

176		4-{5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин; трис(трифтор-уксусная кислота)	Желтое твердое вещество Выход 18,0 мг, 2,12% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ O: 391,1682, обнаружено 391,1687. UPLC: Rt: 1,78 мин, 97,3% чистота
177		5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)-пиридин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 40,0 мг, 22,3% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O: 390,1730, обнаружено 390,1720. UPLC: Rt: 1,74 мин, 97,7% чистота
178		4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-тиоморфолин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 49,0 мг, 27,2% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₁₈ FN ₅ S: 392,1345, обнаружено 392,1335. UPLC: Rt: 2,22 мин, 99,2% чистота
179		N-циклопропил-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 24,1 мг, 15,2% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₁₉ N ₅ : 342,1718, обнаружено 342,1719. UPLC: Rt: 1,60 мин,

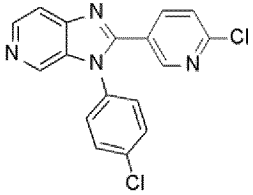
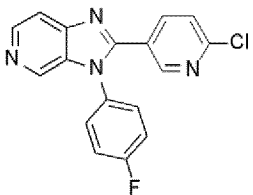
			98,7% чистота
180		5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиридин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 49,2 мг, 29,8% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₂₀ N ₆ : 357,1828, обнаружено 357,1826. UPLC: Rt: 1,61 мин, 99,7% чистота
181		2-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин	Бледно-желтое твердое вещество Выход 64,1 мг, 35,6% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ : 389,1890, обнаружено 389,1886. UPLC: Rt: 1,91 мин, 98,3% чистота
182		5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]пиридин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 56,0 мг, 29,1% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₃ H ₂₃ FN ₆ O: 419,1996, обнаружено 419,1984. UPLC: Rt: 1,64 мин, 98,6% чистота
183		5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]пиридин-2-амин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 35,1 мг, 18,2% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O: 415,2246, обнаружено 415,2245.

			UPLC: Rt: 1,73 мин, 98,2% чистота
184		N-циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-амин	Бледно-желтое твердое вещество Выход 75,5 мг, 35,6% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₁₆ FN ₅ : 346,1468, обнаружено 346,1470. UPLC: Rt: 1,75 мин, 97,7% чистота
185		N-циклопропил-5-[3-(6-метил-пиридин-3-ил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин-2-амин	Белое твердое вещество Выход 10,1 мг, 7,95% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₁₈ N ₆ : 343,1671, обнаружено 343,1675. UPLC: Rt: 1,54 мин, 98,9% чистота
186		5-[3-(4-метилфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-N-(пропан-2-ил)-пиридин-2-амин	Бледно-желтое твердое вещество Выход 28,0 мг, 13,1% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₂₁ N ₅ : 344,1875, обнаружено 344,1876. UPLC: Rt: 1,91 мин, 100% чистота
187		5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3H-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин	Белое твердое вещество Выход 127 мг, 28,5% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₁₉ N ₇ : 358,1780, обнаружено 358,1779. UPLC: Rt 1,99 мин, 99,2% чистота

188		5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин	Белое твердое вещество Выход 48,2 мг, 13,5% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₀ H ₁₉ N ₇ : 358,1780, обнаружено 358,1772. UPLC: Rt: 2,12 мин, 99,2% чистота
189		5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)-пиримидин	Белое твердое вещество Выход 17,1 мг, 4,83% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₁₉ H ₁₆ FN ₇ : 362,1529, обнаружено 362,1530. UPLC: Rt: 2,12 мин, 98,8% чистота
190		4-{4-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}морфолин	Белое твердое вещество Выход 32,1 мг, 8,65% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O: 372,1824, обнаружено 372,1812. UPLC: Rt: 1,95 мин, 99,1% чистота
191		5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)-пиримидин	Белое твердое вещество Выход 96,5 мг, 27,0% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₁ H ₂₀ N ₆ : 357,1828, обнаружено 357,1828. UPLC: Rt: 2,32 мин, 99,4% чистота

192		4-{4-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}морфолин	Белое твердое вещество Выход 36,0 мг, 12,9% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O: 372,1824, обнаружено 372,1818. UPLC: Rt: 2,13 мин, 100% чистота
193		2-Метил-5-{2-[4-(пирролидин-1-ил)-фенил]-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-3-ил}пиридин	Бежевое твердое вещество Выход 18,1 мг, 9,30% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₁ N ₅ : 356,1875, обнаружено 356,1877. UPLC: Rt 2,30 мин, 98,7% чистота
194		5-{2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-ил)-фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}-2-метилпиридин	Желтая смола Выход 7,10 мг, 4,86% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ : 374,1781, обнаружено 374,1790. UPLC: Rt: 2,30 мин, 98,1% чистота
195		4-{3-фтор-4-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}морфолин	Белое твердое вещество Выход 48,4 мг, 31,8% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O: 390,1730, обнаружено 390,1725. UPLC: Rt: 1,98 мин, 99,1% чистота

196		5-{2-[3-фтор-4-(пирролидин-1-ил)-фенил]-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-3-ил}-2-метилпиридин	Желтое твердое вещество Выход 11,0 мг, 5,64% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ : 374,1781, обнаружено 374,1782. UPLC: Rt: 2,38 мин, 99,1% чистота
197		N-{4-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}оксан-4-амин	Белое твердое вещество Выход 55,2 мг, 26,2% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O: 386,1981, обнаружено 386,1987. UPLC: Rt: 1,97 мин, 99,0% чистота
198		5-метил-2-{2-[4-(пирролидин-1-ил)-фенил]-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-3-ил}пиридин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 50,2 мг, 41,3% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₂ H ₂₁ N ₅ : 356,1875, обнаружено 356,1879. UPLC: Rt: 2,48 мин, 98,7% чистота
199		5-{2-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}-2-метилпиридин	Белое твердое вещество Выход 21,0 мг, 15,8% HRMS (ES+) рассчитано для [M+H] C ₂₃ H ₂₂ FN ₅ : 388,1937, обнаружено 388,1941. UPLC: Rt: 2,19 мин, 100% чистота

200		2-хлор-5-[3-(4-хлорфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин	Белое твердое вещество Выход 55,6 мг, 36,0% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ : 341,0361, обнаружено 341,0352. HPLC: Rt 5,13 мин, 99,9% чистота
201		2-хлор-5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-пиридин	Желтовато-белое твердое вещество Выход 39,0 мг, 7,48% HRMS (ES ⁺) рассчитано для [M+H] C ₁₇ H ₁₀ ClFN ₄ : 325,0656, обнаружено 325,0642. HPLC: Rt: 4,76 мин, 99,5%.

или их фармацевтически приемлемая соль или N-оксид.

В патентном документе WO2016/042331 раскрыты методы получения упомянутых выше соединений.

Группа Y

В одном варианте осуществления, Y представляет собой водород, гидроксил, -NH₂, -NH-C₁₋₄-алкил, такой как -NH-метил, -NH-этил или -NH-изопропил, -NH-галоген-C₁₋₄-алкил, такой как -NHтрифторметил, или -C₁₋₄-алкокси, такой как метокси. В одном варианте осуществления, Y представляет собой водород.

Группа Z

В одном варианте осуществления, Z представляет собой водород, галоген, такой как фтор или хлор, гидроксил, циано, C₁₋₄-алкил, такой как метил или изопропил, галоген-C₁₋₄-алкил, такой как трифторометил, C₁₋₄-алкокси, такой как метокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, такой как трифторметокси, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NH₂, -NHC₁₋₄-алкил, такой как -NH-метил, -NH-этил или -NH-изопропил, или -NHгалоген-C₁₋₄-алкил. В одном варианте осуществления, Z представляет собой водород.

Группа R¹

В одном варианте осуществления, R¹ представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, циано, C₁₋₄-алкила, такого как метил или изопропил, галоген-C₁₋₄-алкила, такого как трифторметил, циано-C₁₋₄-алкила, такого как метилциано, -OR⁵, такого как метокси или трифторметокси, -NR^{4A}R^{4B}, такого как -NH₂, -NHметил, -NHизопропил, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, такого как -COCH₃, -C(O)OR⁵ и -

$\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$. В одном варианте осуществления, R^1 необязательно замещен с помощью фенила, пиридила, пиррола, фурана, имидазола или тиофена. В одном варианте осуществления, R^1 необязательно замещен с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена и C_{1-4} -алкила, предпочтительно, чтобы галоген представлял собой фтор или хлор, а C_{1-4} -алкильная группа представляла собой метил.

В одном варианте осуществления, R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, замещенное с помощью 3-7 членной циклоалкильной группы, такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, предпочтительно, циклопропил.

R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила, такого как метил, этил или изопропил, или галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторметил, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7 членную циклическую аминогруппу, такую как азиридин, азетидин, оксетан, пирролидин, пиперидин, пиперазин, гомопиперидин, гомопиперазин, морфолин или терагидрофуран, необязательно замещенный с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, такого как метил или изопропил, галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторометил, C_{1-4} -алкокси, такого как метокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, такого как трифторметокси, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила, $-\text{NHгалоген-}\text{C}_{1-4}$ -алкила;

R^{7A} и R^{7B} представляют собой независимо водород, C_{1-4} -алкил, такой как метил или изопропил, или галоген- C_{1-4} -алкил, такой как трифторметил.

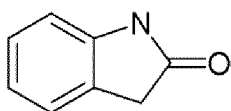
Группу $-\text{WVR}^3$ выбирают из любого одного из вариантов осуществления (i) - (iv), называемых первым, вторым, третьим и четвертым вариантами осуществления, соответственно:

(i) В первом варианте осуществления, W представляет собой [6,5], [5,6] или [6,6] гетероарильную кольцевую систему, включающую фенильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо, такое как пиридинил, пиридазинил, пиразинил или пиримидинил, конденсированное с 5 или 6-членным гетероарилом, таким как пиридинил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил или тиазолил, или гетероциклическое кольцо, такое как пирролидинил, при этом конденсированная кольцевая система необязательно замещена на одном из двух или на обоих кольцах с помощью одной или более групп, выбранных из галогена, такого как хлор и фтор, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, такого как метил, этил и изопропил, галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторметил, циано- C_{1-4} -алкила, такого как цианометил, $-\text{OR}^5$, такого как метокси, $-\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, такого как $-\text{NH}_2$, NHMe или $-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, и V представляет собой непосредственную химическую связь, и R^3 представляет собой водород.

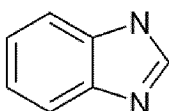
В одном варианте осуществления, W представляет собой [6,5] гетероарильную кольцевую систему, где 6-членное кольцо представляет собой фенил, и 5-членное кольцо

представляет собой пирролидинил или имидазолил, и где [6,5] кольцевая система соединена с остальной частью молекулы (то есть, с имидазопиридиновым ядром, несущим Y, Z и R¹) через фенильное кольцо, и где любое из колец необязательно замещено, как описано в пункте 1 формулы изобретения. Предпочтительными необязательными заместителями на W кольцевой системе являются галоген, оксо и C₁₋₄-алкил.

В одном варианте осуществления, группа -WVR³ представляет собой A1 или A2, где группа -WVR³ соединена с остальной частью молекулы через углеродный атом фенильного кольца.



(A1)



(A2)

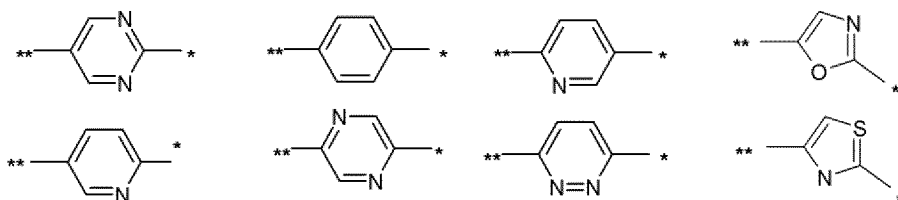
(ii) Во втором варианте осуществления, W представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, такое как пиридинил, пиридазинил, пиазинил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил или тиазолил, любое из колец необязательно замещено с помощью одной или более групп, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, оксо, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, такого как метил, этил и изопропил, галоген-C₁₋₄-алкила, такого как трифторметил, циано-C₁₋₄-алкила, такого как цианометил, -OR⁵, такого как метокси, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵, и

V представляет собой -NR⁶-, такую как -NH- или -N(CH₃)-, и

R³ представляет собой C₁₋₆-алкильную группу, такую как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил или третбутил, замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, оксо и NR^{7A}R^{7B}, такой как -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂. Предпочтительно, чтобы R³ была замещена с помощью одного или более заместителей, выбранных из гидроксила, фтора, хлора и циано.

В одном варианте осуществления, W представляет собой фенил или 6 членное гетероарильное кольцо, замещенное в 1,4 (то есть, пара) положении - другими словами, таким образом, чтобы атом, с которым группа -VR³ соединена, был разделен двумя кольцевыми атомами от атома, к которому присоединена остальная часть молекулы. В одном варианте осуществления, W представляет собой кольцо, выбранное из фенила, пиридинила или пиримидинила. В одном варианте осуществления, V представляет собой -NH- или -N(CH₃)-. В одном варианте осуществления, R³ представляет собой -(CH₂)C(CH₃)₂OH.

В одном варианте осуществления, W представляет собой двухвалентную группу, выбранную из любого одного из следующих колец, любое из которых необязательно замещено, как описано в пункте 1 формулы изобретения



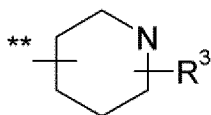
где химическая связь, помеченная **, непосредственно присоединена с остальной частью молекулы, и атом, помеченный *, непосредственно соединен с V.

(iii) В третьем варианте осуществления, W представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, такое как пиперидинил, морфолинил или пирролидинил, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, такого как метил, этил и изопропил, галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторметил, циано- C_{1-4} -алкила, такого как цианометил, $-OR^5$, такого как метокси, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$,

V представляет собой непосредственную химическую связь, и

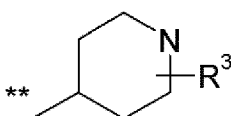
R^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, такое как пиридинил, пиридазинил, пиазинил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил или тиазолил, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, такого как фтор или хлор, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, такого как метил, этил и изопропил, галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторметил, циано- C_{1-4} -алкила, такого как цианометил, $-OR^5$, такого как метокси, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$. В одном варианте осуществления, W представляет собой 6 членное гетероарильное кольцо, замещенное в 1,4 положении - другими словами, таким образом, чтобы атом, с которым группа $-R^3$ соединена, был разделен двумя кольцевыми атомами от атома, к которому присоединена остальная часть молекулы. В одном варианте осуществления, W представляет собой пиперидиновое кольцо.

В одном варианте осуществления, группа $-WVR^3$ представляет собой:

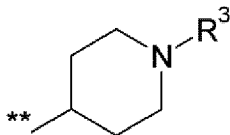


где химическая связь, помеченная **, непосредственно присоединена к остальной части молекулы.

В одном варианте осуществления, группа $-WVR^3$ представляет собой:



В одном варианте осуществления, группа $-WVR^3$ представляет собой:



В одном варианте осуществления, R^3 выбирают из фенила, пиридила и пиримидинила, любой из которых необязательно замещен с помощью одной или более групп, выбранных из фтора, хлора, оксо и C_{1-4} -алкила. В одном варианте осуществления, R^3 выбирают из фенила, пиридила и пиримидинила, любой из которых необязательно замещен с помощью оксо.

(iv) В четвертом варианте осуществления, W представляет собой непосредственную химическую связь, V представляет собой группу, выбранную из $^{**}-(C=O)-(CH_2)_n-$, такой как $-C(O)-$, $-C(O)CH_2-$ или $-C(O)(CH_2)_2-$, $^{**}-CONR^6-(CH_2)_n-$, такой как $-C(O)NR^6-$, $-C(O)NR^6CH_2-$ или $-C(O)NR^6(CH_2)_2-$, $^{**}-NR^6C(O)(CH_2)_n-$, такой как $-NR^6C(O)-$, $-NR^6C(O)CH_2-$ или $-NR^6C(O)(CH_2)_2-$, или $^{**}-NR^6C(O)O-(CH_2)_n-$, такой как $-NR^6C(O)O-$, $-NR^6C(O)OCH_2-$ или $-NR^6C(O)O(CH_2)_2-$, где химическая связь, помеченная ** , соединена с остальной частью молекулы, или C_{1-4} алкиленовой группы (то есть, $-(CH_2)_{1-4}-$), такой как $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ или $-(CH_2)_4-$, где один или более из атомов водорода на любой одной из упомянутых выше $-(CH_2)-$ групп необязательно заменен на галоген, такой как фтор, и где любой из углеродных атомов в C_{1-4} алкиленовой группе может быть заменен на $-O-$ или $-N(R^6)-$, и

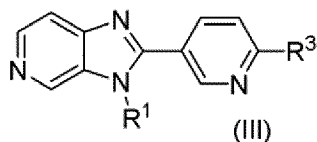
n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4

R^3 выбирают из C_{1-6} -алкильной группы, необязательно замещенной с помощью одного или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, оксо, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси и $NR^{7A}R^{7B}$; или 3-7 членного гетероциклического или циклоалкильного кольца, такого как пиперидинил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидропиранил, циклогексил, цикlopентил, или циклопропил, фенильного кольца или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, такого как пиридил, пиридазинил, пиазинил, пиримидинил, имидазолил, оксазолил или тиазолил, любое из которых необязательно замещено с помощью группы, выбранной из галогена, такого как фтор или хлор, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, такого как метил, этил и изопропил, галоген- C_{1-4} -алкила, такого как трифторметил, циано- C_{1-4} -алкила, такого как цианометил, $-OR^5$, такого как метокси, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$.

В одном варианте осуществления, V представляет собой C_{1-4} алкиленовую группу, необязательно замещенную с помощью одного или более атомов фтора, и R^3 представляет собой фенил, пиридил или имидазолил, любой из которых необязательно замещен, как описано в пункте 1 формулы изобретения.

В одном варианте осуществления, V представляет собой $-(C=O)-(CH_2)_n-$ или $-CONR^6-(CH_2)_n-$, и R^3 представляет собой 3-7 членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное, как описано в пункте 1 формулы изобретения. В одном варианте осуществления, R^3 представляет собой тетрагидропиран.

В четвертом аспекте изобретения, ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид



где

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, 3-7 членное циклоалкильное кольцо, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ и $-NR^6S(O)_2R^5$; где

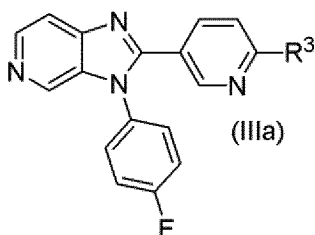
R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкила, $-NH$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^3 представляет собой 3-7 членное гетероциклическое кольцо, 3-7 членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом любое одно из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$.

В характерном признаке четвертого аспекта изобретения, R^1 представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных для четвертого аспекта изобретения.

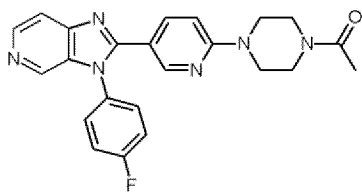
В еще одном характерном признаке четвертого аспекта изобретения, ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид



В еще одном характерном признаке четвертого аспекта изобретения, R^3 представляет собой 3-7 членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных для четвертого аспекта изобретения. Например, R^3 может представлять собой пиперазиновое или морфолиновое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных для четвертого аспекта изобретения. Пиперазиновое или морфолиновое кольцо R^3 может быть объединено с остальной частью молекулы через атом азота этого пиперазинового или морфолинового кольца. Когда R^3 представляет собой пиперазиновое кольцо, оно может быть замещено с помощью, по меньшей мере, одного заместителя, определенного для четвертого аспекта изобретения, на атоме азота в этом пиперазиновом кольце.

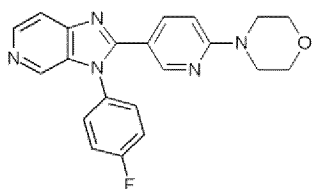
Конкретные примеры ингибиторов VAP-1 по четвертому аспекту изобретения включают соединения, раскрытые в патентном документе WO2014/140592, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него. Эти ингибиторы VAP-1 включают

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



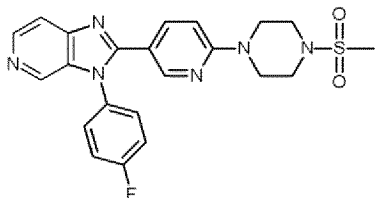
;

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



и

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



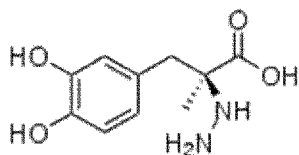
.

Методы получения упомянутых выше соединений описаны в патентном документе WO2014/140592.

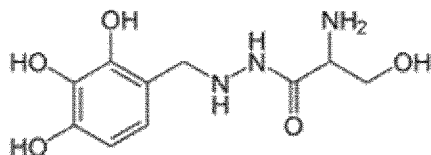
В пятом аспекте изобретения, ингибитор VAP-1 выбирают из группы, состоящей из (S)-карбидопы, бенсеразида, LJP1207, LJP1586, мофегилина, ВТТ1023, RTU-1096,

PXS4728 и ASP8232 или их гидрата или фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, чтобы ингибитор VAP-1 представлял собой (S)-карбидопу.

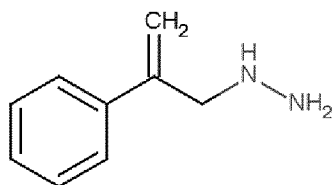
(S)-Карбидопа имеет формулу



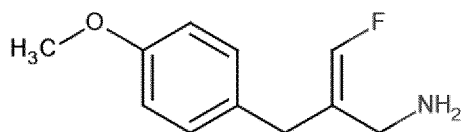
Бенсеразид имеет формулу



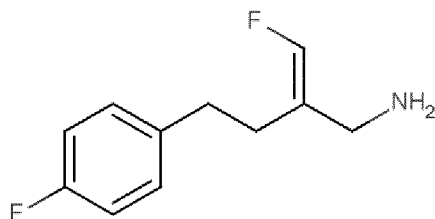
LJP1207 имеет формулу



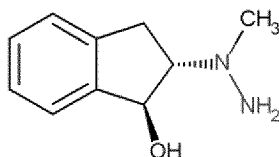
LJP1586 имеет формулу



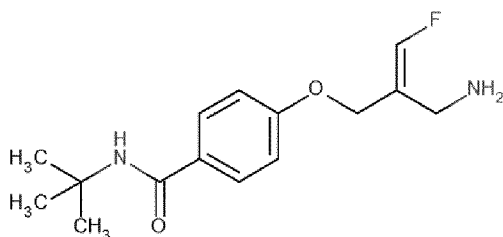
Мофегилин имеет формулу



ВТТ1023 имеет формулу



PXS4728 имеет формулу



Кроме того известно, что периферические ингибиторы декарбоксилазы бенсеразид и (S)-карбидопа, часто вводимые в комбинации с L-допой при лечении болезни Паркинсона, являются очень хорошими ингибиторами VAP-1. Для применения в настоящем изобретении предпочтительным является рацемический бенсеразид. В одном варианте осуществления, бенсеразид для применения в настоящем изобретении представляет собой (R)-энантиомер или (S)-энантиомер.

Карбидопа существует в форме (R)- и (S)-энантиомеров. Карбидопа обычно производится в промышленности в виде смеси (R)- и (S)-энантиомеров. Упоминание в настоящем изобретении "(S)-карбидопы" включает любую композицию или смесь, включающую (S)-карбидопу, в том числе, например, практически чистую (S)-карбидопу или смеси (S)- и (R)-карбидопы, такие как рацемические смеси. В одном варианте осуществления, используемый в настоящем изобретении термин "(S)-карбидопа" обозначает практически чистую (S)-карбидопу.

Ингибиторы VAP-1 для предотвращения и/или лечения мигрени

Мигрень представляет собой мучительное состояние, которое может негативно влиять на качество жизни человека. Симптомы мигрени включают боль (например, ощущаемую в голове, лице и/или шее), тошноту, рвоту, повышенную чувствительность к свету и звуку, потливость, низкую концентрацию внимания, ощущение жара или озноба, боли в животе, диарею, и ауры. Ауры могут описывать визуальные проблемы (например, видение вспышек света, зигзагообразных узоров или слепых пятен), онемение или покалывание, например, ощущения, похожие на уколы булавками или иглами (оно может начинаться в одной руке и подниматься вверх по конечности субъекта, перед тем как воздействовать на лицо, губы и язык), головокружение или потерю равновесия, затруднение речи и потерю сознания. Некоторые субъекты могут испытывать ауру, сопровождаемую лишь легкой головной болью или вообще без головной боли.

В медицине существует неудовлетворенная потребность в новых или улучшенных методах предотвращения и/или лечения мигрени. Улучшенные методы предотвращения и/или лечения позволяют достигать любого или всех из следующих эффектов: более эффективное облегчение симптомов (в том числе, облегчение боли); более быстрое облегчение симптомов (в том числе, облегчение боли); улучшенное соблюдение пациентом инструкций по приему лекарственного препарата; уменьшение вероятности привыкания к лекарственному препарату; снижение побочных эффектов, связанных с лечением; способность уменьшения воздействия других терапевтических средств, которые оказывают при лечении зависимость от дозы побочные эффекты; или любой другой ощутимый положительный терапевтический эффект.

Заявителями было обнаружено, что соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к VAP-1, проявляют удивительную эффективность при предотвращении и/или лечении мигрени. В изобретении приводятся данные, полученные *in vivo* в хорошо известных экспериментальных моделях мигрени. Эти данные демонстрируют эффективность большого числа ингибиторов VAP-1 при предотвращении

и/или лечении мигрени. Так, например, заявителем достоверно продемонстрирована связь между активностью ингибирования VAP-1 и возможностью применения ингибитора для предотвращения и/или лечения мигрени. Поэтому ожидается, что практически все ингибиторы VAP-1 будут эффективны при предотвращении и/или лечении мигрени. Следующие примеры ингибиторов VAP-1, которые могут применяться для предотвращения и/или лечения мигрени, не являются ограничивающими, и их следует рассматривать только в качестве иллюстраций многообразных областей применения изобретения. Кроме того, неожиданно было обнаружено, что действие ингибитора VAP-1, такого как (S)-карбидопа, на мигрень не зависит от его воздействия (если оно есть) на воспаление.

Кроме того, было обнаружено, что ингибитор VAP-1 LJP1207 проявляет неожиданную эффективность при предотвращении и/или лечении мигрени.

Кроме того, было обнаружено, что ингибитор VAP-1 (S)-карбидопа проявляет неожиданную эффективность при предотвращении и/или лечении мигрени.

Кроме того, было обнаружено, что ингибитор VAP-1 1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-пиперазин-1-ил)этан-1-он (называемый соединением 2) проявляет неожиданную эффективность при предотвращении и/или лечении мигрени.

Кроме того, было обнаружено, что ингибитор VAP-1 1-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазин (называемый соединением 3) проявляет неожиданную эффективность при предотвращении и/или лечении мигрени.

Кроме того, было обнаружено, что ингибитор VAP-1 4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-морфолин (называемый соединением 4) проявляет неожиданную эффективность при предотвращении и/или лечении мигрени.

В настоящем изобретении предлагается применение ингибитора VAP-1 в качестве лекарственного средства или применение для производства лекарственного препарата для предотвращения и/или лечения мигрени.

В настоящем изобретении предлагается способ предотвращения и/или лечения мигрени, который включает введение субъекту, страдающему от мигрени, эффективного количества ингибитора VAP-1.

В настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция для применения для предотвращения и/или лечения мигрени, которая включает ингибитор VAP-1 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

Так как обнаружено, что ингибиторы VAP-1 могут предотвращать и лечить мигрень, то и применение настоящего изобретения позволяет предотвращать мигрень или лечить мигрень.

Ингибитор VAR-1 может иметь структуру любого одного из конкретных примеров соединений, являющихся ингибиторами VAR-1. Предпочтительно, чтобы ингибитор VAR-1 представлял собой соединение, выбранное из

1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-она (соединения 2);

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолина (соединения 4); и

1-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазина (соединения 3)

или его N-оксид, или гидрат, или фармацевтически приемлемую соль.

Типичная доза раскрытых в изобретении соединений для предотвращения и/или лечения мигрени может составлять для человека суммарную суточную дозу от 1 до 2000 мг/сутки, предпочтительно, от 20 до 1000 мг/сутки, более предпочтительно, от 50 до 200 мг/сутки, наиболее предпочтительно, от 50 до 150 мг/сутки. В одном варианте осуществления, соединения вводят три раза в сутки. Например, 1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 2) может быть введено в дозе от 50 до 150 мг/сутки, а 1-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазин (соединение 3) и 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин (соединение 4) могут быть введены в дозе от 10 до 50 мг/сутки.

Соединения могут быть введены в различных лекарственных формах. Так например, они могут быть введены перорально, например, в форме таблетки, капсулы, пастилки, леденца для рассасывания, водной или масляной суспензии, диспергируемого порошка или гранулы. Предпочтительно вводить соединения перорально. Однако, следует иметь в виду, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от целого ряда факторов, включающих возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения лекарственного препарата, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного состояния, подвергаемого лечению.

КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтическая композиция, включающая активный ингредиент или активные ингредиенты в случае комбинированного препарата, может находиться в любой подходящей форме, например, в форме водных или неводных растворов или суспензий, диспергируемых порошков или гранул, трансдермальных или трансмукозальных пластырей, кремов, мазей или эмульсии.

Фармацевтическая композиция может находиться в форме стерильного инъекционного водного или неводного (например, масляного) раствора или суспензии. Стерильный инъекционный препарат может также находиться в стерильном инъекционном растворе или суспензии в нетоксичном приемлемом с точки зрения парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым средам и растворителям, которые могут быть использованы,

относятся вода, фосфатный буферный раствор, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нераздражающее нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных препаратов находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Суспензии могут быть приготовлены известными методами с использованием таких подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств.

Водные суспензии содержат активный ингредиент, или активные ингредиенты в случае комбинированного препарата, в смеси с вспомогательными веществами, подходящими для приготовления водных суспензий. Такими вспомогательными веществами являются суспендирующие средства, например натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие средства, такие как природный фосфатид, например, лецитин, или продукты конденсации оксида алкилена с жирными кислотами, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации оксида этилена с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации оксида этилена с неполными эфирами, образованными из жирных кислот и гексита, такого как полиоксиэтилен, с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиоксиэтилен-сорбитанмоноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат, одно или более окрашивающих веществ, один или более ароматизаторов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Неводные (то есть масляные) суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Эти композиции могут быть подвергнуты консервации путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, применяемые для приготовления водной суспензии путем добавления воды, позволяют получать активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или более консервантами. Специалистам хорошо известны подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства.

Активное лекарственное средство может быть также введено в форме суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных

температурах, но жидким при температуре прямой кишки и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такими материалами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

Для местного введения могут использоваться трансдермальные и трансмукозальные пластыри, кремы, мази, желе, растворы или суспензии. Для сублингвального введения могут использоваться формы быстро растворяющихся таблеток, а также ряд лекарственных форм, описанных выше. Для перорального введения лекарственное средство может быть введено в форме таблеток, капсул или жидкостей.

Композиции удобно приготавливать в лекарственной форме с разовой дозой, например в таблетках и капсулах с замедленным высвобождением, и в липосомах, и они могут быть приготовлены любым известным в фармацевтике способом. Фармацевтические композиции обычно готовят путем смешивания активного вещества или его фармацевтически приемлемой соли с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Примерами вспомогательных веществ являются вода, желатин, гуммиарабик, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, натрия крахмал гликолят, гидрофосфат кальция, стеарат магния, тальк, коллоидный диоксид кремния и другие подобные вспомогательные вещества. Такие композиции могут также включать другие фармакологически активные средства и традиционные добавки, такие как стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, ароматизаторы, буферы и другие подобные добавки. Обычно количество активных соединений составляет 0,1-95 масс.% от массы лекарственного препарата, предпочтительно, от 0,2-20 масс.% в лекарственных препаратах для парентерального введения, и более предпочтительно, 1-50 масс.% в лекарственных препаратах для перорального введения. Кроме того, композиции могут быть приготовлены известными методами, такими как гранулирование, прессование, микрокапсулирование, напыление оболочки и другие подобные методы. Композиции могут быть приготовлены традиционными методами в лекарственной форме, такой как таблетки, капсулы, гранулы, порошки, сиропы, суспензии, суппозитории или инъекции. Жидкие композиции могут быть приготовлены путем растворения или суспендирования активного вещества в воде или других подходящих средах. На таблетки и гранулы может быть нанесен традиционным методом слой оболочки. Для поддержания терапевтически эффективных концентраций в плазме в течение продолжительных периодов времени, соединения по изобретению могут быть приготовлены в форме композиции с медленным высвобождением.

Очевидно, что оптимальная продолжительность действия будет зависеть от таких факторов, как время, которое затрачивается для достижения пиковой концентрации соединения в плазме после введения, и период полувыведения каждого соединения. Предпочтительно, чтобы разница во времени была меньше, чем период полувыведения первого вводимого компонента.

Подходящие фармацевтические композиции и лекарственные формы могут быть приготовлены с использованием традиционных методов, известных специалистам в области фармацевтики и описанных в соответствующих учебниках и монографиях, например, в монографии Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995).

Особенно предпочтительно приготавливать комбинированные препараты по изобретению в лекарственной форме с разовой дозой с точки зрения простоты введения и однородности дозировки. Используемый в изобретении термин "лекарственные формы с разовой дозой" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для индивидуумов, подвергаемых лечению. То есть, композиции приготавливают в лекарственных формах с разовыми дозами, каждая из которых содержит заранее определенное количество "разовой дозы" активного средства, рассчитанное для достижения требуемого терапевтического эффекта, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Характеристики лекарственных форм с разовой дозой по изобретению зависят от уникальных характеристик подлежащего доставке активного средства. Дозы могут быть дополнительно определены с учетом обычной дозы и метода введения ингредиентов. Следует отметить, что, в некоторых случаях, две или более индивидуальных разовых доз в комбинации позволяют достигать терапевтически эффективного количества активного средства, например, две таблетки или капсулы, взятые вместе, позволяют достигать терапевтически эффективной дозы, вследствие чего разовая доза в каждой таблетке или капсуле составляет примерно 50% от терапевтически эффективного количества.

Лекарственные препараты по изобретению для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, суспензии и эмульсии. Водные растворы для инъекций содержат активное средство в водорастворимой форме. Примеры неводных растворителей или сред включают жирные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, низкомолекулярные спирты, такие как пропиленгликоль, синтетические гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленгликоль, липосомы и другие подобные растворители и среды. Парентеральные композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как солюбилизаторы, консерванты, смачивающие средства, эмульгаторы, диспергаторы и стабилизаторы, а водные суспензии могут содержать вещества, повышающие вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит и декстран. Инъецируемые композиции могут быть стерилизованы путем введения стерилизующего средства, фильтрации через задерживающий бактерии фильтр, облучения или нагревания. Они также могут быть приготовлены путем использования стерильной среды для инъекций. Активное средство может также находиться в высушенной, например лиофилизированной, форме, которую можно регидратировать с помощью подходящей среды непосредственно перед инъекционным введением.

Помимо описанных выше композиций, активное средство может быть приготовлено в форме депо-препарата для контролируемого высвобождения активного средства, предпочтительно, пролонгированного высвобождение в течение длительного периода времени. Эти лекарственные формы с пролонгированным высвобождением обычно вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно, или путем внутримышечной инъекции).

Комбинированные лекарственные препараты по изобретению могут быть расфасованы вместе с инструкциями по комбинированному введению компонентов. Инструкции могут быть записаны на подходящем носителе информации или основе. Например, инструкции могут быть напечатаны на такой основе, как бумага или пластик. Инструкции могут быть представлены в виде вкладыша в упаковку, путем наклеивания этикетки на контейнер или его компоненты (то есть, могут быть связаны с упаковкой или дополнительной упаковкой). В других вариантах осуществления, инструкции представлены в виде файла данных электронного хранилища, присутствующего на подходящем читаемым с помощью компьютера носителе данных, например, на диске для CD-ROM, на дискете. Некоторые или все компоненты комбинированного лекарственного препарата могут быть расфасованы в подходящую упаковку для поддержания стерильности.

Методика проведения эксперимента

Использовали следующие условные сокращенные наименования:

Aq	водный
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин
Ee	энантиомерный избыток
ES+	электрораспыление
EtOAc	этилацетат
ч	час(часов)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
LCMS	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
M	молярный
MeOH	метанол
[MH ⁺]	протонированный молекулярный ион
мин	минуты
RP	обращенная фаза
MS	масс-спектрометрия
R _T	время удерживания

Нас.	насыщенный
THF	тетрагидрофуран
TFA	трифторуксусная кислота

Все реагенты представляли собой технические продукты и использовались в поставляемой форме без дополнительной очистки, если не указано иное. Во всех случаях использовали растворители марки "чистые для анализа". Аналитическую LCMS проводили на масс-спектрометре Waters ZQ, соединенном с системой для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1100 HPLC. Аналитическую HPLC проводили на системе Agilent 1100. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получали на Agilent MSD-TOF, соединенном с системой Agilent 1100 HPLC. При проведении анализов, проверяли калибровку с помощью двух масс, и, в случае необходимости, проводилась автоматическая корректировка. Спектры получали электрораспылительной ионизацией в режиме положительных ионов. Диапазон обнаруживаемых масс составлял m/z 100-1100. Использовали профиль обнаружения массовых пиков. Флэш-хроматографию проводили или на системе CombiFlash Companion, оснащенной колонками с силикагелем RediSep, либо на системе Flash Master Personal, оснащенной гигатрубками с силикагелем Strata SI-1. HPLC с обращенной фазой проводили на системе Gilson (насос Gilson 322 с уравнивающим насосом Gilson 321 и автоматическим дозатором Gilson 215), оснащенной колонками Phenomenex Synergi Hydro RP 150×10 мм, YMC ODS-A 100/150×20 мм или Chirobiotic T 250×10 мм. Колоночную хроматографию с обращенной фазой проводили на системе Gilson (насос Gilson 321 и сборник фракций Gilson FC204), снабженную колонками с силикагелем Merck LiChroprep® RP-18 (40-63 мкм). Соединениям давали автоматически химические названия с помощью компьютерной программы ACD 6.0. Все соединения сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи.

HPLC и LCMS аналитические данные получали, применяя описанные ниже системы.

Система А: колонка Phenomenex Synergi Hydro RP (C18, 30 × 4,6 мм, 4 мкм), градиент 5-100% CH₃CN (+ 0,085% TFA) в воде (+ 0,1% TFA), 1,5 мл/мин, при времени градиентного элюирования 1,75 мин, 200 нм, 30°C; или

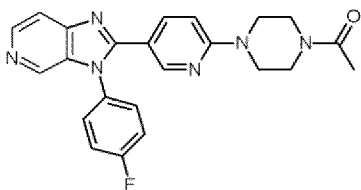
Система В: колонка Phenomenex Synergi Hydro RP (C18, 150×4,6 мм, 4 мкм), градиент 5-100% CH₃CN (+ 0,085% TFA) в воде (+ 0,1% TFA), 1,5 мл/мин, при времени градиентного элюирования 7 мин, 200 нм, 30°C.

Данные хиральной ВЭЖХ получали, применяя описанную ниже систему.

Система С: полярно-ионный режим на хиральной колонке Chirobiotic V (150 × 4,6 мм), 70% MeOH в 10 mM водном буфере формиата аммония, 1,0 мл/мин, в течение 10 минут, 200 нм, 30°C.

Получение 1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-она (соединения 2).

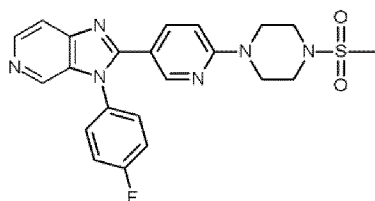
1-(4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-он имеет следующую структуру:



Это соединение получают в Примере 86 патентного документа WO 2014/140592, в котором подробно описан синтез этого соединения.

Получение 1-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазина (соединения 3).

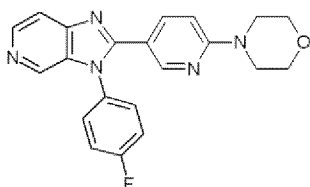
1-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазин имеет следующую структуру:



Это соединение получают в Примере 89 патентного документа WO 2014/140592, в котором подробно описан синтез этого соединения.

Получение 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолина (соединения 4).

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин имеет следующую структуру:



Это соединение получают в Примере 54 патентного документа WO 2014/140592, в котором подробно описан синтез этого соединения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Воздействия соединений на вызванную стрессом аллодинию в экспериментальной модели головной боли, вызванной чрезмерным использованием лекарственных средств (МОН), на крысах

Было изучено воздействие соединений на вызванную стрессом цефальную и экстрацефальную аллодинию у крыс, предварительно подвергнутых обработке суматриптаном.

Крысам линии Sprague Dawley имплантировали осмотические мининасосы (model 2001; Alzet, Cupertino, CA, USA), обеспечивающие непрерывную инфузию суматриптана

(0,6 мг/кг/ сутки, подкожно) или плацебо (физиологический раствор, 0,9% NaCl) в течение 7 дней. Измеряли в течение 19 дней механическую аллодинию лица (фигура 1; А) и задней лапы (фигура 1; С).

На 20-й день, когда пороговые величины механической аллодинии находятся на базальных уровнях, всем крысам вводили перорально (33,3 мг/мл, доза 3 мл/кг) или 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (соединение 4), или плацебо, а затем их подвергали воздействию яркого света в течение 1 часа (стресс от воздействия яркого света; BLS). Крысам вводили вторую дозу в соответствии с назначенным лечением во второй половине дня.

На 21 день всем крысам вводили третью дозу в соответствии с назначенным лечением, а затем снова подвергались воздействию BLS в течение 1 часа. Измеряли в течение 5 часов механическую аллодинию лица (фигура 1; В) и задней лапы (фигура 1; D).

У крыс, которым вводили суматриптан, а не физиологический раствор, развилась генерализованная аллодиния во время инфузии с использованием мининасоса, измеряемая в периорбитальной области и области задней лапы (фигуры 1; А, С; день 6). Пороговые величины механической аллодинии возвращались к исходному уровню на 10 и 19 день. У животных, которым вводили физиологический раствор, не наблюдалось никакой аллодинии после воздействия стресса, вызываемого ярким светом. В отличие от этого, у животных, подвергнутых предварительному введению суматриптана, которым вводили плацебо, развивалась зависящая от времени механическая аллодиния после воздействия BLS (фигуры 1; В, D).

4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин (соединение 4) значительно уменьшал вызванную стрессом периорбитальную аллодинию и аллодинию задней лапы.

TEV48125, полностью гуманизированное антитело против CGRP (ген-кальцитонинового пептида), проявляет эффективность как в модели МОН, так и при клинических испытаниях на людях (Kopruszinski et al, Cephalalgia, 2017, 37(6), 560-70; http://www.tevapharm.com/news/teva_announces_positive_results_for_tev_48125_in_phase_iib_chronic_migraine_study_meeting_primary_and_secondary_endpoints_02_15.aspx).

Проникновение в центральную нервную систему (CNS)

Проникновение соединений по изобретению в центральную нервную систему (CNS) может быть определено, например, путем внутривенного введения дозы соединений крысе и последующего количественного определения методом LCMS концентрации лекарственного средства в плазме и гомогенате всего головного мозга. Затем может быть рассчитано общее отношение головной мозг:плазма. Это общее отношение может быть скорректировано относительно связывания с белками плазмы (PPB) и связывания с тканями головного мозга (ВТВ), определяемых стандартными методами, с получением несвязанного (свободного) отношения головной мозг:плазма. Например, соединение 4 по изобретению характеризуется несвязанным (свободным)

отношением головной мозг:плазма 0,72, что указывает на хорошее проникновение соединения в центральную нервную систему.

При лечении мигрени, может быть особенно важным, чтобы соединения проникали в центральную нервную систему.

Исследование ингибирования VAP-1

LJP1207, 1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 2), 1-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазине (соединение 3) и 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (соединение 4) являются ингибиторами VAP-1 (смотрите таблицу 1).

Это исследование проводят при комнатной температуре с очищенным рекомбинантно экспрессированным VAP-1 (SSAO) человека. Фермент получали практически так же, как описано в публикации Ohman et al., Protein Expression and Purification 46 (2006) 321-331. Активность фермента оценивают с использованием бензиламина в качестве субстрата путем измерения либо образующегося бензальдегида, с использованием ^{14}C -меченного субстрата, либо путем измерения образующегося пероксида водорода в сопряженной реакции с пероксидазой хрена (HRP). Вкратце, испытуемые соединения растворяют в диметилсульфоксиде (DMSO) до концентрации 10 мМ. Дозозависимый эффект анализируют или путем серийных разведений 1:10 в DMSO для получения 7-точечной кривой, либо путем серийных разведений 1:3 в DMSO для получения 11-точечных кривых. Наивысшие концентрации корректируют в зависимости от активности соединений, и последующее разбавление в реакционном буфере давало конечную концентрацию $\text{DMSO} \leq 2\%$.

Определение пероксида водорода. В сопряженной реакции с пероксидазой хрена (HRP), окисление 10-ацетил-3,7-дигидроксифеноксазина пероксидом водорода приводит к образованию резоруфина, который является сильно флуоресцирующим соединением (Zhout and Panchuk-Voloshina. Analytical Biochemistry 253 (1997) 169-174; AmplexR Red Hydrogen Peroxide/peroxidase Assay kit, Invitrogen A22188). Фермент и соединения в 50 мМ фосфате натрия, pH 7,4, помещают в лунки предварительно инкубированных титрационных микропланшетов с плоским дном в течение приблизительно 15 минут, перед тем как инициировать реакцию путем добавления смеси HRP, бензиламина и реагента Amplex. Концентрацию бензиламина фиксируют при концентрации, соответствующей константе Михаэлиса, определяемой с помощью стандартных методик. Затем измеряют интенсивность флуоресценции при нескольких моментах времени в течение 1-2 часов, при длине волны возбуждения излучения 544 нм и длине волны считывания излучения 590 нм. Для анализа SSAO человека, конечные концентрации реагентов в лунках для анализа составляют: фермент SSAO 1 мг/мл, бензиламин 100 мкМ, реагент Amplex 20 мкМ, HRP 0,1 ед/мл и различные концентрации испытуемого соединения. Ингибирование измеряют как % уменьшения интенсивности сигнала по сравнению с контролем в отсутствии ингибитора (только разбавленный DMSO). Фоновый

сигнал образца, не содержащего фермента SSAO, вычитают из всех экспериментальных данных. Данные аппроксимируют четырехпараметрической логистической моделью и рассчитывают величины IC_{50} , например, с помощью компьютерных программ GraphPad Prism 4 или XLfit 4.

Таблица 1

Соединение	VAP-1 человека IC_{50}
LJP1207	34 нМ
(S)-Карбидопа	142 нМ
1-(4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо-[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-пиперазин-1-ил)этан-1-он (соединение 2)	31 нМ
1-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазине (соединение 3)	4 нМ
4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин (соединение 4)	13 нМ

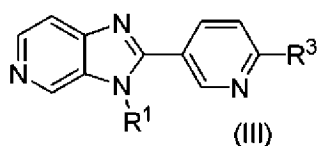
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор VAP-1 для применения с целью предотвращения и/или лечения мигрени.

2. Способ предотвращения и/или лечения мигрени, который включает введение субъекту, страдающему от мигрени, эффективного количества ингибитора VAP-1.

3. Фармацевтическая композиция для применения с целью предотвращения и/или лечения мигрени, которая включает ингибитор VAP-1 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

4. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, в способе по п. 2, или в фармацевтической композиции для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид



где

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, 3-7 членного циклоалкильного кольца, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ и $-NR^6S(O)_2R^5$, где

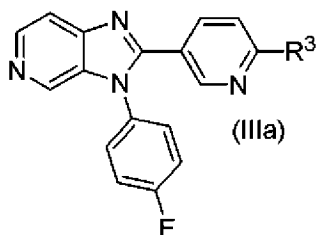
R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкила, $-NH$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^3 представляет собой 3-7 членное гетероциклическое кольцо, 3-7 членное циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом любое одно из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$.

5. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 4, где R^1 представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных в п. 4.

6. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 4 или 5, где ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид



7. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 4-6, где R³ представляет собой 3-7 членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных в п. 4.

8. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому одному из пп. 4-7, где R³ представляет собой пиперазиновое или морфолиновое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных в п. 4.

9. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по 8, где пиперазиновое или морфолиновое кольцо R³ соединено с остальной частью молекулы через атом азота этого пиперазинового или морфолинового кольца.

10. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 4-9, где R³ представляет собой пиперазиновое кольцо, замещенное с помощью, по меньшей мере, одного заместителя, определенного в п. 4, на атоме азота в этом пиперазиновом кольце.

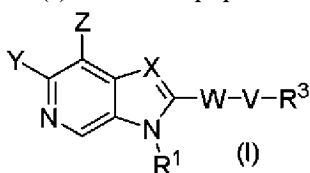
11. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому одному из пп. 4-9, где ингибитор VAP-1 выбирают из группы, состоящей из следующих соединений

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

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин и

1-{5-[3-(4-фторфенил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-4-метансульфонилпиперазин.

12. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, способ по п. 2 или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид



где:

Y выбирают из водорода, гидроксила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -алкила, $-\text{NH}$ -галоген- C_{1-4} -алкила или $-\text{C}_{1-4}$ -алкокси;

Z выбирают из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила или $-\text{NH}$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, 3-7 членного циклоалкильного кольца, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$; где

$\text{R}^{4\text{A}}$, $\text{R}^{4\text{B}}$, R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила, или

$\text{R}^{4\text{A}}$ и $\text{R}^{4\text{B}}$ вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7 членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила, $-\text{NH}$ галоген- C_{1-4} -алкила;

X выбирают из $-\text{N}=\text{}$ или $-\text{C}(\text{R}^2)=$;

R^2 выбирают из водорода, галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

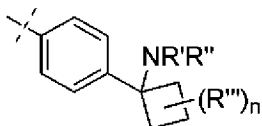
W представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, оксо C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{7\text{A}}\text{R}^{7\text{B}}$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

$\text{R}^{7\text{A}}$ и $\text{R}^{7\text{B}}$ представляют собой независимо водород, C_{1-4} -алкил или галоген- C_{1-4} -алкил.

V выбирают из химической связи, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{CONR}^6-$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{C}_{1-4}$ -алкилен-, где C_{1-4} -алкиленовая группа необязательно замещена с помощью галогена, и где любой из углеродных атомов в C_{1-4} -алкиленовой группе может быть заменен на $-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{R}^6)-$;

R^3 выбирают из водорода, $-\text{C}_{1-4}$ -алкила, $-\text{C}_{1-4}$ -алкил- C_{1-4} -алкокси или 3-7 членного гетероциклического кольца или 3-7 членного циклоалкильного кольца, или 5- или 6-членного гетероарильного кольца, при этом любое одно из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

при условии, что группы $-W-V-R^3$ и/или R^1 не являются



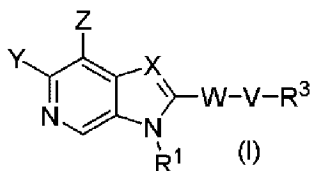
где

n представляет собой 0, 1 или 2;

R' и R'' независимо выбирают из группы, состоящей из H, $-C_1-C_6$ алкила, $-(C=O)-C_1-C_6$ алкила и $-(C=O)OC(CH_3)_3$; и

R''' представляет собой H, OH или C_1-C_6 алкил.

13. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, или способ по п. 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид



где:

Y выбирают из водорода, гидроксила, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ -алкила, $-NH$ -галоген- C_{1-4} -алкила или $-C_{1-4}$ -алкокси;

Z выбирают из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкила или $-NH$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$ и $-NR^6S(O)_2R^5$; где

R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкила, $-NH$ галоген- C_{1-4} -алкила;

X выбирают из $-N=$ или $-C(R^2)=$;

R^2 выбирают из водорода, галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$;

W представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{7A}R^{7B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)NR^{7A}R^{7B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{7A}R^{7B} и -NR⁶S(O)₂R⁵;

R^{7A} и R^{7B} представляют собой независимо водород, C₁₋₄-алкил или галоген-C₁₋₄-алкил.

V выбирают из химической связи, -O-, -N(R⁶)-, -(C=O)-, -CONR⁶-, -NR⁶C(O)- или -C₁₋₄-алкилен-, где C₁₋₄-алкиленовая группа необязательно замещена с помощью галогена, и где любой из углеродных атомов в C₁₋₄-алкиленовой группе может быть заменен на -O- или -N(R⁶)-;

R³ представляет собой водород, 3-7 членное гетероциклическое кольцо или 3-7 членное циклоалкильное кольцо, выбранное из циклопропила, циклопентила или циклогексила, или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом любое одно из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксила, циано, C₁₋₄-алкила, галоген-C₁₋₄-алкила, циано-C₁₋₄-алкила, -OR⁵, -NR^{4A}R^{4B}, -NR⁶C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)NR^{4A}R^{4B}, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -SO₂R⁵, -SO₂NR^{4A}R^{4B} и -NR⁶S(O)₂R⁵.

14. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 12 или 13, где

(i) Y представляет собой водород;

(ii) Z представляет собой водород;

(iii) R¹ представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью одного или более заместителей выбранных из галогена, C₁₋₄-алкила или галоген-C₁₋₄-алкила; предпочтительно, чтобы R¹ представлял собой фенил или пиридил, необязательно замещенный с помощью одного или более заместителей, выбранных из F, Cl или CH₃; и/или

(iv) X представляет собой -C(R²)=, и R² представляет собой водород, галоген, циано, C₁₋₄-алкил или галоген-C₁₋₄-алкил; предпочтительно, чтобы R² представлял собой водород.

15. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12-14, где W представляет собой

(a) фенильное кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, определенных в п. 12 или п. 13;

(b) 6-членное гетероарильное кольцо, выбранное из пиридина, пиридазина, пиазина или пиримидина, необязательно замещенного с помощью одного или более заместителей, определенных в п. 12 или п. 13;

(c) 5-членное гетероарильное кольцо, выбранное из оксазола, тиазола или имидазола, необязательно замещенного с помощью одного или более заместителей, определенных в п. 12 или п. 13; или

(d) имидазолильное кольцо, необязательно замещенное как в п. 12, и где имидазолильное кольцо соединено с пирролопиридиновым ядром через углеродный атом имидазолильного кольца.

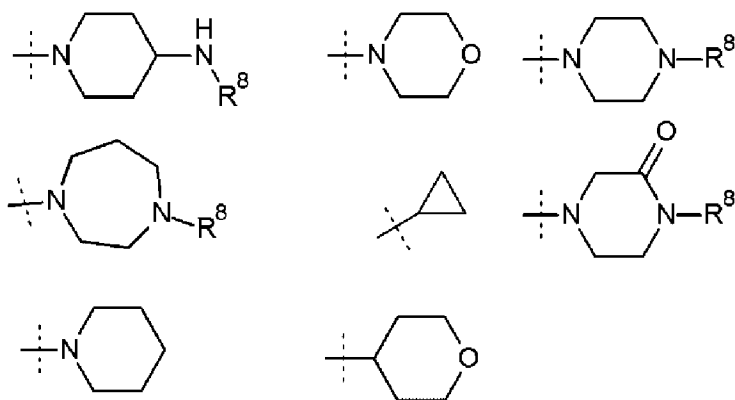
16. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12-15, где W необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из фтора, хлора, циано, CH_3 или CF_3 .

17. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 12-16, где

(A) V представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2-$, или $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)-$, где, необязательно, в случае зависимости от п. 12, R^3 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, необязательно замещенный, как определено в п. 12;

(B) R^3 образован из $-\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$, где R^{4A} и R^{4B} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, соединенные вместе образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное, как определено в п. 12 или п. 13; или

(C) R^3 выбирают из группы, состоящей из



где R^8 выбирают из водорода, CH_3 , $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$.

18. Ингибитор VAP-1 для применения, способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 12 или 13, где ингибитор VAP-1 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений

- 3-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин;
- 4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин;
- 4-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил} метил)морфолин;
- 4-{6-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридазин-3-ил} морфолин;
- 4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиразин-2-ил} морфолин;
- 4-({5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил} карбонил)морфолин;
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиразин-2-амин;

1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил} пиперидин-4-амин;

N-(циклопропилметил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

N-циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин;

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил} пиперазин-2-он;

4-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил} пиперазин-2-он;

5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-цикло-пропилпиридин-2-карбоксамид;

3-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-6-(оксан-4-ил)пиридазин;

N-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил} метансульфонамид;

1-{4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил} пиперазин;

1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-оксазол-2-ил} пиперазин;

1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1,3-тиазол-2-ил} пиперазин;

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин;

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

4-{5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил} морфолин;

(2R,6S)-4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}-2,6-диметилморфолин;

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

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}-1,4-оксазепан;

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

4-{5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиримидин-2-ил} морфолин;

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-6-метоксипиридин-2-ил} морфолин;

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4,6-диметилпиридин-2-ил}морфолин;

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

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

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

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

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

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

(2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин;

N-(3-метоксипропил)-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-[2-(пропан-2-илокси)этил]пиримидин-2-амин;

5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-[2-(пропан-2-илокси)этил]пиримидин-2-амин;

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

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

N-(2-этоксиэтил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

N-(2-этоксиэтил)-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

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

1-({4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-фенил}метил)-4-метилпиперазин;

1-({4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-фенил}метил)-4-метилпиперазине;

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

1-({4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-фенил}метил)-1Н-имидазол;

4-({4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-фенил}метил)морфолин;

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

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

- 4-{5-[3-(4-Фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(2-фтор-4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(4-фтор-2-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(4-бромфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(4-фтор-2-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин;
- 4-{2-[6-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}фенол;
- 4-(5-{3-[4-(трифторметил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил}пиридин-2-ил)морфолин;
- 4-{5-[3-(2-фтор-4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-ил}морфолин;
- 4-{5-[3-(2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин;
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин;
- 4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-2-метилморфолин;
- 5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N, N-диметилпиридин-2-амин;
- 5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N, N-диметилпиримидин-2-амин;
- 4-{4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}морфолин;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин;

5-[3-(4-хлор-2-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N, N-диметилпиримидин-2-амин;

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

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

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);

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

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

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

(1-{5-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}пиперидин-4-ил)мочевина;

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

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

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

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

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

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

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

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

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метил-N-(оксан-4-
 ил)пиридин-2-амин;

N-(циклопропилметил)-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]-4-
 метилпиридин-2-амин;

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-4-метил-2-(1Н-пиразол-1-
 ил)пиридин;

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

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

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

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}-1-
 метилпиперазин-2-он;

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

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

4-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N, N-диметилпиридин-2-
 амин;

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

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N, N,4-триметилпиридин-2-
 амин;

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

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

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

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

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

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

(2R,6S)-2,6-диметил-4-{5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин;

5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин;

4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиридин;

2-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиридин;

3-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиридин;

5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин;

2-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиразин;

1-(4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-фенил)карбонил)-4-метилпиперазин;

5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-2,4-диметил-1Н-имидазол;

4-{5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}морфолин;

4-{5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}пиперазин-2-он;

4-{5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-4-метилпиридин-2-ил}морфолин;

4-{5-[1-(4-Метилфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}морфолин;

4-(5-{1-фенил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил}пиримидин-2-ил)морфолин;

4-{5-[1-(5-метилпиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}морфолин;

4-{5-[1-(4-бромфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}морфолин;

5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-пиразол;

4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-пиразол;

5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1Н-имидазол;

5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-N,N-диметилпиримидин-2-амин;

4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-циклопропил-1,2-дигидропиридин-2-он;

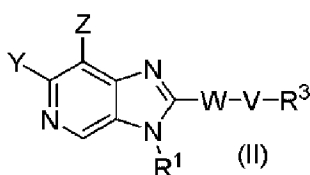
5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин;

4-({5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}метил)морфолин;

5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-4-метил-пиридин-2-амин;
 4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1,2-дигидропиридин-2-он;
 4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он;
 4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-этил-1,2-дигидропиридин-2-он;
 6-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он;
 5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-2,3-дигидропиридазин-3-он;
 4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин;
 3-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-5-фтор-пиридин;
 5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-N-(циклопропилметил)пиримидин-2-амин;
 3-хлор-5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-пиридин;
 5-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин;
 4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-3-фтор-пиридин;
 3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-пиридин;
 4-[1-(4-хлорфенил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил]-3-метил-пиридин; и
 1-циклопропил-4-{1-фенил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,

или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

19. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, или способ по п. 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид



где:

Y выбирают из водорода, гидроксила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ -алкила, $-\text{NH}$ -галоген- C_{1-4} -алкила или $-\text{C}_{1-4}$ -алкокси;

Z выбирают из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-4}$ -алкила или $-\text{NH}$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^1 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом каждое из колец необязательно замещено с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-\text{OR}^5$, $\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ и $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$; где

R^{4A} , R^{4B} , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из водорода, C_{1-4} -алкила или галоген- C_{1-4} -алкила, или

R^{4A} и R^{4B} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-7 членную циклическую аминогруппу, необязательно замещенную с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, гидроксид, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, C_{1-4} -алкокси, галоген- C_{1-4} -алкокси, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ -алкила, $-NH$ галоген- C_{1-4} -алкила;

R^{7A} и R^{7B} представляют собой независимо водород, C_{1-4} -алкил или галоген- C_{1-4} -алкил; и где

группу $-WVR^3$ выбирают из любой одной из групп (i) - (iv):

(i) W представляет собой [6,5], [5,6] или [6,6] гетероарильную кольцевую систему, включающую фенильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо, конденсированное с 5 или 6-членным гетероарильным или гетероциклическим кольцом, при этом конденсированная кольцевая система необязательно замещена на одном или на обоих кольцах с помощью одной или более групп, выбранных из галогена, оксо, гидроксид, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$, и

V представляет собой непосредственную химическую связь, и

R^3 представляет собой водород;

(ii) W представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, любое из колец необязательно замещено с помощью одной или более групп, выбранных из галогена, оксо, гидроксид, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$, и

V представляет собой $-NR^6$ -, и

R^3 представляет собой C_{1-6} -алкильную группу, замещенную с помощью одного или более заместителей выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано, оксо и $NR^{7A}R^{7B}$;

(iii) W представляет собой 5 или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксид, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$,

V представляет собой непосредственную химическую связь, и

R^3 представляет собой фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное с помощью одного или более заместителей, выбранных из галогена, оксо, гидроксид, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$;

(iv) W представляет собой непосредственную химическую связь, V представляет собой группу, выбранную из $^{**}-(C=O)-(CH_2)_n-$, $CONR^6-(CH_2)_n-$, $^{**}-NR^6C(O)-(CH_2)_n-$, $^{**}-NR^6C(O)O-(CH_2)_n-$, где химическая связь, помеченная ** , соединена с остальной частью молекулы, или $-C_{1-4}$ -алкилен-, где любая из $-(CH_2)-$ групп, включая C_{1-4} -алкиленовую группу, необязательно замещена с помощью галогена, и где любой из углеродных атомов в C_{1-4} -алкиленовой группе может быть заменен на $-O-$ или $-N(R^6)-$, и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4

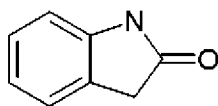
R^3 выбирают из

C_{1-6} -алкильной группы, необязательно замещенной с помощью одного или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, циано, оксо, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси и $NR^{7A}R^{7B}$, или

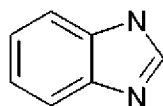
3-7 членного гетероциклического или циклоалкильного кольца, фенильного кольца или 5- или 6-членное гетероарильного кольца, любое из которых необязательно замещено с помощью группы, выбранной из галогена, оксо, гидроксильной, циано, C_{1-4} -алкила, галоген- C_{1-4} -алкила, циано- C_{1-4} -алкила, $-OR^5$, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-NR^6C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)NR^{4A}R^{4B}$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^{4A}R^{4B}$ и $-NR^6S(O)_2R^5$.

20. Ингибитор VAP-1 для применения, или способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 18, где

(i) $-WVR^3$ определяется в группе (i), где W представляет собой [6,5] гетероарильную кольцевую систему, образованную путем конденсации фенила и пирролидинила или имидазолила, и где любое из колец необязательно замещено, как определено в п. 18, предпочтительно, когда W имеет формулу A1 или A2:



(A1)



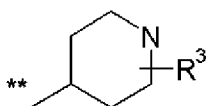
(A2)

где W необязательно замещено на любом кольце, как определено в п. 18, и где W непосредственно соединено с остальной частью молекулы через углеродный атом на фенильном кольце;

(ii) $-WVR^3$ определяется в группе (ii), и R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил, замещенный с помощью одной или более групп, выбранных из фтора, хлора, гидроксильной и C_{1-4} алкила;

(iii) $-WVR^3$ определяется в группе (ii), и R^3 представляет собой $-CH_2C(CH_3)_2OH$;

(iv) $-WVR^3$ определяется в группе (iii), и W представляет собой кольцо, выбранное из пиперидина, морфолина, пирролидина, и пиперазина, любое из которых необязательно замещено, как определено в п. 18, предпочтительно, когда $-WVR^3$ представляет собой



где химическая связь, помеченная **, непосредственно соединена с остальной частью молекулы; или

(v) -WVR³ определяется в группе (iv), где V выбирают из любой одной из групп -CONR⁶-, -CONR⁶-(CH₂)-, NR⁶C(O)-, -NR⁶C(O)-(CH₂)-, -NR⁶C(O)O-, -NR⁶C(O)O-(CH₂)-, -(CH₂)-, -(CH₂)₂- и -(CH₂)₃-, и/или где R³ представляет собой группу, выбранную из фенила, имидазолила, тетрагидропиранила, пиперидинила и пиперазинила, и одна из которых необязательно замещена по п. 18.

21. Ингибитор VAP-1 для применения, или способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 19 или 20, где

(A) Y представляет собой водород;

(B) Z представляет собой водород; и/или

(C) R⁶ представляет собой водород.

22. Ингибитор VAP-1 для применения, или способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 19, где ингибитор VAP-1 выбирают из группы, состоящей из следующих соединений

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-индол-2-он;

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-1Н-1,3-бензодиазол;

1-({5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиримидин-2-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол;

2-метил-1-({5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}амино)пропан-2-ол;

4-{4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиперидин-1-ил}пиридин; бис(муравьиная кислота);

6-{4-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиперидин-1-ил}-3,4-дигидропиримидин-4-он;

3-{[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-метил}пиридин;

1-{3-[3-(4-хлорфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пропил}-1Н-имидазол;

3-(4-фторфенил)-N-(оксан-4-илметил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

23. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, или способ по п. 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 выбирают из группы, состоящей из следующих соединений

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

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

5-[3-(2,4-дифторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиримидин-2-амин;

N, N-диэтил-5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

N, N-диэтил-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

N, N-диэтил-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

N, N-диэтил-5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиримидин-2-амин;

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

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

5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиридин-2-амин;

2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин;

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

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

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

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(оксан-4-ил)пиридин-2-амин;

4-{5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-пиридин-2-ил}тиоморфолин;

N-циклопропил-5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин;

5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиридин;

2-(4-фторпиперидин-1-ил)-5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин;

5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]пиридин-2-амин;

5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]пиридин-2-амин;

N-циклопропил-5-[3-(4-фторфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин;

N-циклопропил-5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-2-ил]пиридин-2-амин;

5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-N-(пропан-2-ил)пиридин-2-амин

5-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин;

5-[3-(5-метилпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин;

5-[3-(5-фторпиридин-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин;

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

5-[3-(4-метилфенил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]-2-(пирролидин-1-ил)пиримидин;

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

2-метил-5-{2-[4-(пирролидин-1-ил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}пиридин;

5-{2-[2-фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}-2-метилпиридин;

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

5-{2-[3-фтор-4-(пирролидин-1-ил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}-2-метилпиридин;

N-{4-[3-(6-метилпиридин-3-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]фенил}оксан-4-амин;

5-метил-2-{2-[4-(пирролидин-1-ил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}пиридин;

5-{2-[4-(4-фторпиперидин-1-ил)фенил]-3Н-имидазо[4,5-с]-пиридин-3-ил}-2-метилпиридин;

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

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

или его фармацевтически приемлемую соль или N-оксид.

24. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, или способ по п. 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 выбирают из группы, состоящей из (S)-карбидопы, бенсеразида, LJP1207, LJP1586, мофегилина, ВТТ1023, RTU-1096, PXS4728 и ASP8232 или их гидрата или фармацевтически приемлемой соли.

25. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, или способ по п. 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 представляет собой (S)-карбидопу.

26. Ингибитор VAP-1 для применения по п. 1, или способ по п. 2, или фармацевтическая композиция для применения по п. 3, где ингибитор VAP-1 имеет структуру любого одного из раскрытых в изобретении соединений, полипептидов или белков, являющихся специфическими ингибиторами VAP-1.

27. Ингибитор VAP-1 для применения, или способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому одному из предшествующих пунктов, где мигрень выбирают из группы, состоящей из головной боли, хронической мигрени, эпизодической мигрени, головной боли, вызванной чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли (MOU), мигрени без ауры, мигрени с аурой, мигренозной ауры без головной боли, глазной мигрени, вестибулярной мигрени, базилярной мигрени, гемиплегической мигрени, офтальмоплегической мигрени и головной боли напряжения (ТТН).

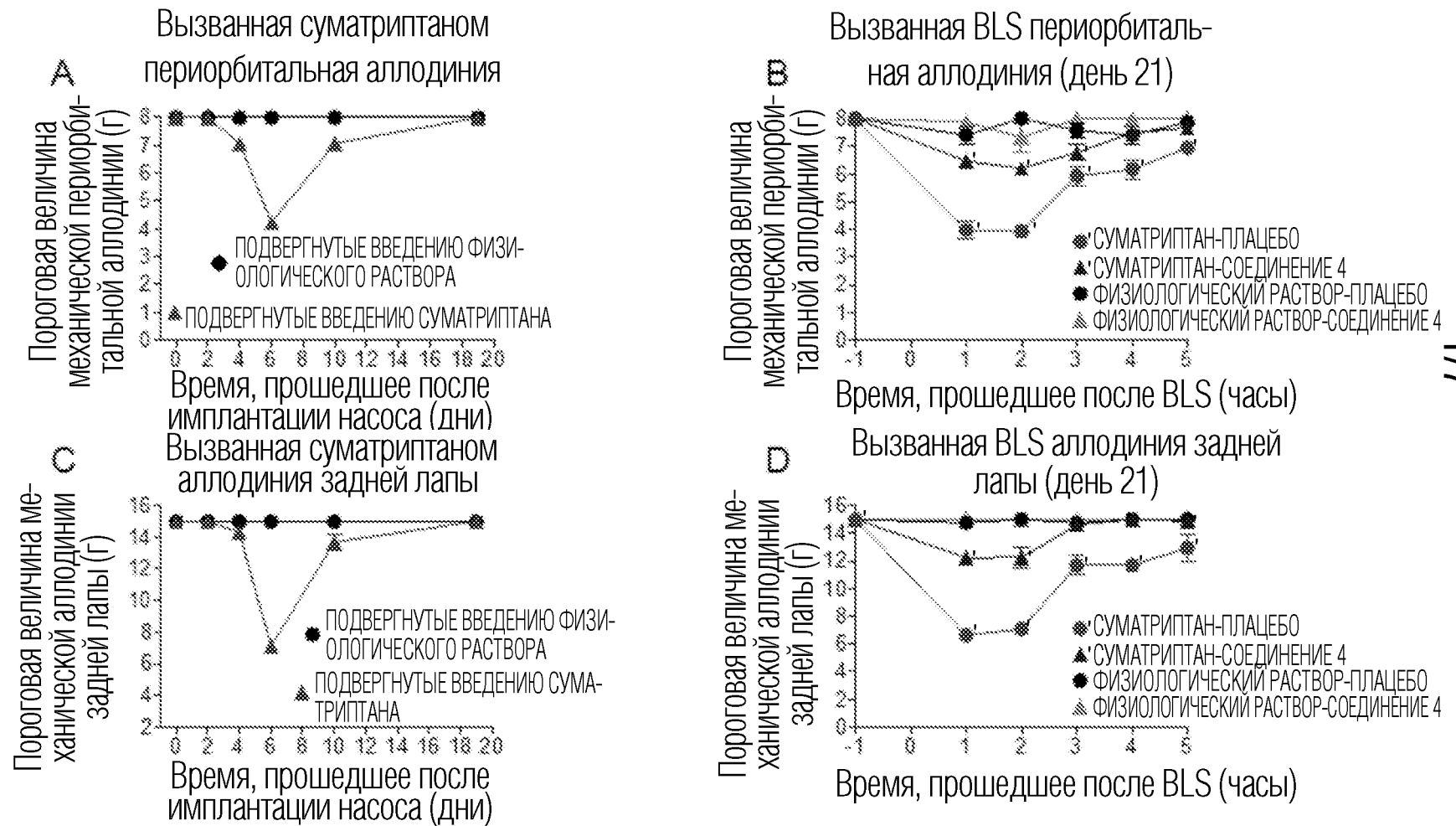
28. Ингибитор VAP-1 для применения, или способ, или фармацевтическая композиция для применения по п. 27, где мигрень представляет собой головную боль, вызванную чрезмерным использованием лекарственных средств от головной боли (MOU).

29. Ингибитор VAP-1 для применения, или способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, где применение или способ предназначены для предотвращения мигрени.

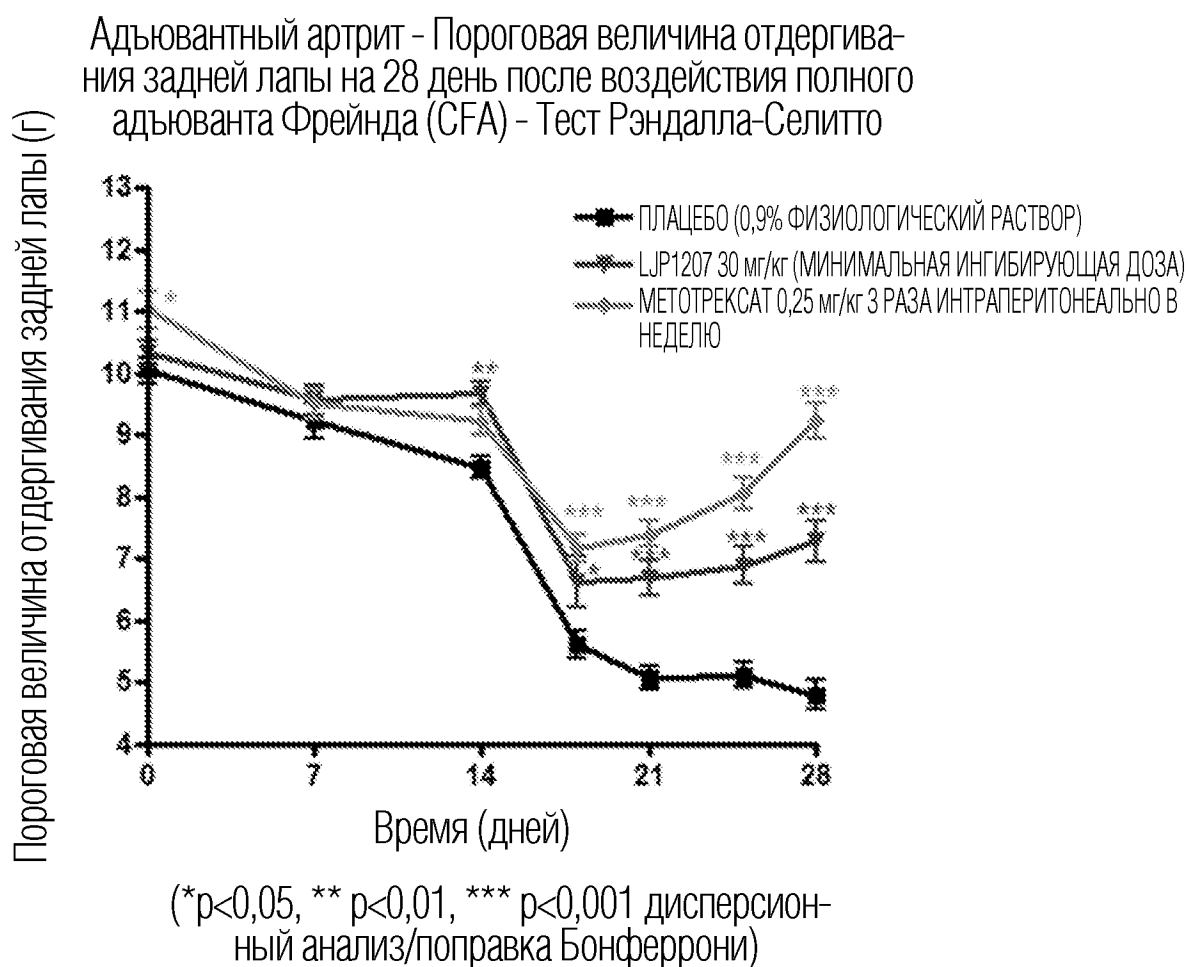
30. Ингибитор VAP-1 для применения, или способ, или фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 1-29, где применение или способ предназначены для лечения мигрени.

По доверенности

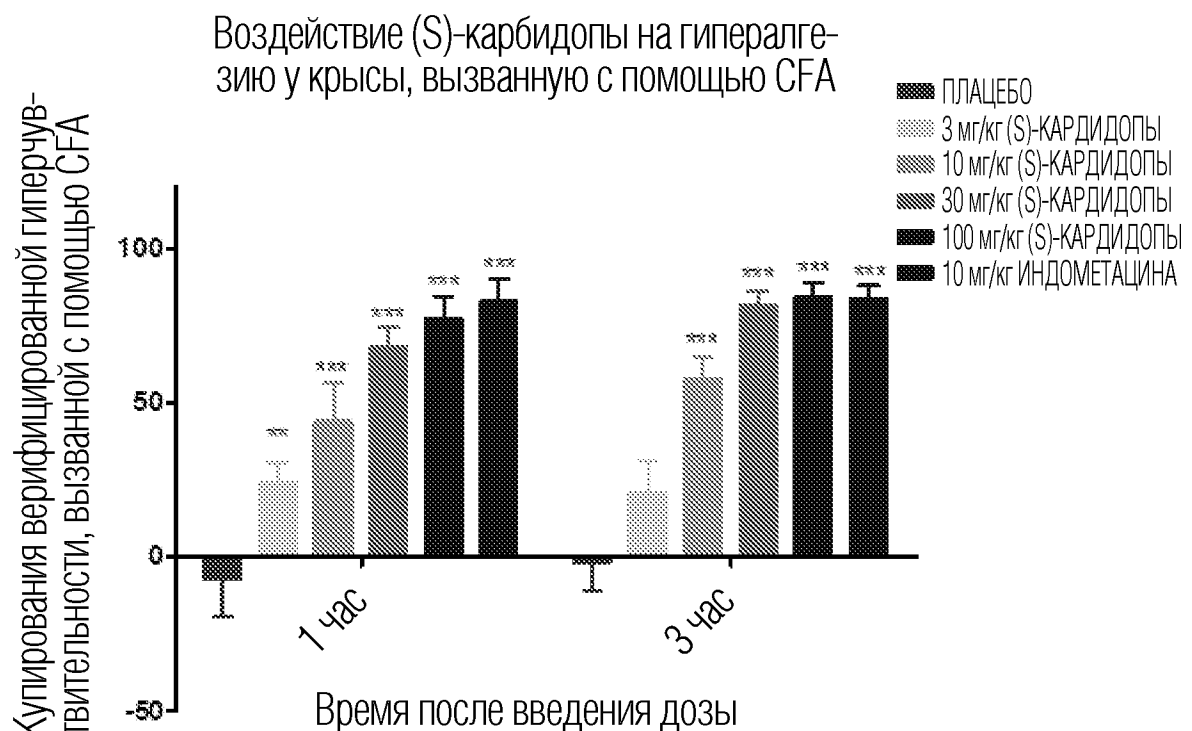
ФИГ. 1



ФИГ. 2



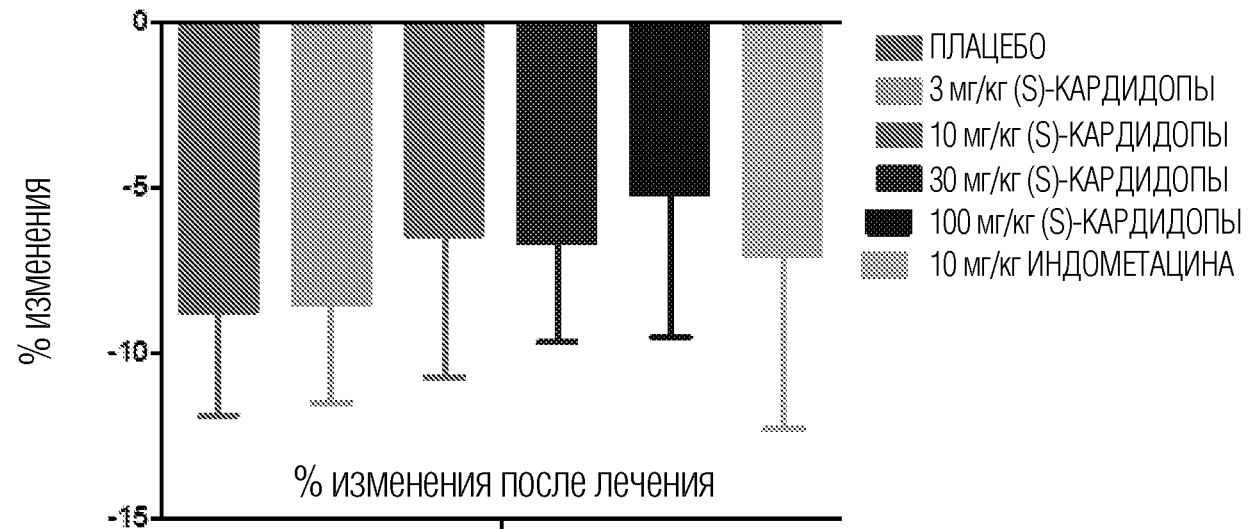
ФИГ. 3



Статистический анализ - Дисперсионный анализ с повторными измерениями с последующим тестом на планируемые сравнения с использованием пакета компьютерных программ InVivostat
 * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ Значимое купирование гипералгезии по сравнению с плацебо в каждый момент времени

ФИГ. 4

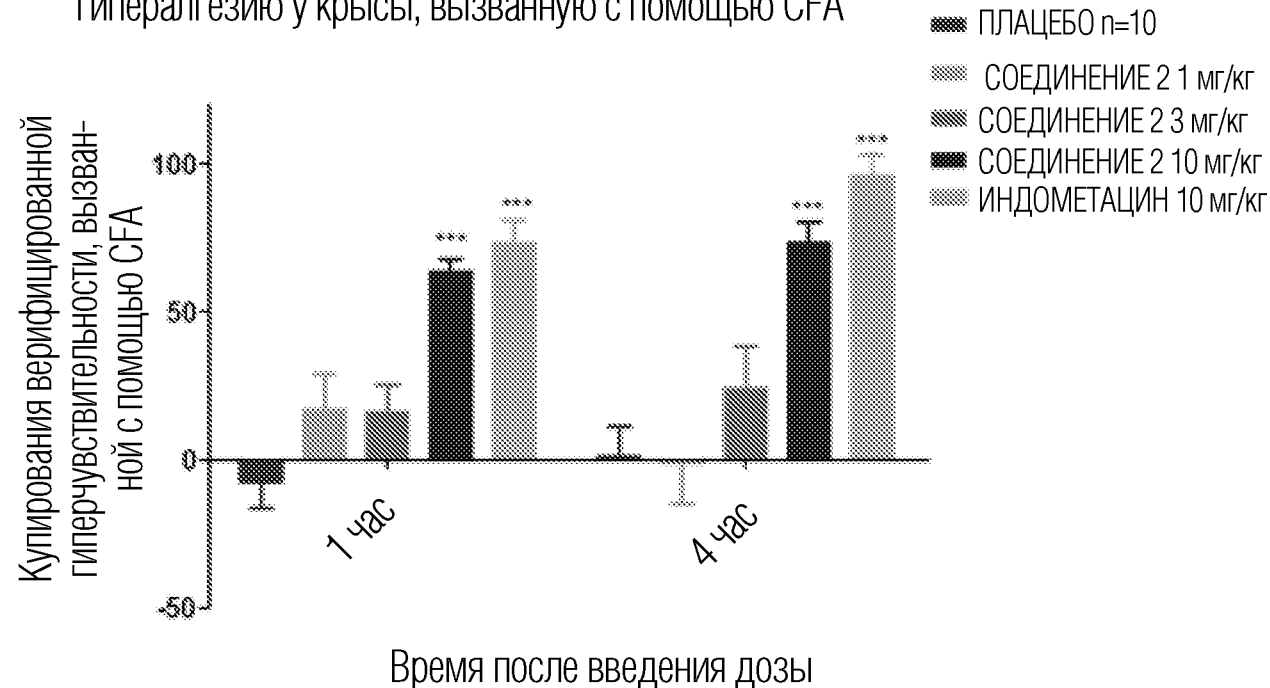
Воздействие (S)-карбидопы на отек лапы при гипералгезии у крысы, вызванной с помощью CFA



Статистический анализ - Однофакторный дисперсионный анализ с последующим планируемым сравнением, тест на минимальное значимое различие с использованием пакета компьютерных программ Invivostat
Не обнаружено значимого уменьшения отека лапы при применении PRX202645 по сравнению с плацебо

ФИГ. 5

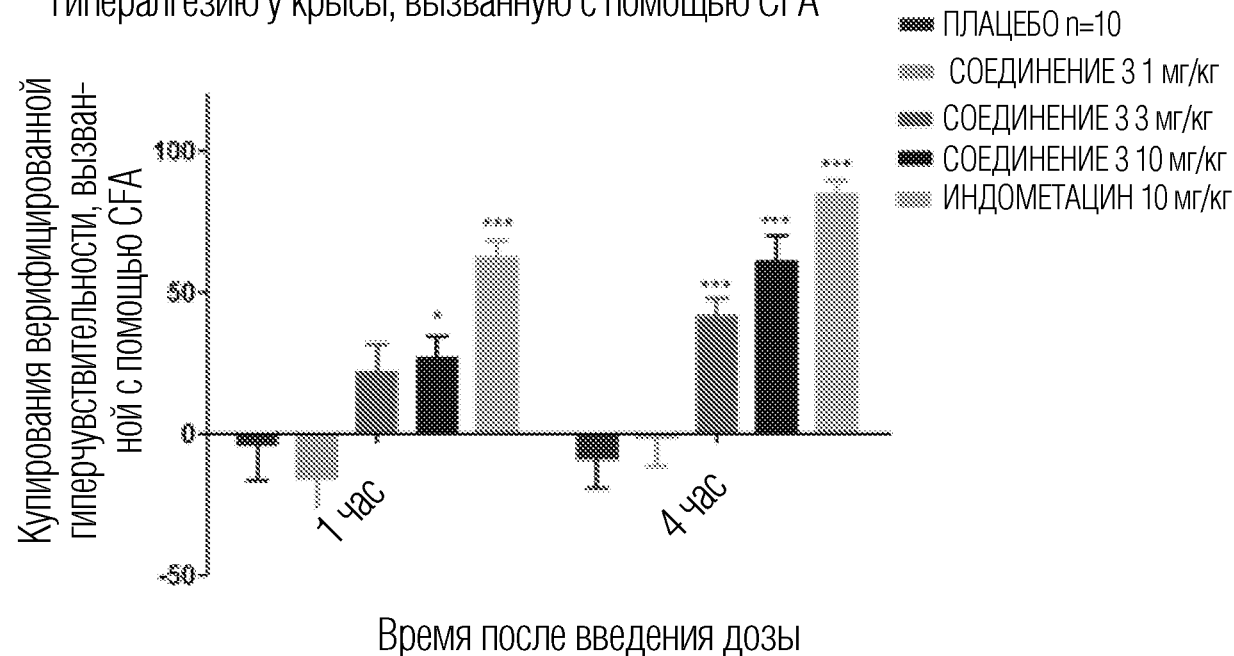
Воздействие введенного перорально соединения 2 на гипералгезию у крысы, вызванную с помощью CFA



Статистический анализ - Дисперсионный анализ с повторными измерениями с последующим тестом на планируемые сравнения с использованием пакета компьютерных программ Invivostat
 * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ Значимое купирование гипералгезии по сравнению с плацебо в каждый момент времени

ФИГ. 6

Воздействие введенного перорально соединения 3 на гипералгезию у крысы, вызванную с помощью CFA



Статистический анализ - Дисперсионный анализ с повторными измерениями с последующим тестом на планируемые сравнения с использованием пакета компьютерных программ Invivostat
 * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ Значимое купирование гипералгезии по сравнению с плацебо в каждый момент времени

ФИГ. 7

