

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190752 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.24(22) Дата подачи заявки
2019.09.25

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПОЛУЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА СЕМИКАРБАЗИД-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АМИНОКСИДАЗЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201811119234.2

(32) 2018.09.25

(33) CN

(86) PCT/CN2019/107972

(87) WO 2020/063696 2020.04.02

(71) Заявитель:

ШАНХАЙ ИННОВАБИО
ФАРМАСЬЮТИКАЛС КО., ЛТД.
(CN)

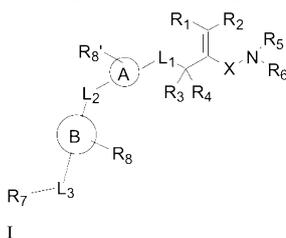
(72) Изобретатель:

Лю Шэньян, Ден Цзяньвэнь, Фэн
Чжион, Цзян Лэй, Цяо Чжи, Шан Кэ,
Се Сяопин, Сюй Сюэли, Сюй Юань,
Чжао Хайся (CN)

(74) Представитель:

Махлина М.Г. (RU)

(57) Предложен препарат ингибитора семикарбазид-чувствительной аминоксидазы и его применение. В частности, изобретение представляет собой соединение, показанное в формуле I, или его стереоизомер, или рацемат, или фармацевтически приемлемую соль. Также раскрыто, что указанное выше соединение может ингибировать семикарбазид-чувствительную аминоксидазу.



A1

202190752

202190752

A1

ПОЛУЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА СЕМИКАРБАЗИД-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АМИНОКСИДАЗЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической технологии, более конкретно, к классу ингибиторов семикарбазид-чувствительной аминоксидазы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Семикарбазид-чувствительная аминоксидаза (SSAO) представляет собой тип аминоксидазы, содержащей дофамин-хиноновые группы, которая является членом семейства семикарбазид-чувствительных аминоксидаз и она также называется сосудистый адгезивный белок-1, VAP-1 (белок сосудистой адгезии 1). Он в основном кодируется геном АОСЗ у животных. Гладкомышечные клетки, адипоциты и эндотелиальные клетки млекопитающих содержат большое количество SSAO, и она также экспрессируется в различных органах, таких как сосуды, хрящи и почки. SSAO у млекопитающих в основном состоит из двух изоформ: мембраносвязанной изоформы и растворимой изоформы. Активность ферментов сильно различается у разных видов и разных тканей одного и того же вида. SSAO может катализировать и метаболизировать эндогенные или пищевые амины в альдегиды и производить перекись водорода и аммиак. Природные метаболические субстраты в организме - это в основном алифатические амины и ароматические амины, при этом метиламин (МА) и аминокетон признаны двумя основными физиологическими субстратами SSAO, которые катализируются в формальдегид и пировиноградный альдегид соответственно. В эндотелиальных клетках SSAO существует в форме сосудистого адгезивного белка-1, который опосредует адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и их экссудацию.

Большое количество исследований подтвердило, что SSAO и ее метаболиты тесно связаны с атеросклерозом, диабетом и их осложнениями, ожирением, инсультом, хроническим заболеванием почек, ретинопатией, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), аутоиммунными заболеваниями, рассеянным склерозом, ревматоидным артритом и т. д., болью, вызванной артритом, болезнью Альцгеймера и другими воспалительными заболеваниями. Сообщается, что SSAO/VAP-1 играет важную роль в биологии рака. Низкомолекулярные ингибиторы SSAO/VAP-1 подавляют неоангиогенез и уменьшают количество миелоидных лейкоцитов при меланоме и лимфоме. В последние годы исследования также показали, что SSAO играет роль в возникновении и развитии

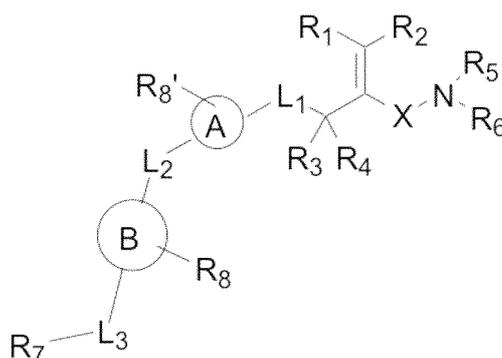
заболеваний печени, таких как жировая болезнь печени. Жировая болезнь печени может перерасти в неалкогольную жировую печень после сочетания с воспалением и прогрессированием, и у определенной части пациентов через некоторое время разовьется фиброз печени, цирроз и даже рак печени.

Учитывая, что функция SSAO играет важную роль в патологическом процессе различных заболеваний, связанных с воспалением, поиск высокоэффективных ингибиторов имеет большое значение и важность для контроля заболеваний, вызванных аномалией SSAO.

РАСКРЫТИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения - создать класс новых ингибиторов SSAO, а также их получение и применение.

В первом аспекте настоящего изобретения предоставляется соединение формулы I, его стереоизомеры, или рацематы, или их фармацевтически приемлемые соли:



где,

A выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного ароматического кольца C6-C10 и замещенного или незамещенного 5-12-членного гетероароматического кольца, или A представляет собой химическую связь (или ее отсутствие);

B выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C3-10 циклоалкила, замещенного или незамещенного C6-C10 ароматического кольца (включая моноциклическое кольцо и конденсированное кольцо), замещенного или незамещенного 5-12-членного гетероароматического кольца (включая моноциклическое кольцо и конденсированное кольцо), и замещенное или незамещенное 3-12-членное гетероциклическое кольцо (включая моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо и спирокольцо); причем гетероароматическое кольцо или гетероциклическое кольцо также содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота,

кислорода или серы;

L_1 выбран из группы, состоящей из -O-, -NH-, - (C=O) -, -NH(C=O) -, - (C=O)NH-, -NHS(=O)₂- , -S(=O)₂NH- и (CR₉R₁₀)_n; в каждой из вышеуказанных групп, когда пишется слева направо, это означает, что левая сторона группы присоединена к кольцу А, а правая сторона присоединена к -CR₃R₄-;

L_2 представляет собой химическую связь (или ее отсутствие) или группы, выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S-, - (C=O)-, -SO₂-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-S(=O)₂-NH-, -(S=O)-, -NH-(S=O)-NH-, -NH-(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(CH=CH)_n-, -(C≡C)_n-, -NH-S(=O)₂-, -S(=O)₂-NH-, C3-C8 циклоалкила, 5-8-членного гетероцикла и (CR₉R₁₀)_n;

L_3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C3-12 карбоциклического кольца (включая моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо и спирокольцо), замещенного или незамещенного 5-12-членного гетероциклического кольца (включая моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо и спирокольцо) и замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероароматического кольца; гетероциклическое кольцо содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы;

R_1, R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R_3, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F, -OH, -CN, замещенного или незамещенного C1-C8-алкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4-алкил-C6-C10-арила и замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила; или R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, составляют 3-8-членное карбоциклическое кольцо или 3-8-членное гетероциклическое кольцо; и когда L_1 представляет собой -O-, -NH-, - (C=O)NH- или -S (=O)₂NH-, ни R_3 , ни R_4 не являются группой, выбранной из группы, состоящей из -OH, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4-алкил-C6-C10-арила и замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила;

R_5, R_6 каждый независимо представляет собой водород; или R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, составляют замещенное или незамещенное 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо; или каждый независимо представляет

собой $-NR_aR_b$, где R_a и R_b каждый независимо представляет собой H, -C1-C8 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, -C1-C4 алкил-C6-C10 арил, или R_a и R_b вместе с атомом азота, с которыми они связаны, составляют 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо;

R_7 выбран из следующей группы: замещенные или незамещенные группы, выбранные из группы, состоящей из C5-C6 циклоалкила, 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом азота, 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом кислорода, C1-C6 фторалкоксила, (C1-C6 алкоксил)C1-C6 алкоксила, C1-C6 алкилкарбонила, C2-C6 ациламино, (C1-C6 алкил)NH- и (C1-C6 алкил) (C1-C6 алкил)N-; замещенный означает, что группы замещены группой, выбранной из группы, состоящей из C1-C6 алкоксила, C1-C6 алкилкарбонила, 5-12-членного гетероароматического кольца (моноциклического, сопряженного кольца или конденсированного кольца) и C6-C12 ароматического кольца (моноциклического, сопряженного кольца, конденсированного кольца);

или R_7 выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C1-C6 алкоксила, и L_3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-12-членного мостикового кольца и 5-12-членного кислородсодержащего спирогетероциклического кольца;

R_8 и R_8' каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, $-NO_2$, $-OH$, $-CN$, замещенного или незамещенного C1-C8-алкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4 алкил-C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила, $-NR_aR_b$, $-NHR_c$, $-SO_2$ -(C1-C8 алкил) и $-CONR_aR_b$; где R_a и R_b каждый независимо представляют собой H, -C1-C8-алкил, -C1-C4-алкил-C6-C10-арил, или R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, составляют 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо; R_c выбран из группы, состоящей из $-C(=O)$ - (C1-C8 алкил) и $-C(=O)$ - (C6-C10 арил);

R_9 , R_{10} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C1-C8 алкила, -O-C1-C8 алкила, -O-C3-C8 циклоалкила, -C6-C10 арила, -O-C1-C4-алкил-C6-C10 арила, -S-C1-C8 алкила, $-CF_3$, $-S-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, F, $-OH$ и $-CN$; или R_9 и R_{10} вместе с атомом углерода, с которым они связаны, составляют группу, выбранную из группы, состоящей из C3-C8 циклоалкила и 5-12-членного гетероцикла;

X выбран из группы, состоящей из $-(C=O)-$, $-(C=O)-NH-$ и $-CR_{11}R_{12}$;

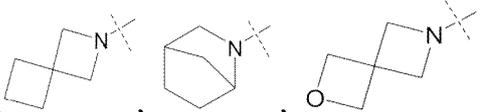
R_{11} , R_{12} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F, -OH, -CN, замещенного или незамещенного C1-C8-алкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4 алкил-C6-C10 арила и замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила; или R_{11} и R_{12} вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, составляют 3-8-членное карбоциклическое кольцо или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

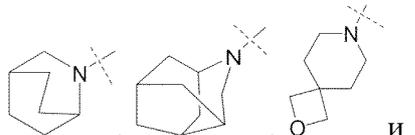
при условии, что указанные выше группы составляют химически стабильную структуру;

если не указано иное, вышеупомянутый «замещенный» означает один или несколько атомов водорода в группе, замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо ($=O$), гидроксила, замещенного или незамещенного C5-C6 циклоалкила, замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом азота, 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом кислорода, C1-C6 алкила, C1-C6 алкоксила, C1-C6 фторалкоксила, C1-C6 алкоксил-C1-C6 алкоксила, C1-C6 алкилкарбонила, C2-C6 ациламино, C1-C6 алкил NH-, (C1-C6 алкил) (C1-C6 алкил) N-; замещение означает, что указанная выше группа замещена группой, выбранной из группы, состоящей из C1-C6 алкоксила и C1-C6 алкилкарбонила.

В другом предпочтительном примере 5-12-членный кислородсодержащий гетероцикл спирокольца представляет собой спироцикл, выбранный из группы, состоящей из кислородсодержащего спиро[3,3]кольца, кислородсодержащего спиро[3,4]кольца, кислородсодержащего спиро[3,5]кольца, кислородсодержащего спиро[3,6]кольца и кислородсодержащего спиро[4,5]кольца.

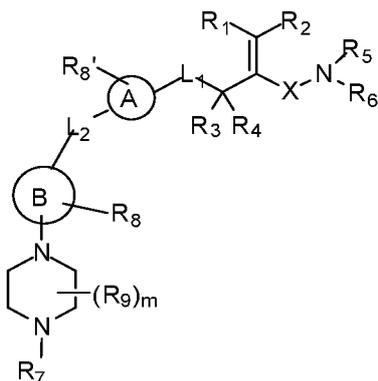
В другом предпочтительном примере L_3 представляет собой структуру, выбранную

из группы, состоящей из пиперазинового кольца, ,

 и , в то время как L_3 может быть замещенным или незамещенным.

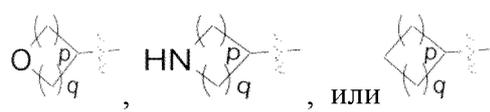
В другом предпочтительном примере соединение формулы I имеет структуру,

показанную на следующей формуле:

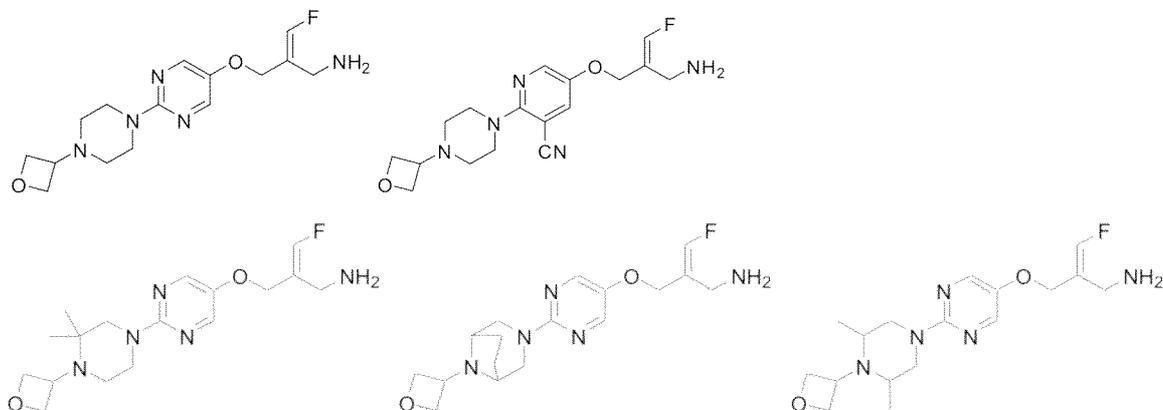


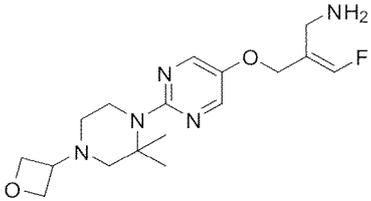
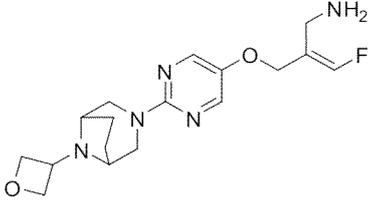
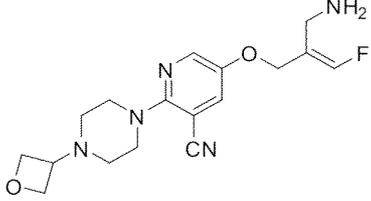
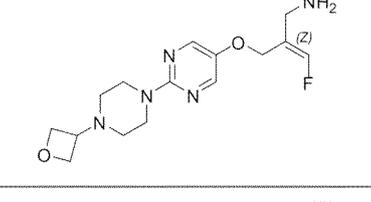
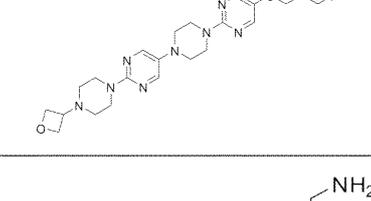
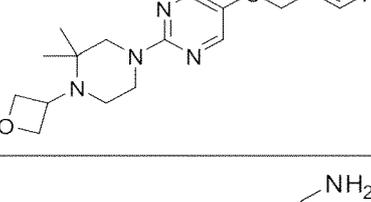
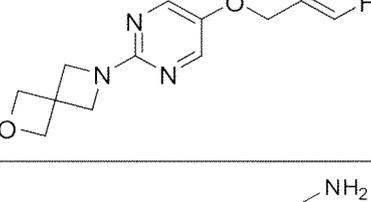
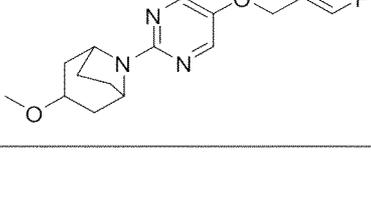
где m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В другом предпочтительном примере R_7 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C5-C6 циклоалкила, 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом азота, 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом кислорода, 5-12-членного гетероароматического кольца (моноциклическое, сопряженное кольцо или конденсированное кольцо); или R_7 выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C1-C6 алкоксила, и L_3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-12-членного мостикового кольца и 5-12-членного кислородсодержащего спирогетероциклического кольца.

В другом предпочтительном примере R_7 выбран из группы, состоящей из , где каждый из p и q независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4, а сумма p и $q \geq 1$.

В другом предпочтительном примере соединение выбрано из следующей группы:



5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

Во втором аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая

композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно первому аспекту настоящего изобретения или его стереоизомеров, или рацематов, или их фармацевтически приемлемых солей, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом предпочтительном примере фармацевтическая композиция используется для предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных с SSAO или регулируемых белком SSAO/VAP-1; предпочтительно, заболевания выбраны из группы, состоящей из воспалительных заболеваний и/или заболеваний, связанных с воспалением, диабета и/или заболеваний, связанных с диабетом, психических расстройств, ишемических заболеваний, сосудистых заболеваний, глазных заболеваний, фиброза, нейровоспалительных заболеваний, рака, связанных с болью заболеваний или отторжения тканевого трансплантата.

В другом предпочтительном примере воспалительные заболевания и/или заболевания, связанные с воспалением, выбраны из группы, состоящей из артрита (включая ювенильный ревматоидный артрит) и боли, вызванной артритом, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (например, синдром раздраженного кишечника), псориаза, астмы, пневмонии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктаза, воспаления кожи, заболевания глаз, контактного дерматита, гепатита, аутоиммунного заболевания печени, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита, аутоиммунного холангита, алкогольного холангита, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни, инсульта и его осложнений, инфаркта миокарда и его осложнений, разрушение воспалительных клеток после инсульта, синовита, системного воспалительного сепсиса и т. д.

В другом предпочтительном примере боль выбрана из группы, состоящей из мышечной боли, боли в костях и при артрите, невропатической боли, боли, вызванной опухолью, боли в пояснице, воспалительной боли и т. д.

В другом предпочтительном примере глазные заболевания представляют собой увеит или дегенерацию желтого пятна.

В другом предпочтительном примере фиброз выбран из группы, состоящей из муковисцидоза, идиопатического фиброза легких, фиброза печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени, такую как неалкогольный стеатогепатит (NASH), и вызванный алкоголем фиброз, вызывающий цирроз печени, почечного фиброза, склеродермии, радиационно-индуцированного фиброза и осложнения, вызванные

фиброзом.

В другом предпочтительном примере нейровоспалительные заболевания выбраны из группы, состоящей из инсульта, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, рассеянного склероза, хронического рассеянного склероза и т. д.

В другом предпочтительном примере рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака груди, рака толстой и прямой кишки, рака анального канала, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичников, рака печени и желчных протоков, рака пищевода, неходжкинской лимфомы, рака мочевого пузыря, рака матки, глиомы, глиобластомы, медуллобластомы и других опухолей головного мозга, рака почки, рака головы и шеи, рака желудка, множественной миеломы, тестикулярного рака, герминогенной опухоли, нейроэндокринной опухоли, рака шейки матки, доброкачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, груди и других органов, перстневидно-клеточной карциномы, мезенхимно-клеточных опухолей, включая саркому, фибросаркому, гемангиому, ангиоматоз, гемангиоперицитому, псевдоангиоматозную стромальную гиперплазию, миофибробластому, фиброматоз, воспалительную миофибробластому, липому, ангиолипому, гранулезоклеточной опухоли яичника, фибронейромы, невриномы, ангиосаркомы, липосаркомы, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, лейомиомы или лейомиосаркомы.

В другом предпочтительном примере диабетом и/или связанными с диабетом заболеваниями являются диабет I типа, диабет II типа, синдром X, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая невропатия или диабетический отек желтого пятна.

В другом предпочтительном варианте осуществления психические расстройства представляют собой тяжелую депрессию, биполярную депрессию или синдром нарушения внимания с гиперактивностью.

В другом предпочтительном примере ишемические заболевания представляют собой инсульт и/или его осложнения, инфаркт миокарда и/или его осложнения или повреждение тканей воспалительными клетками после инсульта.

В другом предпочтительном примере сосудистые заболевания представляют собой атеросклероз, хроническую сердечную недостаточность или застойную сердечную недостаточность.

В другом предпочтительном примере артрит представляет собой остеоартрит, ревматический артрит, ревматоидный артрит или ювенильный ревматоидный артрит.

В другом предпочтительном примере системный воспалительный синдром представляет собой системный воспалительный сепсис.

В другом предпочтительном примере воспалительное заболевание кишечника представляет собой заболевание раздраженного кишечника.

В другом предпочтительном примере заболевания печени представляют собой аутоиммунное заболевание печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, алкогольную болезнь печени или неалкогольную жировую болезнь печени.

В другом предпочтительном примере респираторные заболевания представляют собой астму, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, воспаление легких, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхит или бронхоэктазию.

В другом предпочтительном примере глазные заболевания представляют собой увеит, ирит, ретинит, аутоиммунное глазное воспаление, воспаление или дегенерацию желтого пятна, вызванные ангиогенезом и/или лимфогенезом.

В другом предпочтительном примере кожные заболевания представляют собой контактный дерматит, воспаление кожи, псориаз или экзему.

В другом предпочтительном примере нейровоспалительными заболеваниями являются болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, рассеянный склероз или хронический рассеянный склероз.

В другом предпочтительном примере неалкогольными жировыми болезнями печени являются простую неалкогольную болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, криптогенный цирроз печени, связанный с неалкогольной жировой болезнью печени, или первичный рак печени.

В третьем аспекте настоящего изобретения предлагается применение соединения согласно первому аспекту настоящего изобретения или его стереоизомеров, или рацематов, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции согласно второму аспекту настоящего изобретения, при этом он используется для приготовления лекарственных средств для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с SSAO или регулируемых белком или активностью SSAO/VAP-1.

В другом предпочтительном примере заболевания, связанные с SSAO или регулируемые белком или активностью SSAO/VAP-1, выбраны из группы, состоящей из воспалительных заболеваний и/или заболеваний, связанных с воспалением, диабета и/или

заболеваний, связанных с диабетом, психических расстройств, ишемических заболеваний, сосудистых заболеваний, глазных заболеваний, фиброза, нейровоспалительных заболеваний, рака, фиброза или отторжения тканевого трансплантата.

В одном варианте осуществления способа и применения настоящего изобретения заболевания представляют собой вызванные диабетом заболевания, выбранные из диабетической нефропатии, гломерулосклероза, диабетической ретинопатии, неалкогольной жировой болезни печени и неоваскуляризации хориоидеи.

В другом варианте осуществления способа и применения настоящего изобретения заболевания представляют собой нейровоспалительные заболевания. В других вариантах осуществления способов и применений настоящего изобретения заболевания выбраны из фиброза печени, цирроза печени, фиброза почек, идиопатического фиброза легких и фиброза, индуцированного облучением. В других вариантах реализации способа и применения изобретения заболевание представляет собой рак.

Следует понимать, что в рамках настоящего изобретения вышеупомянутые технические характеристики в данном документе и технические характеристики, конкретно описанные ниже (такие как примеры), могут быть объединены друг с другом, тем самым составляя новые или предпочтительные технические решения, которые не нужно здесь снова указывать.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг.1 показаны результаты фармакодинамического исследования соединений SSAO в биологическом исследовании согласно примеру 6 на модели заболевания, связанного с глазным воспалением;

На фиг.2 показано влияние соединения по настоящему изобретению на экспрессию генов воспалительного сигнального пути в сетчатке на модели воспалительного заболевания, индуцированного LPS, у крыс.

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретатель впервые обнаружил класс низкомолекулярных ингибиторов SSAO после обширных и глубоких исследований. Настоящее изобретение было выполнено на этой основе.

Термины

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в

данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежит это изобретение.

Используемые здесь термины «содержащий» или «состоящий (включающий)» могут быть открытой формой, полузакрытой формой и закрытой формой. Другими словами, эти термины также включают «в основном состоящий из» или «состоящий из».

Используемый здесь термин «алкил» относится к полностью насыщенной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода и связанной с остальной частью молекулы одинарной связью; имеющей, например, от 1 до 12 (предпочтительно от 1 до 8, более предпочтительно от 1 до 6) атомов углерода, такой как метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил, *n*-бутил, *изобу*тил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, *n*-гексил, гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, октил, нонил и децил и т.п., но не ограничивается ими. Для целей настоящего изобретения термин «C1-C6 алкил» относится к алкильным группам, содержащим от 1 до 6 атомов углерода.

Используемый здесь термин «алкоксил» относится к алкилокси. Алкильная группа такая, как определено выше.

Используемый здесь термин «циклоалкил» относится к циклическим алкильным группам, состоящим только из атомов углерода и атомов водорода. Например, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.д., циклоалкильная группа может необязательно иметь конденсированное кольцо, спирокольцо или мостиковую кольцевую структуру. «C3-C5-циклоалкил» относится к циклическим алкильным группам, имеющим от 3 до 5 атомов углерода; «C5-C6-циклоалкил» относится к циклическим алкильным группам, имеющим от 5 до 6 атомов углерода.

Термин «5-12-членный гетероциклил» или «5-12-членное гетероциклическое кольцо» как группа или часть других групп в данном документе относится к стабильным 5-12-членным неароматическим циклическим группам, состоящим из атомов углерода и 1-3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, серы. Если в описании не указано иное, гетероциклил может быть моноциклической, бициклической, трициклической или более кольцевой системой, которая может включать конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему или

спирокольцевую систему; атомы азота, углерода или серы в гетероциклической группе необязательно могут быть окислены; атомы азота необязательно могут быть кватернизованы; гетероциклил может быть частично или полностью насыщенным. Гетероциклил может быть связан с остальной частью молекулы одинарной связью через атом углерода или гетероатом. В конденсированных кольцах, содержащих гетероциклил, одно или несколько колец могут быть арилом или гетероарилом, как определено ниже, при условии, что мостик с остальной частью молекулы представляет собой неароматические кольцевые атомы. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими: тетрагидропирролил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, тиоморфолинил, 2,7-диаза-спиро[3.5]нонан-7-ил, 2-окса-6-аза-спиро[3.3]гептан-6-ил, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил, азетидинил, пиранил, тетрагидропиранил, тиопиранил, тетрагидрофуранил, оксазинил, диоксанил, тетрагидроизохинолинил, декагидроизолидизохинолинил, имидазолинил, имидазолидинил, хиназинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, индолин, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, пирролидинил, пирозолидинил, фталимидо и др.

Используемый здесь термин «5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота» относится к 5- или 6-членным гетероциклическим кольцам, содержащим только один атом азота в кольце.

Используемый здесь термин «4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом кислорода» относится к 4-членным, 5-членным или 6-членным гетероциклическим кольцам, содержащим только один атом кислорода в кольце.

Используемый здесь термин «5-6-членное ароматическое кольцо» относится к 5- или 6-членным ароматическим кольцам.

Используемый здесь термин «5-6-членное гетероароматическое кольцо» относится к 5- или 6-членным ароматическим кольцам, имеющим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода.

Используемый здесь термин «галоген» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Соединения по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению представляют собой соединение в соответствии с формулой I или его стереоизомеры или рацематы, или его фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько хиральных атомов углерода и, следовательно, могут составлять энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы. Каждый хиральный атом углерода может быть определен как (R)- или (S)- на основе стереохимии. Настоящее изобретение предполагает включение всех возможных изомеров, а также их рацематов и их оптически чистых форм. Для получения указанных здесь соединений рацематы, диастереомеры или энантиомеры могут быть выбраны в качестве исходных материалов или промежуточных продуктов. Оптически активные изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или могут быть разделены с использованием общепринятых методов, таких как кристаллизация и хиральная хроматография и т. д.

Общепринятые методы получения/разделения индивидуальных изомеров включают хиральный синтез из подходящих оптически чистых предшественников или разделение рацематов (или рацематов солей или производных) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии, см., например, Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED.*, Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» включает фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли и фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли.

«Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли» относятся к солям, образованным с неорганической кислотой или органической кислотой, которые могут сохранять биологическую эффективность свободного основания без других побочных эффектов. Соли неорганических кислот включают, но не ограничиваются ими, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, нитрат, фосфат и т. д. ; соли органических кислот включают, но не ограничиваются ими, формиат, ацетат, 2,2-дихлорацетат, трифторацетат, пропионат, капронат, каприлат, капрат, ундециленат, гликолят, глюконат, лактат, себацинат, адипат, глутарат, малонат, оксалат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, цитрат, пальмитат, стеарат, олеат, циннамат, лаурат, малат, глутамат, пироглутамат, аспартат, бензоат, метансульфонат, бензолсульфонат, *n*-

толуолсульфонат, альгинат, аскорбат, салицилат, 4-аминосалицилат, нафталиндисульфат и др. Эти соли могут быть получены способами, известными в данной области.

«Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли» относятся к солям, образованным с неорганическим основанием или органическим основанием, которые могут сохранять биологическую эффективность свободной кислоты без других побочных эффектов. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и тому подобное. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, следующие соли: первичные амины, вторичные амины и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, диметилэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, пурин, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовая смола и др. Предпочтительные органические основания включают изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. Эти соли можно получить способами, известными в данной области.

Способы получения

Следующая схема реакции в качестве примера иллюстрирует способ получения соединения формулы I, или его стереоизомера, или рацемата, или его фармацевтически приемлемых солей, где каждая группа является такой, как описано выше. Следует понимать, что комбинации заместителей и/или переменных в формуле допустимы только тогда, когда такие комбинации приводят к стабильным соединениям в следующих схемах реакций. Также следует понимать, что другая формула может быть получена специалистами в области органической химии способами, раскрытыми в данном документе (путем применения соответственно замещенных исходных материалов и изменения параметров синтеза, если необходимо, с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области

техники) или известными способами.

Специалисты в данной области также должны понимать, что некоторые функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите соответствующими защитными группами в способах, описанных ниже. Такие функциональные группы включают гидроксил, амина, меркапто и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксигруппы включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и т.д. Подходящие защитные группы для амина, амидино и гуанидино включают *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.д. Подходящие защитные группы для сульфгидрила включают -C(O)-R" (где R" представляет собой алкил, арил или аралкил), *n*-метоксибензил, тритил, и т.д. Подходящие карбоксизащитные группы включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые сложные эфиры.

Защитные группы могут быть введены и удалены в соответствии со стандартной методикой, известной специалистам в данной области, и как описано здесь. Применение защитных групп подробно описано в Greene, T. W. and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley. Защитные группы также могут быть полимерными смолами.

Применение

Соединения по настоящему изобретению *обладают* превосходной ингибирующей активностью SSAO и могут использоваться в фармацевтической композиции с соединениями по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента для предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных с SSAO или регулируемых белком SSAO/VAP-1, такими как атеросклероз, диабет и его осложнения, ожирение, инсульт, хроническое заболевание почек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), аутоиммунное заболевание, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, боль, вызванная артритом, болезнь Альцгеймера, глазные заболевания, заболевания печени (такие как стеатоз печени, гепатит, фиброз печени, цирроз печени, рак печени).

В заявке термин «фармацевтическая композиция» относится к препаратам соединений по настоящему изобретению и средам, общепринятым в данной области, для доставки биологически активных соединений млекопитающим (таким как человек). Среда включает фармацевтически приемлемый носитель. Назначение

фармацевтической композиции состоит в том, чтобы способствовать введению в организм, что способствует абсорбции активного ингредиента и, таким образом, проявлять биологическую активность.

В заявке термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу (например, носителям или разбавителям), которое не влияет на биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, то есть вещество можно вводить пациентам, не вызывая нежелательных биологических реакций или взаимодействий с любыми компонентами, включенными в композицию, нежелательным образом.

В заявке термин «фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества» включает, но не ограничивается ими, любые адъюванты, носители, вспомогательные вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители, разбавители, консерванты, красители/пигменты, ароматизаторы, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты, диспергаторы, суспендирующие агенты, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители или эмульгаторы, приемлемые для использования людьми или домашним скотом, одобренные соответствующими государственными органами.

В заявке термины «профилактический», «предотвращение» и «предотвращающий» включают уменьшение вероятности возникновения или ухудшения состояния глаз у пациентов.

В заявке термин «лечение» и другие подобные синонимы включают следующие значения:

(i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у млекопитающих, особенно когда такие млекопитающие восприимчивы к заболеванию или состоянию, но не были диагностированы как страдающие этим заболеванием или состоянием;

(ii) подавление болезни или состояния, то есть сдерживание развития;

(iii) облегчение болезни или состояния, то есть отступление от состояния болезни или состояния; или

(iv) ослабление симптомов, вызванных заболеванием или состоянием.

В заявке термин «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» относится к количеству, по меньшей мере, одного агента или соединения, которое достаточно для облегчения

одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, от которого лечатся в некоторой степени после введения. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин, или любые другие желаемые изменения в биологической системе. Например, «эффективное количество» для лечения - это количество композиции, содержащей описанное здесь соединение, необходимое для клинического обеспечения значительного облегчения заболевания. Для определения эффективного количества, подходящего для каждого отдельного случая, можно использовать такие методы, как тесты на повышение дозы.

В заявке термины «введение», «вводить», «введенный» и т.п. относятся к способам доставки соединений или композиций в желаемое место для биологического действия. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, пероральный путь, трансдуоденальный путь, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутривентральную, внутримышечную, внутриартериальную инъекцию или инфузию), местное введение и ректальное введение. Специалисты в данной области знакомы с техникой введения, которую можно использовать для соединений и способов, описанных здесь, например, описанных в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa. В предпочтительном варианте осуществления обсуждаемые здесь соединения и композиции вводят перорально.

В заявке термины «комбинация лекарственных средств», «лекарственные средства комбинированного применения», «комбинированное лекарственное средство», «введение других лечебных средств», «введение других терапевтических средств» и т.д. относятся к медицинскому лечению, полученному путем смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, который включает фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» относится к одновременному введению по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, и по меньшей мере одного синергетического средства пациентам в форме единого целого или единой лекарственной формы. Термин «нефиксированная комбинация» относится к одновременному введению, комбинированному введению или последовательному введению с переменными интервалами по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, и по меньшей мере одного синергетического агента

пациенту в форме отдельных единиц. Это также относится к коктейльной терапии, такой как введение трех или более активных ингредиентов.

Относительная ингибирующая эффективность соединений может быть измерена количеством, необходимым для ингибирования активности аминоксидазы SSAO/VAP-1 различными способами, например, в исследованиях *in vitro* с использованием рекомбинантного человеческого белка или рекомбинантных нечеловеческих ферментов, клеточных исследованиях с использованием клеток, экспрессирующих нормальные ферменты грызунов, исследованиях на клетках, трансфицированных человеческим белком, исследованиях *in vivo* на грызунах и других млекопитающих и т. д.

Также раскрыты способы ингибирования SSAO/VAP-1 у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями и получающих лечение воспалительных заболеваний с использованием соединений, описанных формулами I и II. Воспалительные заболевания человека включают артрит и боль, вызванные артритом, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, псориаз, астму, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхоэктаз, склероз суставов, воспаление, вызванное диабетом, и разрушение воспалительных клеток после инсульта.

Следовательно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования аминоксидазы у людей, нуждающихся в этом. Способ включает введение эффективного количества соединения формулы I или формулы II пациенту для получения положительных терапевтических ответов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, связанных с аминоксидазой. Способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или формулы II нуждающимся в этом людям.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний, регулируемых SSAO/VAP-1. Способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или формулы II нуждающимся в этом людям.

Вышеупомянутый способ применим там, где заболеванием является воспаление. В данном контексте «воспаление» включает различные показания, включая артрит (включая ювенильный ревматоидный артрит), болезнь Крона,

язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника (например, синдром раздраженного кишечника), псориаз, астму, пневмонию, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктаз, воспаление кожи, глазные заболевания, контактный дерматит, гепатит, аутоиммунное заболевание печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит, алкогольная болезнь печени, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь, инсульт и его осложнения, инфаркт миокарда и его осложнения, разрушение воспалительных клеток после инсульта, синовит, системный воспалительный сепсис и т. д.

Вышеупомянутый метод также применим, когда заболевания представляют собой диабет I типа, диабет II типа и их осложнения.

Вышеупомянутый метод также применим, когда заболевания представляют собой дегенерацию желтого пятна и/или другие глазные заболевания.

Вышеупомянутый способ также применим при фиброзе. Используемый здесь термин «фиброз» включает такие заболевания, как муковисцидоз, идиопатический фиброз легких, фиброз печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени, такую как неалкогольный стеатогепатит (NASH) и вызванный алкоголем фиброз, вызывающий цирроз печени, фиброз почек, склеродермию, радиационно-индуцированный фиброз и другие заболевания, при которых чрезмерный фиброз способствует патологии заболевания.

Вышеупомянутый способ применим также для лечения нейровоспалительных заболеваний. Используемый здесь термин «нейровоспалительные заболевания» включает различные показания, включая инсульт, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, рассеянный склероз, хронический рассеянный склероз и т. д.

Вышеупомянутый способ также применим к связанным с болью заболеваниям, выбранным, но не ограничиваясь ими, из следующей группы: мышечная боль, боль в костях и при артрозе, невропатическая боль, боль, вызванная опухолью, поясничная боль и боль в спине, воспалительная боль и т. д.

Вышеупомянутый способ также применим при лечении рака. В одном варианте осуществления рак выбран из рака легких, рака груди, рака толстой и прямой кишки, рака анального канала, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичников,

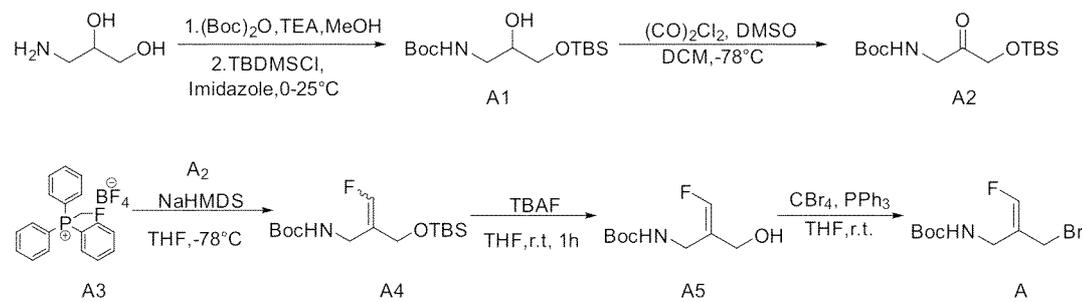
рака печени и желчных протоков, рака пищевода, неходжкинской лимфомы, рака мочевого пузыря, рака матки, глиомы, глиобластомы, медуллобластомы и других опухолей головного мозга, рака почек, рака головы и шеи, рака желудка, множественной миеломы, тестикулярного рака, герминогенной опухоли, нейроэндокринной опухоли, рака шейки матки, доброкачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, молочной железы и других органов, перстневидно-клеточной карциномы, мезенхимно-клеточной опухоли, включая саркому, фибросаркому, гемангиому, ангиоматоз, гемангиоперицитому, псевдоангиоматозную стромальную гиперплазию, миофибробластому, фиброматоз, воспалительную миофибробластому, липому, ангиолипому, гранулезоклеточную опухоль, фибронейроному, невриному, ангиосаркому, липосаркому, рабдомиосаркому, остеосаркому, лейомиому или лейомиосаркому.

Настоящие изобретения будут дополнительно проиллюстрированы ниже со ссылкой на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации изобретения, но не для ограничения объема изобретения. Экспериментальные способы без особых условий, описанные в следующих примерах, обычно выполняются в общепринятых условиях или в соответствии с инструкциями производителя. Если не указано иное, процентное содержание и части рассчитываются по массе.

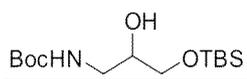
Экспериментальные материалы и реагенты, используемые в следующих примерах, могут быть получены из коммерческих каналов, если не указано иное.

Способ синтеза промежуточного продукта следующий:

Пример А: трет-Бутил (Е)-(2-(бромметил)-3-фтораллил) карбамат

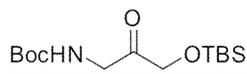


Пример А1:



К раствору 3-аминопропан-1,2-диола (400 г, 4395,6 ммоль) и триэтиламина (665,9 г, 6593,4 ммоль) в метаноле (4 л) при перемешивании добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1040,1 г, 4835,2 ммоль) при 0-10°C. Реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении до полного отсутствия метанола. Остаток растворяли в дихлорметане (5 л), затем добавляли имидазол (448,6 г, 6593,4 ммоль). При 0-10°C раствор TBDMSCl (791,2 г, 5274,7 ммоль) в дихлорметане (1 л) медленно добавляли по каплям в вышеуказанный раствор. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов после добавления, и затем добавляли 1% раствор лимонной кислоты (2 л). Органическую фазу отделяли, дважды промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали *в вакууме*, получая бесцветное масло. Масло растворяли в *n*-гептане (5 л), промывали 5% -ным раствором соли до тех пор, пока не исчезли имидазол и триэтиламин, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали *в вакууме*, получая сырой продукт в виде бесцветного масла (1206,6 г, 91%).

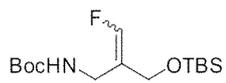
Пример A2:



К раствору оксалилхлорида (203,4 г, 1603,2 ммоль) в безводном дихлорметане (3000 мл) медленно добавляли безводный ДМСО (158,4 г, 2030,8 ммоль) в атмосфере азота при -78°C (примечание: большое количество CO и CO₂ было выпущено, а температура не должна превышать -60°C). После добавления реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем раствор соединения **1-4** (326,0 г, 1068,8 ммоль) в сухом дихлорметане (500 мл) медленно по каплям добавляли в реакционный раствор при -78°C. Кроме того, реакционный раствор перемешивали при -78°C в течение еще 1 часа. Далее медленно добавляли триэтиламин (545,1 г, 5344,0 ммоль) (влажность должна контролироваться) при -78°C. После добавления реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и контролировали с помощью ТСХ. После исчезновения исходных веществ к реакционному раствору добавляли воду (1000 мл), органический слой отделяли и

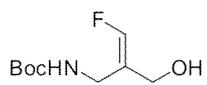
водный слой экстрагировали дихлорметаном (200 мл×2). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали *в вакууме*, получая сырой продукт. Неочищенный продукт растворяли в 3 л *n*-гептана, промывали 3% раствором соли до полного отсутствия триэтиламина и очищали перегонкой с получением указанного в заголовке соединения **A2** (бесцветное масло, 225,0 г, 70,1%).

Пример A4:



Раствор соединения **A3** (438,0 г, 1148,6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1000 мл) добавляли медленно по каплям в раствор бис(триметилсилил)амида натрия (2M, 1673,0 мл, 3346,0 ммоль) в тетрагидрофуране при -68°C . После этого реакционный раствор перемешивали при -68°C в течение 1 часа, и раствор соединения **1-5** (290,0 г, 956,0 ммоль) в тетрагидрофуране (400 мл) медленно добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение еще 8 часов. Реакционный раствор нагревали до 0°C , перемешивали в течение 2 часов и контролировали с помощью ЖХМС. После исчезновения исходных соединений к реакционному раствору добавляли воду (1000 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором соли (200 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали *в вакууме*, получая сырой продукт. К неочищенному продукту добавляли 1 кг силикагеля и элюировали петролейным эфиром. Элюированную жидкость упаривали *в вакууме* с получением остатка. Остаток перегоняли при пониженном давлении (собирали дистилляты при $100-110^{\circ}\text{C}$) с получением **A4** (светло-желтое масло, 173,0 г, 46,2%, E/Z = 10:1). МС (ESI): $m/z=264,15$ [M-56+H]⁺.

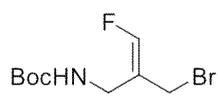
Пример A5: *трет*-Бутил (E)-(3-фтор-2-(гидроксиметил)аллил) карбамат



К раствору примера **A4** (173,0 г, 538,9 ммоль, E:Z = 10:1) в тетрагидрофуране (400 мл) добавляли тетрагидрат ТВАФ (170,0 г, 538,9 ммоль) при 0°C . Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и контролировали с помощью ЖХМС. После исчезновения исходных соединений к

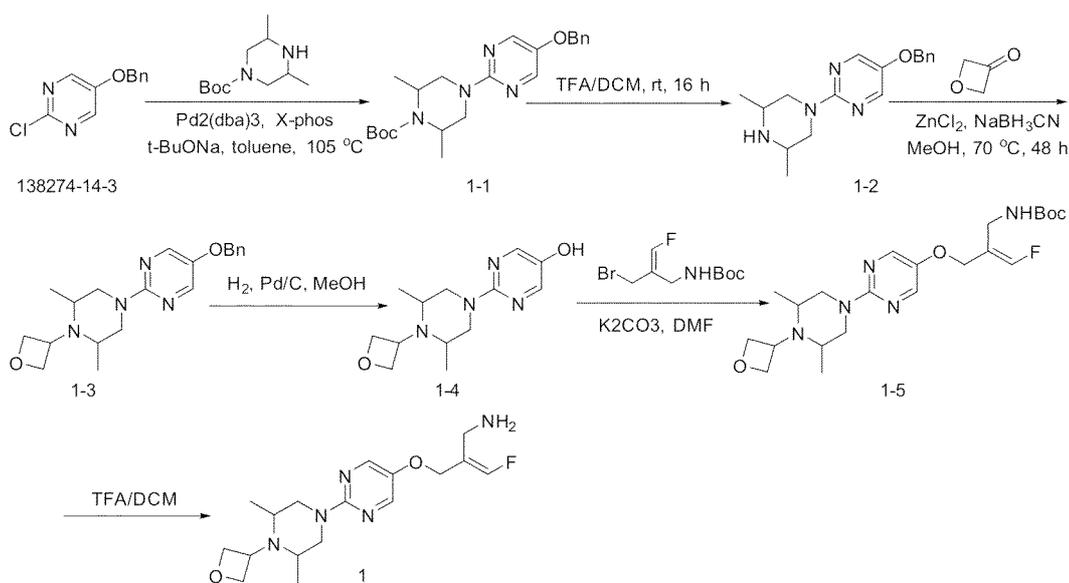
реакционной смеси добавляли воду (1000 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (400 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали 0,1 Н водной соляной кислотой (200 мл × 2) и насыщенным раствором соли (100 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали *в вакууме*, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали перегонкой при пониженном давлении (собирали дистилляты при 100-120°C) с получением указанного в заголовке соединения **A5** (светло-желтое масло, 104,0 г, 94,2%, E:Z = 10:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,59 (д, J = 83,7 Гц, 1H), 5,01 (уш с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,91 (дд, J = 6,5, 1,6 Гц, 2H), 3,81 (уш с, 1H), 1,43 (с, 9H).

Пример A: трет-Бутил (E)-(2-(бромметил)-3-фтораллил)карбамат

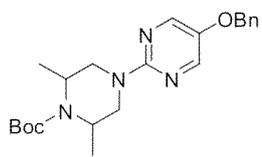


Раствор CBr₄ (251,9 г, 761,0 ммоль) в безводном 1,2-дихлорметане (100 мл) медленно добавляли по каплям к раствору примера **A5** (104,0 г, 507,3 ммоль) и трифенилфосфина (199,4 г, 761,0 ммоль) в безводном 1,2-дихлорметане (580 мл) при 0°C. После добавления по каплям реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. За реакцией следили с помощью ЖХМС. После исчезновения исходных соединений в реакционном растворе реакционный раствор упаривали *в вакууме*, получая сырой продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения **A** (белое твердое вещество 104,0 г, E:Z = 10:1). Его дважды перекристаллизовывали из петролейного эфира (500 мл), получая белое твердое вещество (85,5 г, 63,2%, E: Z = 50: 1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,77 (д, J = 81,2 Гц, 1H), 4,76 (уш с, 1H), 4,00 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 3,95 (дд, J = 3,4, 0,6 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H).

Пример 1: (E)-2-(((2-(3,5-Диметил-4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)оксо)метил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин

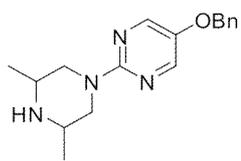


Пример 1-1: *tert*-Бутил 4-(5-(бензилокси)пиримидин-2-ил)-2,6-Диметилпиперазин-1-карбоксилат



К раствору соединения CAS: 138274-14-3 (220 мг, 1,0 ммоль), *tert*-бутил-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (291 мг, 1,5 ммоль), *tert*-бутоксид натрия (174 мг, 2,0 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли трис(бензилиденацетон)дипалладий (0) (45 мг, 0,05 ммоль) и 2-дициклогексилфосфор-2,4,6-диизопропилбифенил (47 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 105 °C в атмосфере азота в течение 1 часа в запаянной пробирке. Реакционный раствор охлаждали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения **1-1** (141 мг, 39%) в виде желтого масла. МС (ESI): $m/z = 399,2 [M+H]^+$.

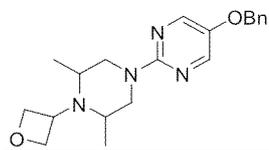
Пример 1-2: 5-(бензилокси)-2-(3,5-Диметилпиперазин-1-ил)пиримидин



Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к раствору соединения **1-1** (141 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали, доводили до pH=9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Раствор экстрагировали этилацетатом (20

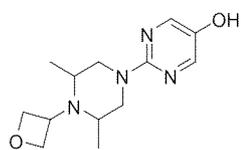
мл × 2), сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **1-2** (105 мг, 99%) в виде желтого масла. МС (ESI): $m/z = 299,1$ $[M+H]^+$.

Пример 1-3: 5-(бензилокси)-2-(3,5-Диметил-4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин



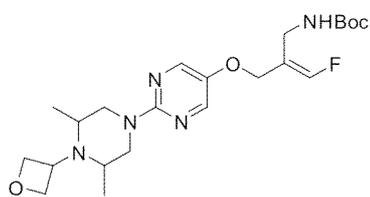
К раствору соединения **1-2** (104 мг, 0,35 ммоль), 3-оксетанона (126 мг, 1,75 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли хлорид цинка в тетрагидрофуране (1 М, 0,52 мл, 0,52 ммоль), цианоборгидрид натрия (66 мг, 1,05 ммоль). Смесь нагревали и перемешивали в течение 48 часов, затем охлаждали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 13:87) с получением указанного в заголовке соединения **1-3** (44 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества. МС (ESI): $m/z = 355,2$ $[M+H]^+$.

Пример 1-4: 2-(3,5-Диметил-4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-фенол



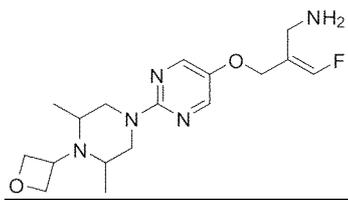
Пример **1-3** (44 мг, 0,12 ммоль) в метаноле (5 мл) помещали в одnogорлую колбу, добавляли палладированный уголь (20 мг) и трижды заменяли водородным баллоном. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Палладированный уголь отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **1-4** (22 мг, 67%) в виде желтого масла. МС (ESI): $m/z = 265,1$ $[M+H]^+$.

Пример 1-5: трет-Бутил(Е)-(2-(((2-(3,5-Диметил-4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)оксо)метил)-3-фтораллил)карбамат



К раствору примера **1-4** (22 мг, 0,08 ммоль) и *трет*-Бутил (Е)-(2-(бромметил)-3-фтораллил)карбамата (26 мг, 0,1 ммоль) в N,N-Диметилформамиде (2 мл) добавляли карбонат калия (17 мг, 0,12 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 часа, а затем реакционный раствор сразу очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 (водный раствор ацетонитрила/муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения **1-5** (15 мг, 40%) в виде бесцветного масла. МС (ESI): $m/z = 452,2 [M+H]^+$.

Пример 1: (Е)-2-(((2-(3,5-Диметил-4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)оксо)метил)-3-фторпроп-2-ен-1-амин

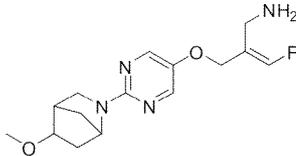
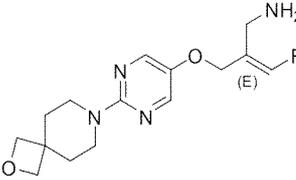


Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к примеру **1-5** (15 мг, 0,033 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали и доводили до pH 7-8 с помощью аммиачной воды, а затем реакционный раствор сразу очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 (водный раствор ацетонитрила/бикарбоната аммония) с получением указанного в заголовке соединения **3** (5,5 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI): $m/z = 352,6 [M+H]^+$.

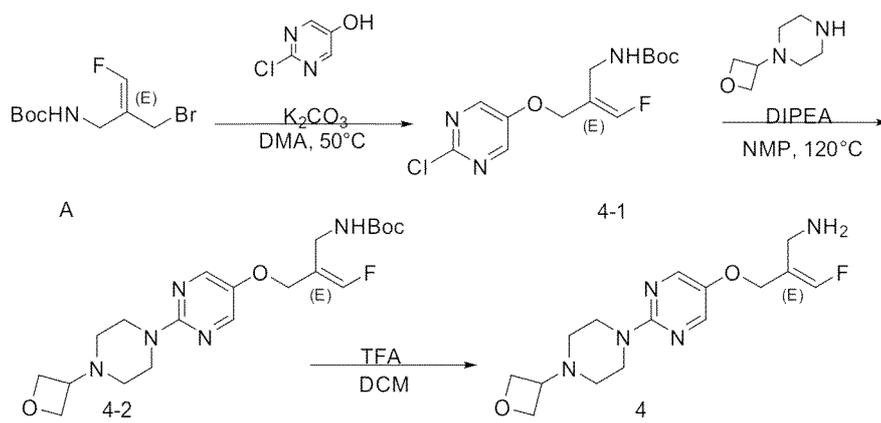
^1H ЯМР(400 МГц, CD_3OD): δ 8,15 (с, 2H), 8,20 (д, $J = 83,6$ Гц, 1H), 4,73 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,54-4,53 (м, 2H), 4,12-4,14 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,48 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 2,81-2,73 (м, 2H), 1,04 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).

Следующие соединения были получены с использованием способа, аналогичного примеру **1**, путем замены соответствующих исходных веществ.

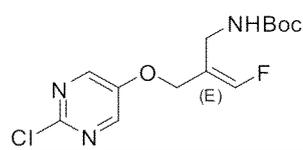
Номер	Структура соединения	ЖХМС, ЯМР
-------	----------------------	-----------

2		<p>МС (ESI): $m/z = 308,9 [M+H]^+$</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J = 82,8$ Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,41 (дд, $J = 3,6, 0,8$ Гц, 2H), 3,55 – 3,47 (м, 3H), 3,44 (дд, $J = 10,3, 4,0$ Гц, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,96 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,01 (ддд, $J = 13,3, 6,8, 2,5$ Гц, 1H), 1,79 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,66 (с, 1H), 1,55 (с, 1H).</p>
3		<p>МС (ESI): $m/z=308,9 [M+H]^+$.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (с, 2H), 6,99 (с, 0,5H), 6,78 (с, 0,5H), 4,51 (дд, $J = 3,6, 0,9$ Гц, 2H), 4,47 (с, 4H), 3,68 – 3,62 (м, 4H), 3,48 (д, $J = 2,1$ Гц, 2H), 1,88 – 1,82 (м, 4H).</p>

Пример 4: (E)-3-фтор-2-(((2-(4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)оксо)метил)проп-2-ен-1-амин



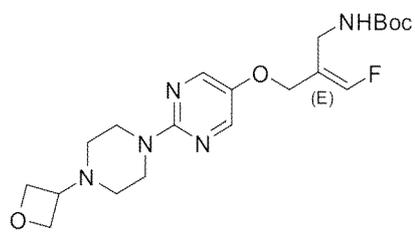
Пример 4-1: трет-Бутил (E)-(2-(((2-хлорпиридин-5-ил)оксо)метил)-3-фтораллил)карбамат



К раствору 2-хлорпиридин-5-фенола (5725 мг, 44,0 ммоль), K_2CO_3 (7600 мг,

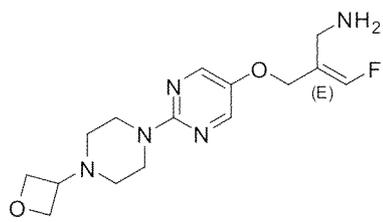
55,0 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (80 мл) добавляли соединение **A** (9800 мг, 36,7 ммоль). Смесь подвергли реакции при 50°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли медленно по каплям к воде (800 мл). Твердое вещество медленно выпадало в осадок. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, пока твердое вещество не стало однородным. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили. Добавляли 200 мл растворителя (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) и перемешивали в течение 6 часов. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения **4-1** (9600 мг, 82,5%) в виде беловатого твердого вещества. МС (ESI): m/z = 262,0 [M-55]⁺.

Пример 4-2: трет-Бутил(E)-3-фтор-2-(((2-(4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)оксо)метил)аллил)карбамат



К раствору примера **4-1** (9600 мг, 30,2 ммоль) в N-метилпирролидоне (80 мл) добавляли 1-(оксобутацико-3-ил)пиперазин (10750 мг, 75,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (7813 мг, 60,5 ммоль). Полученную смесь нагревали в течение ночи при 120°C в запаянной пробирке. После завершения реакции добавляли воду (500 мл). Смесь трижды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы трижды промывали водой (80 мл) и один раз насыщенным раствором соли (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Добавляли 80 мл растворителя (петролейный эфир: этилацетат = 10: 1) и перемешивали в течение 6 часов. Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения **4-2** (10200 мг, 79,6%) в виде беловатого твердого вещества. МС (ESI): m/z = 424,2 [M+H]⁺.

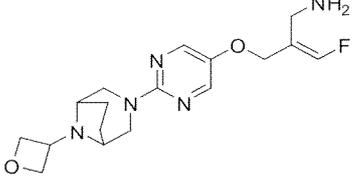
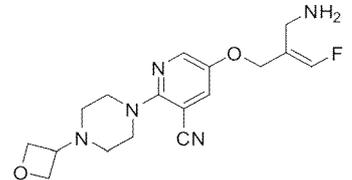
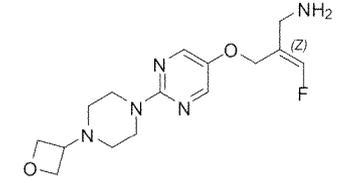
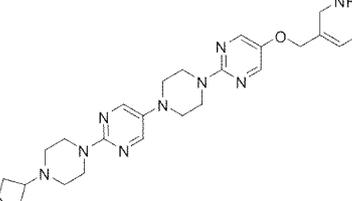
Пример 4: (E)-3-фтор-2-(((2-(4-(оксобутан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)оксо)метил)проп-2-ен-1-амин

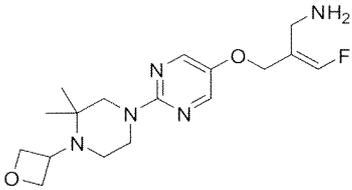
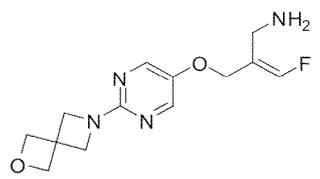
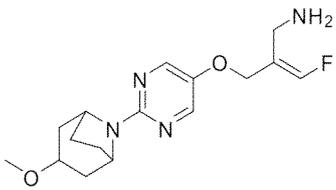


При 0°C к раствору примера **4-2** (8460 мг, 20 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (30 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 3 часов. После завершения реакции раствор концентрировали, а затем добавляли воду (10 мл). По каплям добавляли аммиак для доведения pH до 9. После очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (подвижная фаза: водный раствор ацетонитрил/бикарбонат аммония) указанное в заголовке соединение (6000 мг, 92,8%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ESI): $m/z = 324,0 [M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (с, 2H), 6,94 (с, 0,5H), 6,73 (с, 0,5H), 4,69 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,62 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,52 (дд, $J = 3,6, 0,8$ Гц, 2H), 3,73 (т, $J = 3,9$ Гц, 4H), 3,53 – 3,45 (м, 1H), 3,43 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 2,38 (т, $J = 3,9$ Гц, 4H).

Следующие соединения были получены с использованием способа, аналогичного способам в примерах **1** и **4**, путем замены соответствующих исходных соединений.

Номер	Структура соединения	ЖХМС, ЯМР
5		<p>МС (ESI): $m/z = 352,1[M+H]^+$.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (с, 2H), 8,20 (д, $J = 82,8$ Гц, 1H), 4,71 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,61 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,58-4,57 (м, 2H), 3,73 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,51 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 3,47-3,41 (м, 1H), 2,44 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,17 (с, 2H), 1,51 (с, 6H).</p>

6		<p>MC (ESI): $m/z = 350,6 [M+H]^+$.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (с, 2H), 6,87 (д, $J = 83,2$ Гц, 1H), 4,75 (т, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,58 (т, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,56-4,53 (м, 2H), 4,15-4,11 (м, 2H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,46-3,45 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,12-3,09 (м, 2H), 1,93-1,87 (м, 2H), 1,66-1,58 (м, 2H).</p>
7		<p>MS (ESI): $m/z = 348.6 [M+H]^+$.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 82,8$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,64 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,59-4,52 (м, 2H), 3,60-3,57 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 6H), 2,52 (д, $J = 4,2$ Гц, 4H).</p>
8		<p>MC (ESI): $m/z = 323,9 [M+H]^+$.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 – 8,39 (м, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,01 (д, $J=81,2$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,74 – 3,66 (м, 4H), 3,59 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3,49 – 3,40 (м, 1H), 2,37 – 2,30 (м, 4H).</p>
9		<p>MC (ESI): $m/z = 486,2 [M+H]^+$.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (с, 2H), 8,18 (с, 2H), 7,13 (д, $J = 80,5$ Гц, 1H), 4,83 – 4,76 (м, 4H), 4,56 – 4,52 (м, 2H), 4,37 (тд, $J = 7,0, 3,6$ Гц, 1H), 3,87 – 3,81 (м, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,13 – 3,08 (м, 4H).</p>

10		<p>МС (ESI): $m/z = 352,6 [M+H]^+$.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (с, 2H), 7,15 (д, $J = 81,2$ Гц, 1H), 4,82-4,78 (м, 2H), 4,65-4,62 (м, 2H), 4,58-4,56 (м, 2H), 4,46-4,38 (м, 1H), 3,86-3,83 (м, 2H), 3,79 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,86-2,84 (м, 2H), 1,35-1,08 (м, 6H).</p>
11		<p>МС (ESI): $m/z = 280,9 [M+H]^+$</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,10 (с, 2H), 6,68 (д, $J = 81,9$ Гц, 1H), 4,83 (с, 4H), 4,45 (с, 2H), 4,21 (д, $J = 6,7$ Гц, 4H), 3,57 (с, 2H).</p>
12		<p>МС (ESI): $m/z=322,9 [M+H]^+$.</p> <p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (с, 2H), 7,26 (д, $J = 80,6$ Гц, 1H), 4,77 – 4,67 (м, 4H), 3,84 (с, 2H), 3,52 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,36 – 2,26 (м, 2H), 2,15 – 2,00 (м, 6H).</p>

Пример биологического исследования 1: Анализ ингибирующей активности соединений в отношении SSAO/VAP-1 *in vitro*.

Этот анализ использовали для оценки ингибирующей активности соединений *in vitro* в отношении SSAO/VAP-1 различных видов. Использовали рекомбинантный белок SSAO человека, белок SSAO мыши или белок SSAO крысы (предоставленный Eli Lilly). Набор для определения активности ферментов, набор для анализа MAO-Glo (V1402) был приобретен у Promega. Готовили буфер для ферментной реакции (50 мМ HEPES, 120 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1,4 мМ MgCl₂, 0,001% Tween-20, pH 7,4). Исследуемое соединение растворяли в ДМСО и разбавляли в градиенте 3-кратно концентрации. Конечная концентрация исследуемого соединения в реакционной системе объемом 10 мкл составляла от 1 мкМ до 0,05 нМ при обнаружении SSAO.

Содержание ДМСО в обнаруженной реакции составляло 1%. После того, как раствор исследуемого соединения в ДМСО был разбавлен буфером для ферментной реакции в объемном соотношении 1:25, 2,5 мкл которого было добавлено в каждую лунку планшета для обнаружения, по два повтора для каждой концентрации. В каждую лунку добавляли 5 мкл белка SSAO, разведенного в буфере для ферментной реакции, конечная концентрация которого составляла от 10 нМ до 80 нМ в 10 мкл реакционной системы. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. В каждую лунку добавляли 2,5 мкл реакционного субстрата, разведенного в буфере для ферментативной реакции, конечная концентрация которого составляла 10 мкМ в 10 мкл реакционной системы. После того как смесь прореагировала при комнатной температуре в течение 120 минут, в каждую лунку добавляли 10 мкл детектирующего реагента. Реакционный раствор инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре, и планшет считывали с помощью Synergy Neo 2 для обнаружения. Значение было преобразовано в степень ингибирования по следующей формуле:

$$\text{Степень ингибирования} = (\text{Сигнал}_{\text{полож.}} - \text{Сигнал}_{\text{исслед.}}) / (\text{Сигнал}_{\text{полож.}} - \text{Сигнал}_{\text{отриц.}}) \times 100\%$$

Сигнал_{полож.} представлял собой положительный контроль без исследуемого соединения. Сигнал_{отриц.} представлял собой отрицательный контроль без исследуемого соединения и фермента SSAO, а Сигнал_{исслед.} представлял собой значение обнаружения каждого соединения в различных концентрациях. Значение IC₅₀ рассчитывали с использованием приближения кривой по 4 параметрам. Для соединений со степенью ингибирования менее 50% в пределах исследуемого диапазона соединения значение IC₅₀ было больше, чем самая высокая исследуемая концентрация.

После исследования соединения в примерах настоящего изобретения могут эффективно ингибировать активность фермента SSAO/VAP-1 различных видов, и результаты показаны в таблице 1.

Пример биологического исследования 2: Анализ ингибирующей активности соединений в отношении MAO-A и MAO-B

Рекомбинантный белок MAO-A и MAO-B человека был приобретен у Sigma (M7316, M7441). Другие реагенты такие же, как в примере биологического исследования 1. Конечная концентрация исследуемого соединения в 10 мкл

реакционной системы составляла от 100 мкМ до 5 нМ, когда были обнаружены MAO-A и MAO-B. Конечные концентрации белка MAO-A и MAO-B в 10 мкл реакционной системы составляли 70 нМ и 300 нМ, соответственно, тогда как другие условия реакции были такими же, как и в примере биологического исследования 1. Анализ данных и способ расчета IC₅₀ были такими же, как в примере биологического исследования 1. Для соединений со степенью ингибирования менее 50% в пределах исследуемого диапазона соединения значение IC₅₀ было больше, чем самая высокая исследуемая концентрация. Результаты представлены в таблице 1.

Пример биологического исследования 3: Анализ ингибирующей активности соединений в отношении АОС1

Рекомбинантный белок АОС1/DAO человека был приобретен в R&D systems (Cat: 8298-AO). Amplex UltraRed был приобретен у Thermo Scientific (Cat: A36006). HRP (Cat: P8250) и путресцин (Cat: V900377) были приобретены у Sigma. Готовили буфер для ферментной реакции (50 мМ HEPES, 120 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1,4 мМ MgCl₂, 0,001% Tween-20, pH 7,4). Исследуемое соединение растворяли в ДМСО и разбавляли в градиенте 3-кратно концентрации. Конечная концентрация исследуемого соединения в 10 мкл реакционной системы составляла от 100 мкМ до 5 нМ при обнаружении АОС1. Содержание ДМСО в обнаруженной реакции составляло 1%. После того, как раствор исследуемого соединения в ДМСО был разбавлен в буфере для ферментной реакции в объемном соотношении 1:25, 10 мкл смеси добавляли в каждую лунку планшета для обнаружения. 4× смесь субстратов (содержащая 400 мкМ путресцина, 4 ед./мл HRP, 4 мкМ Amplex UltraRed) готовили в буфере для ферментной реакции, 10 мкл которого добавляли в каждую лунку. 20 мкл белка АОС1, разведенного в буфере для ферментной реакции, добавляли в каждую лунку до конечной концентрации 0,4 нМ в 40 мкл реакционной системы. Synergy Neo 2 использовали для считывания планшета на предмет обнаружения. Прибор устанавливали на 30°C, длину волны возбуждения 530 нм, длину волны излучения 590 нм. Обнаружение производилось один раз в минуту в течение 30 минут непрерывно. Активность фермента рассчитывалась на основании увеличения сигнала каждой лунки с 10-й до 30-й минуты. Значение было преобразовано в степень ингибирования по следующей формуле:

$$\text{Степень ингибирования} = (\text{Сигнал}_{\text{полож.}} - \text{Сигнал}_{\text{исслед.}}) / (\text{Сигнал}_{\text{полож.}} -$$

Сигнал_{Отриц.})×100%

Сигнал_{Полож.} представлял собой положительный контроль без исследуемого соединения. Сигнал_{Отриц.} представлял собой отрицательный контроль без исследуемого соединения и АОС1, а Сигнал_{Исслед.} представлял собой значение обнаружения разных соединений при каждой концентрации. Значение IC₅₀ рассчитывали с использованием приближения кривой по 4 параметрам. Для соединений со степенью ингибирования менее 50% в пределах исследуемого диапазона соединения значение IC₅₀ было больше, чем самая высокая исследуемая концентрация.

Результаты показаны в таблице 1.

Пример биологического исследования 4: Анализ ингибирующей активности соединений в отношении АОС2.

Рекомбинантный белок АОС2 человека (предоставлен Eli Lilly). Другие реагенты такие же, как и в примере биологического исследования 1. Конечная концентрация исследуемого соединения в 10 мкл реакционной системы составляла от 100 мкМ до 5 нМ при обнаружении АОС2, тогда как другие условия реакции были такими же, как в примере биологического исследования 1. Анализ данных и способ расчета IC₅₀ были такими же, как и в примере биологического исследования 1. Для соединений со степенью ингибирования менее 50% в пределах исследуемого диапазона соединения значение IC₅₀ было больше, чем самая высокая исследуемая концентрация.

Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Ингибирующая активность IC₅₀ (нМ) соединений *in vitro* против SSAO различных видов и других аминоксидаз

Пример	S S A O человека	АОС1	АОС2	MAO-A	MAO-B	S S A O крысы	S S A O мыши
1	A	E	F	I	K	NA	NA
2	A	D	G	H	K	L	L
3	A	D	G	H	K	NA	NA
4	A	E	G	I	K	L	L
5	B	E	F	I	K	NA	NA

6	B	E	F	I	K	NA	NA
7	C	E	G	I	J	NA	NA
8	A	E	G	H	J	NA	NA
9	A	D	F	I	K	NA	NA
10	B	E	G	I	K	NA	NA
11	C	NA	NA	H	K	NA	NA
12	A	E	G	H	K	L	L

Фермент	Буква	Ингибирующая активность IC ₅₀ (нМ)
SSAO человека	A	<10
	B	10~50
	C	>50
АОС1	D	100~10000
	E	>10000
АОС2	F	100~1000
	G	>1000
MAO-A	H	2000~100000
	I	>100000
MAO-B	J	5000~20000
	K	>20000
SSAO крысы	L	<100
SSAO мыши	L	<100

Приведенные выше результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению проявляют превосходную ингибирующую активность против АОС3 и довольно хорошую селективность в отношении подтипов аминоксидазы.

Пример биологического исследования 5: Анализ ингибирующей активности соединений в отношении SSAO/VAP-1 на модели мышь/крыса

Набор для анализа MAO-Glo (Promega, V1402) использовали для определения активности SSAO в тканях животных. После того, как исследуемые соединения были введены животному, была рассчитана активность фермента SSAO путем измерения активности моноаминоксидаз в гомогенате ткани животного, который был нечувствителен к ингибиторам MAO клогилину и паргилину. Соединения вводили крысам перорально в различных дозах, и контрольным животным перорально вводили тот же объем носителя. Плазма, головной мозг, сетчатка, тонкий кишечник, легкие, печень и почки животных были собраны соответственно через 24 часа после введения (животных перфузировали PBS перед забором тонкой кишки, легких, печени и почек) и хранили в -80°C в холодильнике до анализа. Каждую ткань гомогенизировали в буфере для лизиса гомогената ткани (20 mM HEPES, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM ЭДТА, 1 mM EGTA, 1% Тритон X-100 и 1 таблетка ингибитора протеазы Roche Complete). Гомогенат центрифугировали при 12000 об/мин при 4°C в течение 30 минут для удаления фрагментов ткани. 5 мкл надосадочной жидкости и 2 мкл смеси клогилина (10 мкМ) и паргилина (10 мкМ) инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли 2 мкл субстрата из набора для анализа MAO-Glo, и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 60 минут. Реагенты для обнаружения добавляли для гашения реакции в соответствии с инструкциями. Данные о флуоресценции считывались с помощью Biotek Neo2. Активность моноаминоксидазы в тканях, которые не чувствительны к ингибиторам MAO, использовали для представления активности SSAO. Процент активности SSAO у животных, которым вводили соединения, сравнивали с таковым у контрольных животных для расчета степени ингибирования соединения.

Результаты испытаний показывают, что соединения могут эффективно ингибировать активность SSAO в различных тканях животных после введения. Результаты представлены в Таблице 2 и Таблице 3.

Таблица 2 - Оставшийся процент активности SSAO (% активности SSAO) через 24 часа после однократного введения соединения

Пример	Доза (мг/кг)	Плазма	Головной мозг	Сетчатка
2	0,6	24,3±5,2	49,1±21,2	28,7±8,5
3	1	15,2±2,6	55,6±10,5	8,9±3,2
10	0,6	5,8±2,1	27,3±1,8	8±0,8
12	1	25,6±3	63,1±12,1	24,6±3,5

Данные в таблице представлены как среднее ± SEM, N = 3.

Таблица 3 - Оставшийся процент активности SSAO (% активности SSAO) соединения примера 4 через 24 часа после однократного введения

Доза (мг/кг)	Плазма	Головной мозг	Сетчатка	Печень	Легкие	Почки	Тонкий кишечник
15	1,1±0,4	4±1,7	3±2,2	-2,4±5,4	2,2±0,2	2,4±1,3	1,1±0,9
3	1,8±0,2	22,1±7,7	5,2±2,4	5,3±3,2	4,6±2,5	0,7±1,8	11,1±4,4
0,6	12,9±2,2	26,5±11,8	8±1,2	3±7,6	14,1±3,8	26,2±10,1	38,9±3,2
0,12	33,7±1,9	75,4±7,4	25,1±5,3	40,1±8,2	39,8±11,3	46,3±3,5	96,9±21,7
0,025	58,6±4,2	143,1±68,3	49,1±7,1	14,4±8,1	64±20,3	58,7±12,1	/
0,005	61,7±8,2	98,3±25,4	65±14	107,7±33,5	94,9±17,2	99,2±4,1	/
Контроль	99,89±8,8	100±18,7	100±23	99,89±14,4	100±36	99,89±5,7	100±3,2

Данные в таблице представлены как среднее ± SEM, N = 3.

Пример биологического исследования 6: Фармакодинамическое исследование соединения SSAO на модели заболевания, связанного с глазным воспалением.

22 крысы (7-8 недель, 220-250 г) были разделены на 3 группы: контрольная группа (6), модельная группа (8) и группа, обработанная соединением (8). Для модельной группы и группы, обработанной соединением, глазное воспаление вызывали однократной инъекцией 8 мкг/100 мкл липополисахарида (Sigma-Aldrich-L2880) в подушечку лапы. Крысы были разделены на группы в соответствии с их массой тела за 1 час до индукции. Соединение примера 4 (6 мг/кг, 10 мл/кг) или носитель (10 мл/кг) вводили перорально соответственно. Через 24 часа после индукции собирали переднюю внутриглазную жидкость и удаляли глазные яблоки для рассечения сетчатки. Глазное воспаление количественно оценивали путем измерения концентрации белка и количества клеток в внутриглазной жидкости. Метод кПЦР использовался для проверки изменений в экспрессии генов, связанных с воспалением сетчатки глаза.

Методы определения количества клеток и концентрации белка в внутриглазной жидкости:

10 мкл внутриглазной жидкости разводили в 40 мкл PBS и перемешивали, затем 25 мкл смеси смешивали с 75 мкл PBS и центрифугировали при 300 об/мин в течение 5 мин при 4°C. 55 мкл надосадочной жидкости осторожно аспирировали и концентрацию белка определяли в соответствии с методом, описанным в наборе для анализа белков BCA (Pierce-23227); после ресуспендирования оставшегося образца, 40 мкл клеточной суспензии добавляли в 100 мкл 1% FBS/PBS для анализа и подсчета живых клеток с использованием проточной цитометрии NovoCyte 3130 после исключения клеточного дебриса.

По сравнению с контрольной группой, концентрация общего белка в внутриглазной жидкости в модельной группе значительно увеличилась (среднее \pm SEM: 9730,04 \pm 1232,30 мкг/мл против 3147,42 \pm 404,79 мкг/мл), и количество клеток значительно увеличилось (среднее \pm SEM: 48,28 \pm 21,46*10⁴ клеток/мл против 2,69 \pm 0,45*10⁴ клеток/мл), что позволяет предположить, что модель глазного воспалительного заболевания была успешно индуцирована.

По сравнению с модельной группой, концентрация белка была снижена (среднее \pm SEM: 7275,44 \pm 622,66 против 9730,04 \pm 1232,30 мкг/мл), и количество клеток значительно уменьшилось в группе, обработанной соединением (среднее \pm SEM: 5,07 \pm 0,80 * 10⁴ клеток/мл против 48,28 \pm 21,46*10⁴ клеток/мл), предполагая, что соединение примера 4 может значительно облегчить симптомы заболевания,

связанного с глазным воспалением. Как показано на Фигуре 1, соединение примера 4 может значительно облегчить симптомы, связанные с воспалением глаз, на модели индуцированного LPS воспалительного заболевания у крыс. Рисунок 1А. Изменения концентрации белка в внутриглазной жидкости (мкг/мл); Рисунок 1В. Изменения количества клеток в внутриглазной жидкости (*10⁴/мл).

Определение уровня экспрессии генов, связанных с воспалением в сетчатке:

1) Были синтезированы праймеры со следующей информацией:

Н а з в а н и е праймера	Последовательность (5'to3')
Rat-Alox5ap-F	CCTTCGCTGGGCTGATGTAT
Rat-Alox5ap-R	ATAGGATGATCCGCTTGCCG
Rat-Socs3-F	CCCCGCTTTGACTGTGTACT
Rat-Socs3-R	AAAGGAAGGTTCCGTCGGTG
Rat-UBC-F	ACACCAAGAAGGTCAAACAGG
Rat-UBC-R	AGACACCTCCCCATCAAACC
Rat-TLR7-F	AGCTCTGTTCTCCTCCACCA
Rat-TLR7-R	ACCATCGAAACCCAAGGACTC

2) РНК сетчатки экстрагировали в соответствии с инструкциями по использованию набора для экстракции РНК (RNeasy Mini Kit, Qiagen-74104), а затем РНК подвергали обратной транскрипции в кДНК (наборы для обратной транскрипции кДНК высокой емкости, ABI-4374966). Полученную кДНК разбавляли в 10 раз, чтобы она служила шаблоном реакции кПЦР. Согласно инструкциям набора Power SYBR Green (ABI-A25918), реакцию кПЦР проводили на оборудовании CFX384 Real-Time qPCR. Количественный анализ изменений экспрессии для каждой экспрессии гена проводили с использованием программного обеспечения CFX Maestro методом $\Delta\Delta C_t$ с UBC в качестве внутреннего домашнего гена.

По сравнению с контрольной группой уровень экспрессии генов ALOX5AP, SOCS3 и TLR7 значительно увеличился в модельной группе. По сравнению с модельной группой, уровни экспрессии генов ALOX5AP, SOCS3 и TLR7 значительно снизились в группе, обработанной соединением, как показано на фиг.2. После анализа

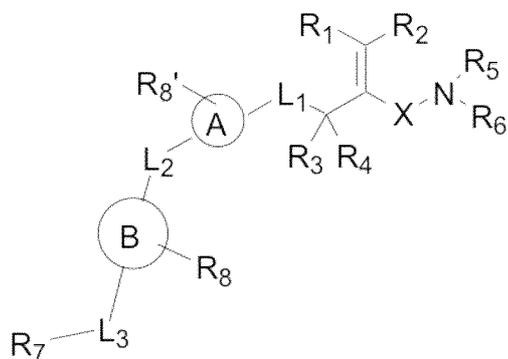
вся экспрессия генов ALOX5AP, SOCS3 и TLR7 регулировалась сигнальным путем NFkB, который был очень важным молекулярным сигнальным путем при воспалительных заболеваниях.

Фигура 2: Соединение примера 4 может значительно снизить уровень экспрессии генов, связанных с воспалением, в сетчатке на модели крыс с индуцированным LPS воспалительным заболеванием. А. ALOX5AP; В. SOCS3; С. TLR7.

Вся литература, упомянутая в настоящей заявке, включена сюда посредством ссылки, как если бы каждая из них отдельно включалась посредством ссылки. Кроме того, следует понимать, что после прочтения приведенных выше методов специалисты в данной области техники могут внести различные изменения и модификации в настоящее изобретение. Эти эквиваленты также входят в объем, определенный прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение в соответствии с формулой I или его стереоизомеры или рацематы, или его фармацевтически приемлемые соли:



где,

A выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного ароматического кольца С₆-С₁₀ и замещенного или незамещенного 5-12-членного гетероароматического кольца, или А представляет собой химическую связь (или ее отсутствие);

В выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного С₃-10 циклоалкила, замещенного или незамещенного С₆-С₁₀ ароматического кольца (включая моноциклическое кольцо и конденсированное кольцо), замещенного или незамещенного 5-12-членного гетероароматического кольца (включая моноциклическое кольцо и конденсированное кольцо), и замещенное или незамещенное 3-12-членное гетероциклическое кольцо (включая моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо и спирокольцо); причем гетероароматическое кольцо или гетероциклическое кольцо также содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы;

L₁ выбран из группы, состоящей из -O-, -NH-, -(C=O)-, -NH(C=O)-, -(C=O)NH-, -NHS(=O)₂-, -S(=O)₂NH- и (CR₉R₁₀)_n; в каждой из вышеуказанных групп, когда пишется слева направо, это означает, что левая сторона группы присоединена к кольцу А, а правая сторона присоединена к -CR₃R₄-;

L₂ представляет собой химическую связь (или ее отсутствие) или группы, выбранные из группы, состоящей из -O-, -NH-, -S-, -(C=O)-, -SO₂-, -NH-(C=O)-NH-, -NH-S(=O)₂-NH-, -(S=O)-, -NH-(S=O)-NH-, -NH-(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(CH=CH)_n-, -(C≡C)_n-, -NH-S(=O)₂-, -S(=O)₂-NH-, С₃-С₈ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклила и (CR₉R₁₀)_n;

L₃ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного С₃-12 карбоциклического кольца (включая моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо и спирокольцо), замещенного или незамещенного 5-12-членного

гетероциклического кольца (включая моноциклическое кольцо, конденсированное кольцо, мостиковое кольцо и спирокольцо) и замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероароматического кольца; гетероциклическое кольцо содержит 1-3 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы;

R_1, R_2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F и Cl;

R_3, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F, -OH, -CN, замещенного или незамещенного C1-C8-алкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4-алкил-C6-C10-арила и замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила; или R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, составляют 3-8-членное карбоциклическое кольцо или 3-8-членное гетероциклическое кольцо; и когда L_1 представляет собой -O-, -NH-, - (C=O)NH- или -S (= O)₂NH-, ни R_3 , ни R_4 не являются группой, выбранной из группы, состоящей из -OH, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4-алкил-C6-C10-арила и замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила;

R_5, R_6 каждый независимо представляет собой водород, или R_5 и R_6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, составляют замещенное или незамещенное 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо; или каждый независимо представляет собой -NR_aR_b, где R_a и R_b каждый независимо представляет собой H, -C1-C8 алкил, замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, -C1-C4-алкил-C6-C10 арил, или R_a и R_b вместе с атомом азота, с которыми они связаны, составляют 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо;

R_7 выбран из следующей группы: замещенные или незамещенные группы, выбранные из группы, состоящей из C5-C6 циклоалкила, 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом азота, 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом кислорода, C1-C6 фторалкоксила, (C1-C6 алкоксил)C1-C6 алкоксила, C1-C6 алкилкарбонила, C2-C6 ациламино, (C1-C6 алкил)NH- и (C1-C6 алкил) (C1-C6 алкил)N-; замещенный означает, что группы замещены группой, выбранной из группы, состоящей из C1-C6 алкоксила, C1-C6 алкилкарбонила, 5-12-членного гетероароматического кольца (моноциклического, сопряженного кольца или конденсированного кольца) и C6-C12 ароматического кольца (моноциклического, сопряженного кольца, конденсированного кольца);

или R_7 выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C1-C6 алкоксила, и L_3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-12-

членного мостикового кольца и 5-12-членного кислородсодержащего спирогетероциклического кольца;

R_8 и R_8' каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Br, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, замещенного или незамещенного C1-C8-алкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4 алкил-C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NHR}_c$, $-\text{SO}_2$ -(C1-C8 алкил) и $-\text{CONR}_a\text{R}_b$; где R_a и R_b каждый независимо представляют собой H, C1-C8-алкил, C1-C4-алкил-C6-C10-арил, или R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, составляют 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо; R_c выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(=\text{O})$ - (C1-C8 алкил) и $-\text{C}(=\text{O})$ - (C6-C10 арил);

R_9 , R_{10} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, C1-C8 алкила, -O-C1-C8 алкила, -O-C3-C8 циклоалкила, -C6-C10 арила, -O-C1-C4-алкил-C6-C10 арила, -S-C1-C8 алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, F, $-\text{OH}$ и $-\text{CN}$; или R_9 и R_{10} вместе с атомом углерода, с которым они связаны, составляют группу, выбранную из группы, состоящей из C3-C8 циклоалкила и 5-12-членного гетероциклила;

X выбран из группы, состоящей из $-\text{C}(=\text{O})$ -, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ - и $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}$;

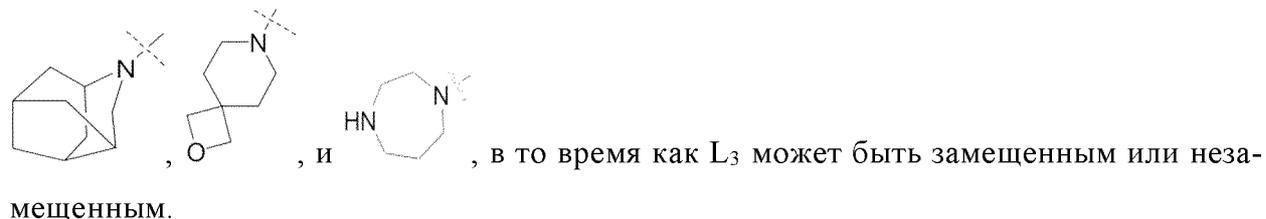
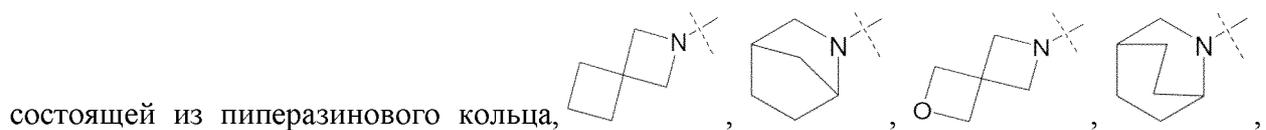
R_{11} , R_{12} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, F, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, замещенного или незамещенного C1-C8-алкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -O-C1-C8 алкила, замещенного или незамещенного -O-C3-C8 циклоалкила, замещенного или незамещенного -C6-C10 арила, замещенного или незамещенного -O-C1-C4 алкил-C6-C10 арила и замещенного или незамещенного -S-C1-C8 алкила; или R_{11} и R_{12} вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, составляют 3-8-членное карбоциклическое кольцо или 3-8-членное гетероциклическое кольцо;

при условии, что указанные выше группы составляют химически стабильную структуру;

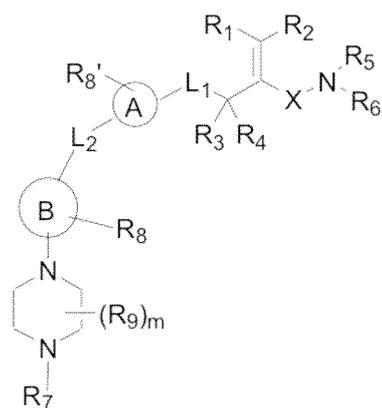
если не указано иное, вышеупомянутый «замещенный» означает один или несколько атомов водорода в группе, замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из оксо ($=\text{O}$), гидроксила, замещенного или незамещенного C5-C6 циклоалкила, замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом азота, 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом кислорода, C1-C6 алкила, C1-C6 алкоксила, C1-C6 фторалкоксила, C1-C6 алкоксил-C1-C6 алкоксила, C1-C6 алкилкарбонила, C2-C6 ациламино, C1-C6 алкил NH-, (C1-C6 алкил) (C1-C6 алкил) N-; заме-

шение означает, что указанная выше группа замещена группой, выбранной из группы, состоящей из C1-C6 алкоксила и C1-C6 алкилкарбонила.

2. Соединение по п. 1, или его стереоизомеры или рацематы, или его фармацевтически приемлемые соли, в котором L₃ представляет собой структуру, выбранную из группы,



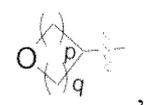
3. Соединение по п. 2, или его стереоизомеры или рацематы, или его фармацевтически приемлемые соли, соединение формулы I имеет структуру, представленную следующей формулой:

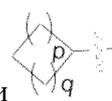


где m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

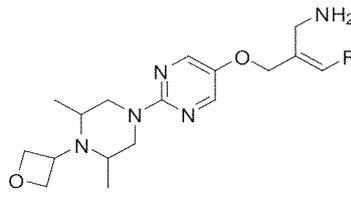
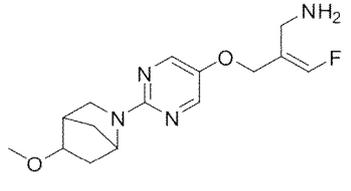
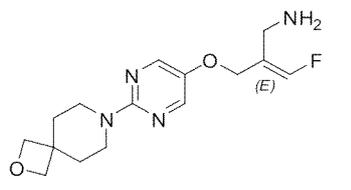
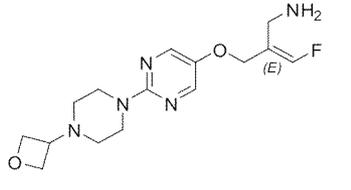
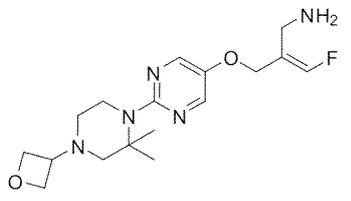
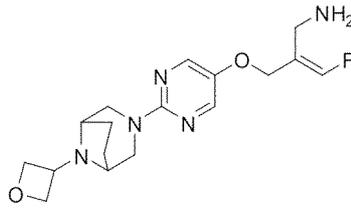
4. Соединение по п. 1, или его стереоизомеры или рацематы, или его фармацевтически приемлемые соли, в котором R₇ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C5-C6 циклоалкила, 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом азота, 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1 атом кислорода, 5-12-членного гетероароматического кольца (моноциклическое, сопряженное кольцо или конденсированное кольцо); или R₇ выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C1-C6 алкоксила, и L₃ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-12-членного мостикового кольца и 5-12-членного кислородсодержащего спiroгетероциклического кольца.

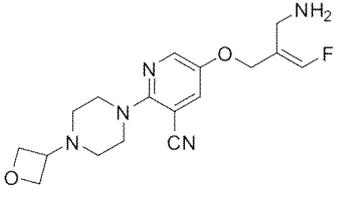
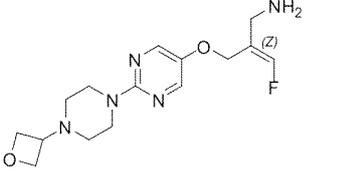
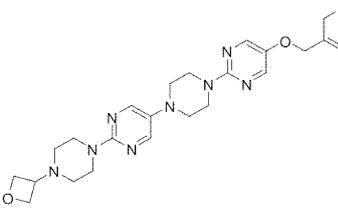
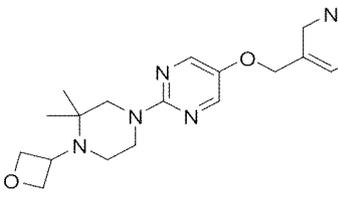
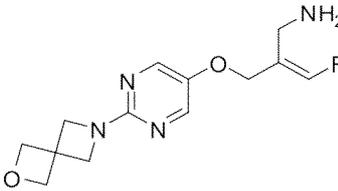
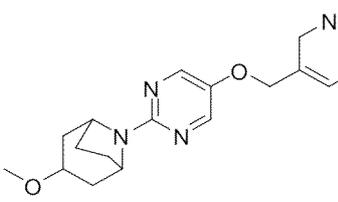
5. Соединение по п. 4, или его стереоизомеры или рацематы, или его фармацевтически приемлемые соли, в котором R₇ выбран из группы, состоящей из




 , или 
 ; где каждый из p и q независимо выбран из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4, а сумма p и q ≥ 1.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором соединение выбрано из следующей группы:

Номер соединения	Структура соединения
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	

7. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-6 или его стереоизомеров или рацематов, или его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый наполнитель.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, в которой фармацевтическая композиция используется для предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных с SSAO или ре-

гулируемых белком SSAO/VAP-1; предпочтительно, заболевания выбраны из группы, состоящей из воспалительных заболеваний и/или заболеваний, связанных с воспалением, диабета и/или заболеваний, связанных с диабетом, психических расстройств, ишемических заболеваний, сосудистых заболеваний, глазных заболеваний, фиброза, нейровоспалительных заболеваний, заболеваний, связанных с болью, рака или отторжения тканевого трансплантата.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой воспалительные заболевания и/или заболевания, связанные с воспалением, выбраны из группы, состоящей из артрита (включая ювенильный ревматоидный артрит) и боли, вызванной артритом, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (например, синдром раздраженного кишечника), псориаза, астмы, пневмонии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктаза, воспаления кожи, заболевания глаз, контактного дерматита, гепатита, аутоиммунного заболевания печени, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита, аутоиммунного холангита, алкогольного холангита, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни, инсульта и его осложнений, инфаркта миокарда и его осложнений, разрушение воспалительных клеток после инсульта, синовита, системного воспалительного сепсиса и т. д.

10. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой воспалительные заболевания и/или заболевания, связанные с воспалением, составляют другой предпочтительный вариант, где воспаление выбрано из группы, состоящей из артрита (включая ювенильный ревматоидный артрит) и боли, вызванной артритом, болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника (например, синдром раздраженного кишечника), псориаза, астмы, пневмонии, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктаза, воспаления кожи, заболевания глаз, контактного дерматита, гепатита, аутоиммунного заболевания печени, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, склерозирующего холангита, аутоиммунного холангита, алкогольного холангита, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни, инсульта и его осложнений, инфаркта миокарда и его осложнений, разрушение воспалительных клеток после инсульта, синовита, системного воспалительного сепсиса и т. д.

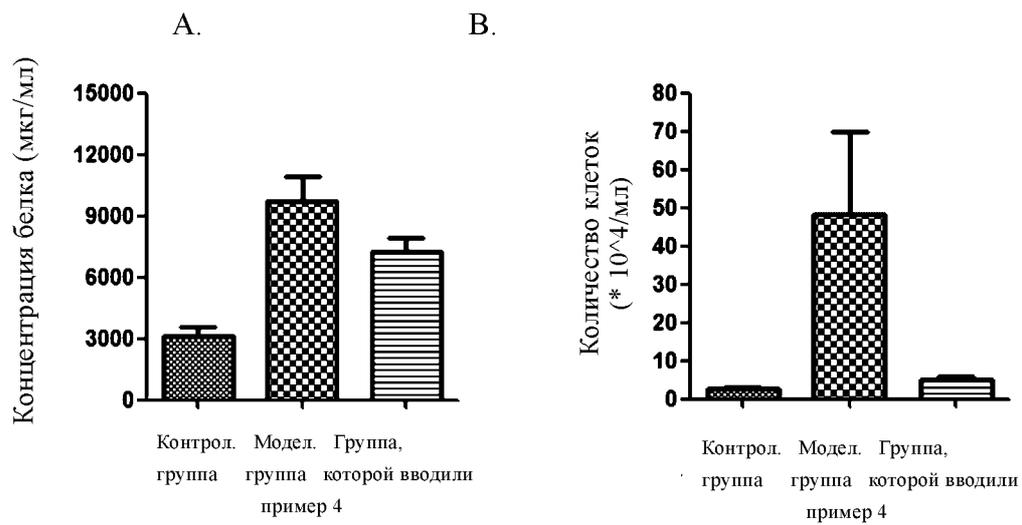
11. Фармацевтическая композиция по п. 8, отличающаяся тем, что диабет и/или заболевания, связанные с диабетом, представляют собой диабет I типа, диабет II типа, синдром X, диабетическую ретинопатию, диабетическую нефропатию, диабетическую невропатию или диабетический отек желтого пятна.

12. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой глазные заболевания представляют собой увеит или дегенерацию желтого пятна.

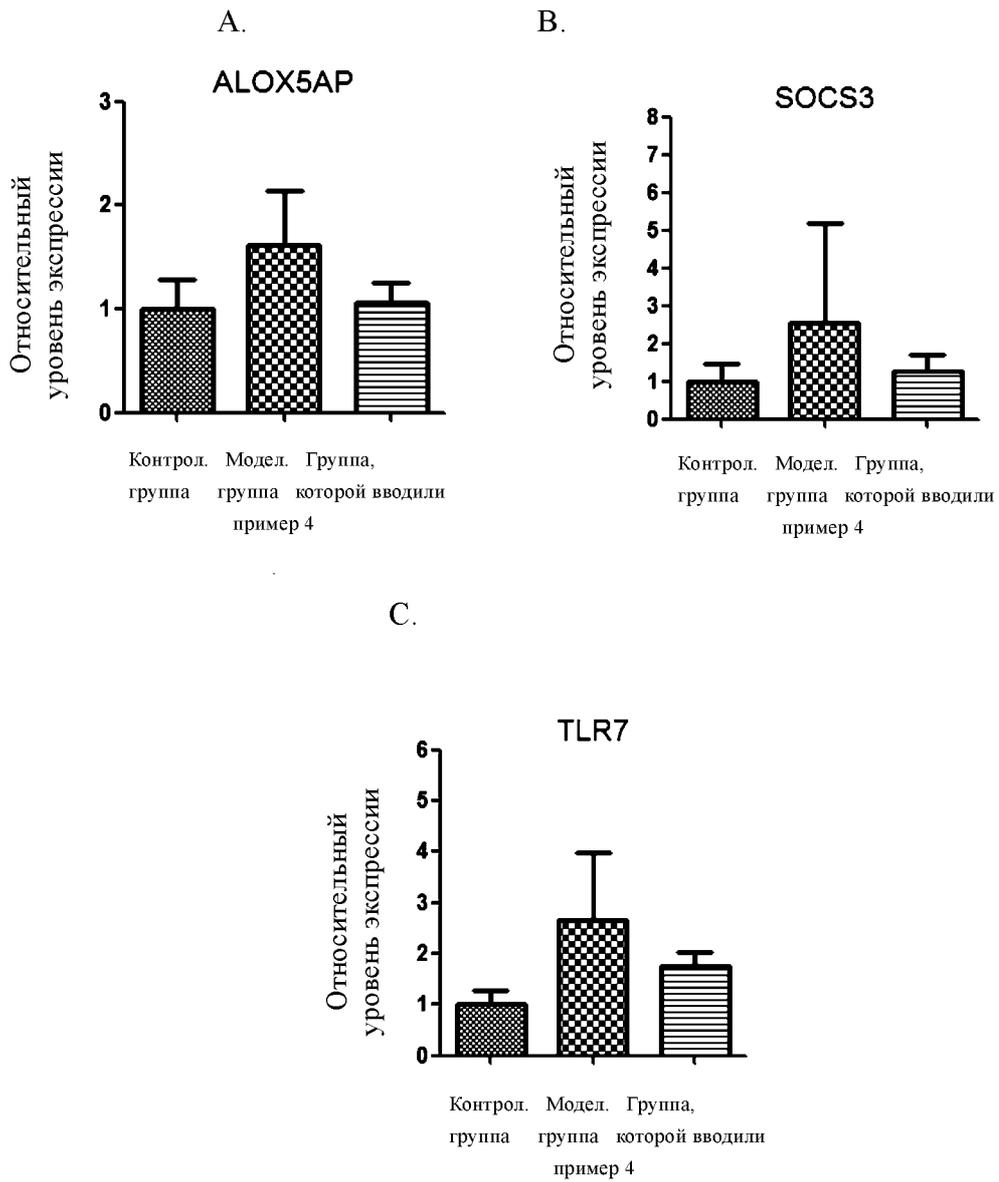
13. Фармацевтическая композиция по п. 8, в которой фиброз выбран из группы, состоящей из муковисцидоза, идиопатического фиброза легких, фиброза печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени, такую как неалкогольный стеатогепатит (NASH) и вызванного алкоголем фиброза, вызывающего цирроз печени, почечного фиброза, склеродермии, радиационно-индуцированного фиброза и осложнений, вызванных фиброзом.

14. Применение соединения по п. 1, или его стереоизомеров, или рацематов, или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции по п. 7, для изготовления лекарственных средств для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с SSAO или регулируемых белком SSAO/VAP-1.

15. Применение по п. 14, в котором заболевания, связанные с SSAO или регулируемые белком SSAO/VAP-1, выбраны из группы, состоящей из воспалительных заболеваний и/или заболеваний, связанных с воспалением, диабета и/или заболеваний, связанных с диабетом, психических расстройств, заболеваний, связанных с болью, ишемических заболеваний, сосудистых заболеваний, глазных заболеваний, фиброза, нейровоспалительных заболеваний, рака, фиброза и отторжения тканевого трансплантата.



Фиг. 1



Фиг. 2