

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090043** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.02

(22) Дата подачи заявки
2018.06.07

(51) Int. Cl. **C07D 471/08** (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ДИАЗАБИЦИКЛИЧЕСКИЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ИМИДАЗОПИРИМИДИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 17176046.5; 17193252.8

(32) 2017.06.14; 2017.09.26

(33) EP

(86) PCT/EP2018/064977

(87) WO 2018/228907 2018.12.20

(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ;
БАЙЕР ФАРМА
АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:
Дельбек Мартина, Хан Михаэль,
Мюллер Томас, Люстиг Клеменс,
Коллинс Карл, Линднер Нильс,
Николай Жанин, Бэк-Броихситтер
Моритц, Альбус Удо, Геринг Дорис,
Розенштайн Бьорн (DE)

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(57) Настоящее изобретение касается новых диазабициклических замещенных производных имидазо[1,2-а]пиримидина, способа их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применения для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как синдром обструктивного и центрального апноэ сна и храп.

A1

202090043

202090043

A1

Диазабициклические замещенные имидазопиримидины и их применение

Настоящее изобретение касается новых, диазабициклических замещенных производных имидазо[1,2-а]пиримидина, способа их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или профилактики заболеваний, а также их применения для производства лекарственных средств для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как синдром обструктивного апноэ сна, синдром центрального апноэ сна и храп.

Калиевые каналы являются самыми распространенными мембранными белками, которые участвуют в большом количестве различных физиологических процессов. К ним также относится регулирование мембранного потенциала и электрической возбудимости нейронов и мышечных клеток. Калиевые каналы разделены на три большие группы, которые различают по количеству трансмембранных доменов (2, 4 или 6). Группа калиевых каналов, в которой два порообразующих домена четырех трансмембранных доменов фланкированы, называется K2P-каналы. Функционально K2P-каналы хорошо передают K^+ -фоновые потоки независимо от времени и напряжения и сильно способствуют сохранению потенциала покоя мембраны. Семейство K2P-каналов включает 15 членов, которые подразделяют на шесть подсемейств, основанных на подобию последовательностей, структур и функций: TWIK, TREK, TASK, TALK, THIK и TRESK.

Особый интерес представляют TASK-1 (KCNK3 или K2P3.1) и TASK-3 (KCNK9 или K2P9.1) TASK (*TWIK-related acid-sensitive K^+ channel*)-подсемейства. Эти каналы функционально отличаются тем, что через них при сохранении независимой от напряжения кинетики проходят так называемые "остаточные" или "фоновые потоки", причем они реагируют на большое количество физиологических и патологических воздействий увеличением или снижением активности. Характерной для TASK-сигналов является чувствительная реакция на изменение внеклеточного pH-значения: Каналы ингибируются при кислотном pH-значении и активируются при щелочном pH-значении.

TASK-1 преимущественно экспримируется в центральной нервной системе и в сердечно-сосудистой системе. Существенная экспрессия TASK-1 может быть обнаружена в мозге, в спинномозговых ганглиях, в двигательных нейронах *Nervus hypoglossus* и *Nervus trigeminus*, в сердце, *Glomus caroticum*, легочной артерии, аорте, легких, поджелудочной железе, плаценте, матке, почках, надпочечниках, тонком кишечнике и желудке, а также на Т-лимфоцитах. TASK-3 в основном экспримируется в центральной нервной системе. Существенная экспрессия TASK-3 может быть обнаружена в мозге, в двигательных нейронах *Nervus hypoglossus* и *Nervus trigeminus* и в нейроэпителиальных клетках *Glomus caroticum* и легких, а также на Т-лимфоцитах. Незначительную экспрессию можно найти в сердце, желудке, ткани яичек и надпочечниках.

TASK-1- и TASK-3-каналы играют роль в регуляции дыхания. Оба канала экспримируются в респираторных нейронах дыхательного центра в стволе мозга, в том числе в нейронах, которые генерируют дыхательный ритм (центральную респираторную группу с комплексом пре-Бётцингера), и в норадреналиновых *Locus caeruleus*, а также в серотонинергических нейронах ядра шва. Благодаря рН-независимости TASK-каналы берут на себя функцию сенсора, который переводит внутриклеточное изменение значения рН в соответствующие клеточные сигналы [Bayliss *et al.*, *Pflügers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. Также в *Glomus caroticum*, периферическом хеморецепторе, который определяет рН, содержание O₂ и CO₂ крови и передает сигналы в дыхательный центр в стволе мозга для регуляции дыхания, экспримируются TASK-1 и TASK-3. Было показано, что TASK-1 нокаутированные мыши обнаруживают уменьшенную вентиляторную реакцию (увеличение частоты дыхания и объема вдоха) на гипоксию и нормоксичную гиперкапнию [Trapp *et al.*, *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Далее TASK-1- и TASK-3-каналы были обнаружены в двигательных нейронах *Nervus hypoglossus*, в XII-ом черепно-мозговом нерве, который обладает важной функцией для сохранения открытого верхних дыхательных путей [Berg *et al.*, *J.* 24, 6693-6702 (2004)].

На модели апноэ сна у наркотизированных свиней проводили интраназальное введение блокатора калиевого канала, который в наномолярной области блокирует канал TASK-1, для предотвращения сжимания глоточной мускулатуры дыхательного пути и для сенсibilизации отрицательного рефлексa

давления верхних дыхательных путей. Предполагалось, что интраназальное введение блокатора калиевого канала деполяризует механорецепторы в верхних дыхательных путях и с помощью активации отрицательного рефлекса давления приведет к усиленной активности мускулатуры верхних дыхательных путей, благодаря чему наступит стабилизация верхних дыхательных путей и не произойдет коллапс. Благодаря этой стабилизации верхних дыхательных путей блокада канала TASK может иметь огромное значение для обструктивного апноэ сна и также для храпа [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper *et al.*, *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

Обструктивное апноэ сна (ОАС) - это нарушение дыхание, связанное со сном, которое отличается повторяющимися эпизодами закупорки верхних дыхательных путей. Во время вдоха проходимость верхних дыхательных путей обеспечивается взаимодействием двух противодействующих сил. Эффекты расширения мускулатуры верхних дыхательных путей противодействуют негативному интралюминарному давлению, сужающему просвет сосуда. Активное сокращение диафрагмы и других дыхательных мышц формирует пониженное давление в дыхательных путях и таким образом является движущей силой дыхания. Стабильность верхних дыхательных путей в значительной степени определяется координацией и сокращающими свойствами дилатирующихся мышц верхних дыхательных путей.

Musculus genioglossus играет решающую роль в патогенезе обструктивного апноэ сна. Активность *Musculus genioglossus* возрастает при понижении давления в глотке как дилатирующего компенсаторного механизма. Иннервируясь от *Nervus hypoglossus* она двигает язык вперед и вниз и таким образом расширяет глоточные дыхательные пути [Verse *et al.*, *Somnologie* 3, 14-20 (1999)]. Напряжение дилатирующихся мышц верхних дыхательных путей также модулируется механорецепторами/рецепторами, реагирующими на растяжение, в носоглоточной полости [Bouillette *et al.*, *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. Во время местной анестезии верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелым апноэ сна можно наблюдать дополнительное уменьшение активности *Musculus genioglossus* во время сна [Berry *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Пациенты с обструктивным апноэ сна имеют высокий риск смертности и заболеваемости вследствие заболеваний сердечно-сосудистой

системы, как, например, повышенное кровяное давление, инфаркт миокарда и апоплексический удар [Vrints *et al.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].

При центральном апноэ сна вследствие нарушения функций головного мозга или нарушения регуляции дыхательных путей наступает эпизодическая задержка дыхательных импульсов. Центральные обусловленные нарушения дыхания приводят к механическим остановкам дыхания, т.е. во время этих эпизодов не происходит активности дыхания, все дыхательные мышцы, включая диафрагму, временно останавливаются. При центральном апноэ сна не происходит закупорки верхних дыхательных путей.

Во время первичного храпа также не наступает закупорка верхних дыхательных путей. Однако при сужении дыхательных путей увеличивается скорость потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. Вместе с расслабленной мускулатурой это вызывает трепетание мягких тканей полости рта и глотки в потоке воздуха. И это легкое вибрирование создает храп.

Обструктивный храп (*синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей, тяжелый храп*, синдром гипопноэ) вызван повторяющейся частичной закупоркой верхних дыхательных путей во сне. Это приводит к повышению сопротивления дыхательных путей и таким образом к усилению дыхательной работы с существенными интраторакальными колебаниями давления. При этом негативное интраторакальное развитие давления во время вдоха может достигнуть таких же значений, как при полной обструкции дыхательных путей при обструктивном апноэ сна. Патологические воздействия на сердце, циркуляцию крови и качество сна соответствуют воздействиям при обструктивном апноэ сна. Во время вдоха происходит патогенез, как при обструктивном апноэ сна при нарушенном механизме рефлекса мышц, дилатирующих глотку во сне. Обструктивный храп часто является начальной стадией для обструктивного апноэ сна [Hollandt *et al.*, *HNO* 48, 628-634 (2000)].

Каналы TASK также играют роль в гибели клеток нейронов. На экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита, индуцированного миелин-олигодендроглиоцитарным гликопротеином (MOG), на экспериментальной модели для рассеянного склероза, TASK-1 нокаутированные мыши обнаружили пониженную нейронную дегенерацию. Блокирование каналов TASK оказывает нейропротективное действие благодаря предотвращению нейронного апоптоза и

поэтому может представлять интерес для лечения нейродегенеративных заболеваний [Bittner *et al.*, *Brain* 132, 2501-2516 (2009)].

Далее описано, что Т-лимфоциты экспримируют каналы TASK-1 и TASK-3 и блокирование этих каналов приводит к уменьшению выработки цитокина и пролиферации после стимуляции Т-лимфоцитов. Селективное блокирование каналов TASK на Т-лимфоцитах улучшило течение болезни на экспериментальной модели рассеянного склероза. Поэтому блокада каналов TASK также имеет значение для лечения аутоиммунных заболеваний [Meuth *et al.*, *J. Biol. Chem.* 283, 14559-14579 (2008)].

TASK-1 и TASK-3 также экспримируются в сердце [Rinné *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 81, 71-80 (2015)]. Так как TASK-1, в частности, сильно экспримируется в проводящей системе сердца и в предсердии, то этот канал мог бы оказывать влияние на нарушение проведения импульса или суправентрикулярную аритмию. В сердце TASK-1 способствует фоновому потоку, который со своей стороны способствует сохранению потенциала покоя, продолжительности потенциала действия и реполяризации [Kim *et al.*, *Am. J. Physiol.* 277, H1669-1678 (1999)]. Было показано на клетках сердечной мышцы человека, что блокада ионного потока TASK-1 приводит к расширению потенциала действия [Limberg *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 613-624 (2011)]. Также у TASK-1 нокаутированных мышей обнаружили увеличение периода QT [Decher *et al.*, *Cell. Physiol. Biochem.* 28, 77-86 (2011)]. Таким образом блокирование TASK-каналов могло бы иметь большое значение для лечения нарушений сердечного ритма, в частности, мерцания предсердий.

TASK-каналы также играют роль в определенных сосудах при регуляции сосудистого тонуса. Важная экспрессия TASK-1 может происходить и в гладкой мускулатуре легочной и брыжеечной артерий. Исследования гладкой мускулатуры легочных артерий человека показали, что TASK-1 играет роль при регуляции легочного тонуса сосудов. TASK-1 может участвовать в гипоксической и азидо-индуцированной легочной вазоконстрикции [Tang *et al.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 41, 476-483 (2009)].

В клетках гломерул коры надпочечников TASK-1 способствует проводимости калия [Czirjak *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 14, 863-874 (2000)].

Каналы TASK возможно также имеют важное значение для апоптоза и онкогенеза. При биопсии клеток рака груди, толстой кишки и легких, а также в метастазирующих клетках рака простаты и в клетках меланомы было обнаружено, что TASK-3 обладает сильной надэкспрессией [Mu *et al.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003); Kim *et al.*, *APMIS* 112, 588-594 (2004); Pocsai *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 2364-2376 (2006)]. Точечная мутация на канале TASK-3, которая выключает действие канала, одновременно обладает противоопухолевым действием (препятствует пролиферации, опухолевому росту, сопротивляемости апоптозу) [Mu *et al.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003)]. Надэкспрессия TASK-3 и TASK-1 в клеточной линии фибропластов крыс (C8-клетки) препятствует внутриклеточному протеканию апоптоза [Liu *et al.*, *Brain Res.* 1031, 164-173 (2005)]. Поэтому блокада TASK-каналов также имеет значение для лечения различных раковых заболеваний.

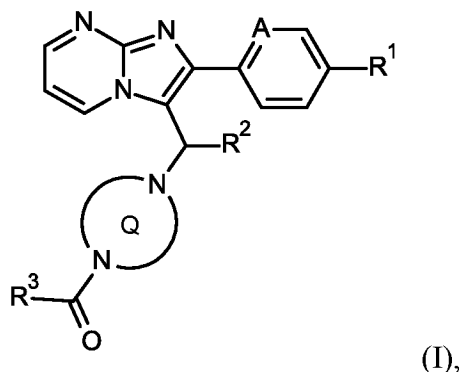
Таким образом задача данного изобретения лежит в получении новых веществ, которые действуют как потенциальные и селективные блокаторы TASK-1- и TASK-3-каналы и подходят в частности, для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая нарушения дыхания, связанные со сном, такие как обструктивные и центральные апноэ сна и храп, а также других заболеваний.

В US 2002/0022624-A1 описаны различные производные азаиндола, среди них также имидазо[1,2-а]пиридины, в качестве антагонистов вещества Р для лечения заболеваний центральной нервной системы. Из WO 02/02557-A2 и WO 2009/143156-A2 известны производные 2-фенилимидазо[1,2-а]пиридина, которые подходят в качестве модуляторов рецепторов GABA_A также для лечения заболеваний ЦНС. В WO 2011/113606-A1 и WO 2012/143796-A2 описывают бициклические производные имидазола, которые подходят для лечения бактериальных инфекций или воспалительных заболеваний. Из EP 2 671 582-A1 известны другие бициклические производные имидазола и их терапевтические возможности применения в качестве ингибиторов калиевых каналов Т-типа. В WO 2012/130322-A1 описывают производные 2,6-диарил-3-(пиперазинометил)-имидазо[1,2-а]пиридина, которые благодаря их HIF-1 ингибирующей активности, в частности, подходят для лечения воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний. В WO 2014/187922-A1 раскрыты различные производные 2-фенил-3-(пиперазинометил)имидазо[1,2-а]пиридин-имидазо[1,2-а]пиразина в качестве ингибиторов транспортеров глюкозы (GLUT), которые можно применять для

лечения воспалительных, профилиративных, метаболических, неврологических и/или аутоимунных заболеваний. Также в WO 2015/144605-A1 и WO 2017/050732-A1 описаны ацилированные бициклические соединения амина, подходят в качестве ингибиторов аутоаксина и продуктов лизофосфатидной кислоты для лечения различных заболеваний. В WO 2016/084866-A1, WO 2016/085783-A1 и WO 2016/088813-A1 обнаруживают ацилированные диазобициклические соединения, которые можно применять благодаря их антагоническому действию на рецепторы орексина для лечения нейродегенеративных, неврологических и психиатрических заболеваний, ментальных расстройств, пищевых расстройств и расстройств сна, в частности, бессонницы.

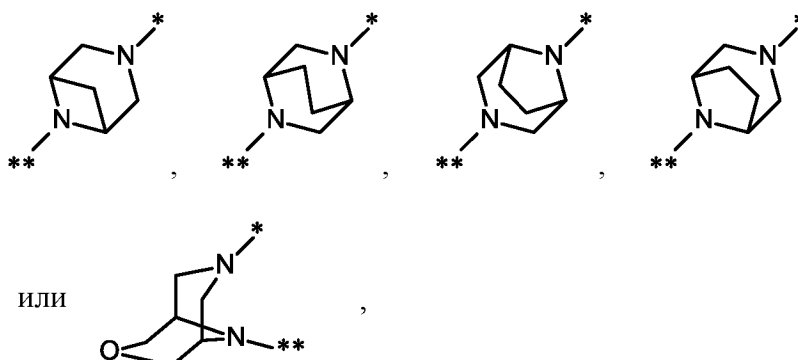
Далее соединение этил-4-[(2-фенилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилата [*регистрационный № CAS 1783141-19-4*] *Chemical Abstracts* индексируют как вещество "Chemical Library" без ссылок на определенную литературу; медицинско-терапевтическое применение для этого соединения до сих пор не описано.

Предметом данного изобретения являются соединения общей формулы (I)



в которой

кольцо Q означает диазгетеробицикл формулы



где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

A означает CH или N,

R^1 означает галоген, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, циклопропил или циклобутил, причем $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил может быть до трех раз замещен фтором, и циклопропил и циклобутил могут быть до двух раз замещены фтором,

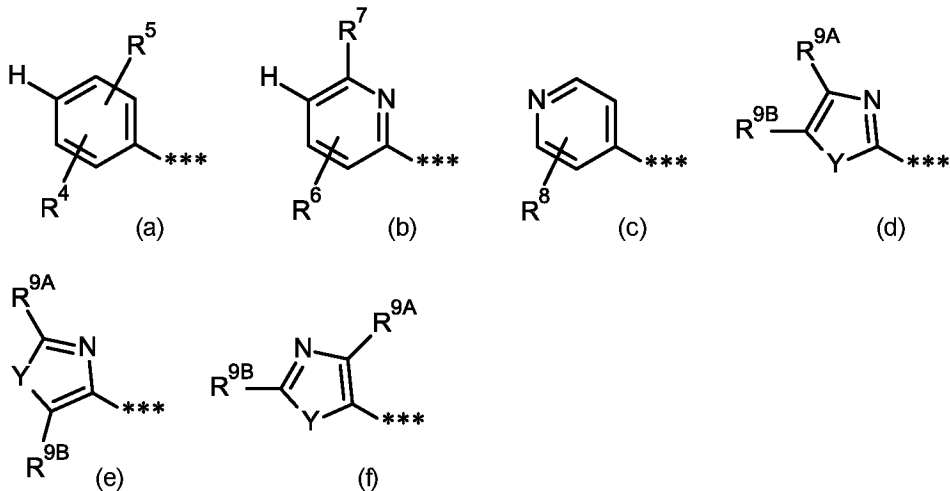
R^2 означает водород или метил,

и

R^3 означает $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -циклоалкил, причем CH_2 -группа кольца может быть замещена -O-,

или

R^3 означает фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



где *** обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкокси,

причем $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкил и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкокси соответственно могут быть замещены до трех раз фтором,

R^6 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 означает водород, (C_1-C_3) -алкокси, циклобутилокси, оксетан-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси, тетрагидро-2*H*-пиран-4-илокси, моно- (C_1-C_3) -алкиламино, ди- (C_1-C_3) -алкиламино или (C_1-C_3) -алкилсульфанил,

причем (C_1-C_3) -алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

R^8 означает водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

R^{9A} и R^{9B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил, циклопропил или (C_1-C_3) -алкокси,

причем (C_1-C_3) -алкил и (C_1-C_3) -алкокси соответственно могут быть замещены до трех раз фтором,

и

Y означает O или S,

или

R^3 означает группу $-OR^{10}$ или $-NR^{11}R^{12}$, где

R^{10} означает (C_1-C_6) -алкил, (C_4-C_6) -циклоалкил или $[(C_3-C_6)$ -циклоалкил]метил,

R^{11} означает водород или (C_1-C_3) -алкил,

и

R^{12} означает (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил или бензил, причем (C_1-C_6) -алкил может быть до трех раз замещен фтором,

и

причем фенил, а также фенильная группа в бензиле может быть замещена до трех раз, одинаково или различно, остатком, выбранным из ряда фтора, хлора, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, трифторметокси и (трифторметил)сульфанила,

или

R^{11} и R^{12} связаны друг с другом и вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое, пиперидиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Соединениями согласно изобретению являются соединения формулы (I) и их соли, сольваты и сольваты солей, содержащие формулу (I) соединения следующих названных формул (I-A), (I-B), (I-C), (I-D) и (I-E) и их соли, сольваты и сольваты солей, а также содержащие формулу (I) названные в последующем как примеры выполнения соединения и их соли, сольваты и сольваты солей, насколько названные в последующем содержащие формулу (I) соединения уже не означают соли, сольваты и сольваты солей.

В качестве солей в рамках настоящего изобретения предпочтительными являются физиологически не вызывающие сомнений соли соединений согласно изобретению. Также соли, которые сами не подходят для фармацевтического применения, однако их можно использовать, например, для изолирования, очистки или хранения соединений согласно изобретению.

Физиологически не вызывающие сомнений соли согласно изобретению содержат присоединенные соли минеральных кислот, карбоновых и сульфоновых кислот, например, соли хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной кислоты, метансульфонокислоты, этансульфонокислоты, толуолсульфонокислоты, бензолсульфонокислоты, нафталиндисульфокислоты, муравьиной, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, янтарной, фумаровой, малеиновой, молочной, винной, яблочной, лимонной, гликоновой, бензойной и эмбоновой кислоты.

Сольватами в рамках изобретения обозначают такие формы соединений согласно изобретению, которые в твердом или жидком состоянии с молекулами растворителя образуют комплекс. Гидраты являются особой формой сольватов, в которой осуществляется согласование с водой. В качестве сольватов в рамках настоящего изобретения предпочтительными являются гидраты.

Соединения согласно изобретению в зависимости от их структуры могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или, при необходимости, также в виде

конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереоизомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси. Из подобных смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров выделяют стереоизомерно единые составные части известным способом; предпочтительно здесь используют хроматографические способы, в частности, высокоэффективную жидкостную хроматографию ахиральной или хиральной разделительной фазы. В случае применения хиральных аминов в качестве промежуточного или конечного продукта также альтернативно можно проводить разделение через диастереометрическую соль с помощью энантиомерно чистых карбоновых кислот.

Поскольку соединения согласно изобретению, могут встречаться в таутомерных формах, то данное изобретение содержит все таутомерные формы.

Данное изобретение также содержит все подходящие изотопные варианты соединений согласно изобретению. Под изотопным вариантом соединения согласно изобретению здесь понимают соединение, в котором, по меньшей мере, один атом внутри соединения согласно изобретению меняют на другой атом с одинаковым порядковым номером, однако с другой атомной массой с обычной или встречающейся преобладающей в природе атомной массой. Примерами изотопов, которые можно включать в соединение согласно изобретению, являются изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I и ^{131}I . Определенные изотопные варианты соединения согласно изобретению, как, в частности, те, в которых присоединяют один или несколько радиоактивных изотопов, могут приносить пользу, например, для исследования механизма действия или распределения биологически активного вещества в организме; по причине сравнительно легкого получения и обнаружения для этого подходят соединения, отмеченные ^3H - или ^{14}C -изотопами. Исходя из этого, введение изотопов, как, например, дейтерия, может привести к определенным терапевтическим преимуществам вследствие большей метаболической стабильности соединения, как, например, к увеличению периода полураспада в организме или к сокращению необходимой действующей дозы; поэтому такие модификации соединений согласно изобретению, при необходимости, также могут представлять предпочтительную форму выполнения

данного изобретения. Изотопные варианты соединений согласно изобретению также можно получать обычными, известными специалисту способами, так, например, ниже описанными методами и далее продемонстрированными в описанных примерах выполнения способами, в то время как при этом используют соответствующие изотопные модификации реактивов и/или исходных соединений.

Кроме того, данное изобретение также содержит пролекарства соединений согласно изобретению. Понятие "пролекарства" при этом обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, однако во время своего время воздействия в организме, например, метаболическим или гидролитическим способом превращается в соединения согласно изобретению.

В рамках настоящего изобретения заместители и остатки, если не указано иное, имеют следующее значение:

(C₁-C₆)-алкил означает в рамках настоящего изобретения прямолинейный или разветвленный алкильный остаток с 1 - 6 атомами углерода. В качестве примера указаны: метил, этил, *н-пропил*, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *н*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, *н*-гексил, 2-гексил и 3-гексил.

(C₁-C₄)-алкил означает в рамках настоящего изобретения прямолинейный или разветвленный алкильный остаток с 1 - 4 атомами углерода. В качестве примера указаны: метил, этил, *н-пропил*, изопропил, *н*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил.

(C₁-C₃)-алкил означает в рамках настоящего изобретения прямолинейный или разветвленный алкильный остаток с 1 - 3 атомами углерода. В качестве примера указаны: метил, этил, *н-пропил* и изопропил.

(C₁-C₃)-алкокси означает в рамках настоящего изобретения прямолинейный или разветвленный алкокси остаток с 1 - 3 атомами углерода. В качестве примера указаны: метокси, этокси, *н*-пропокси и изопропокси.

Моно-(C₁-C₃)-алкиламино означает в рамках настоящего изобретения аминогруппу с прямолинейным или разветвленным алкильным заместителем, который содержит 1 - 3 атома углерода. В качестве примера указаны: метиламино, этиламино, *н*-пропиламино и изопропиламино.

Ди-(C₁-C₃)-алкииламино означает в рамках настоящего изобретения аминогруппу с двумя одинаковыми или различными прямолинейными или разветвленными алкильными заместителями, которые содержат соответственно 1 - 3 атома углерода. В качестве примера указаны: *N,N*-диметиламино, *N,N*-диэтиламино, *N*-этил-*N*-метиламино, *N*-метил-*N*-*n*-пропиламино, *N*-изопропил-*N*-метиламино, *N,N*-ди-*n*-пропиламино, *N*-изопропил-*N*-*n*-пропиламино и *N,N*-диизопропиламино.

(C₁-C₃)-алкилсульфанил [также называемый (C₁-C₃)-алкилтио] означает в рамках настоящего изобретения прямолинейный или разветвленный алкильный остаток с 1 - 3 атомами углерода, который связан с остальной частью молекулы через атом S. В качестве примера указаны: метилсульфанил, этилсульфанил, *n*-пропилсульфанил и изопропилсульфанил.

(C₃-C₆)-циклоалкил означает в рамках настоящего изобретения моноциклическую, насыщенную циклоалкильную группу с 3 - 6 кольцевыми атомами углерода. В качестве примера указаны: циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

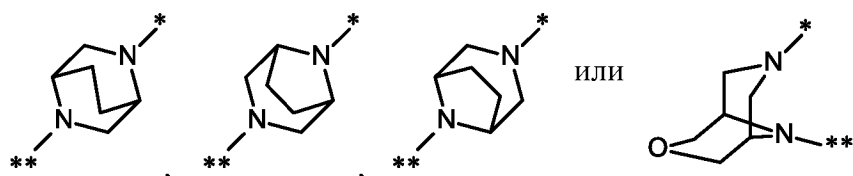
(C₄-C₆)-циклоалкил означает в рамках настоящего изобретения моноциклическую, насыщенную циклоалкильную группу с 4 - 6 атомами углерода. В качестве примера указаны: циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Галоген в рамках изобретения включает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются фтор, хлор или бром.

В рамках настоящего изобретения для всех остатков, которые встречаются несколько раз, их значения являются независимыми друг от друга. Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то эти остатки, если не указано иное, могут быть замещены одно- или многократно. Предпочтительным является замещение одним или двумя одинаковыми или различными заместителями. Особенно предпочтительным является замещение одним заместителем.

Предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

кольцо Q означает диазгетеробицикл формулы



где ***** обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ****** обозначает связь с карбонильной группой,

A означает CH_2 ,

R^1 означает фтор, хлор, бром, метил, изопропил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил,

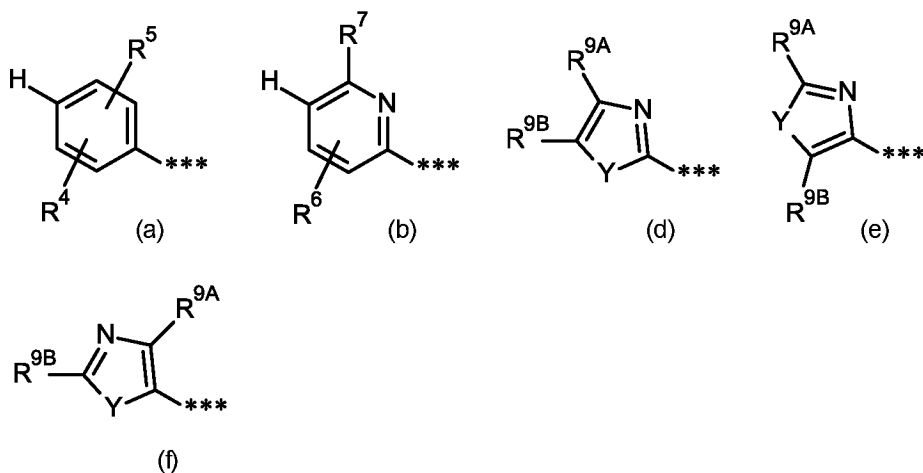
R^2 означает водород,

и

R^3 означает циклобутил, цикlopентил или циклогексил

или

R^3 означает фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



где ******* обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 означает водород, фтор или хлор,

R^5 означает фтор, хлор, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкокси или трифторметокси,

R^6 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 означает (C_1-C_3) -алкокси, циклобутилокси или (C_1-C_3) -алкилсульфанил,

причем (C_1-C_3) -алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

R^{9A} и R^{9B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил или циклопропил,

причем (C_1-C_3) -алкил может быть до трех раз замещен фтором,

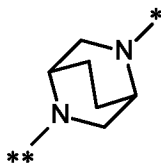
и

Y означает O или S,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы

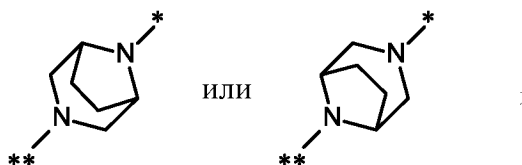


где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы

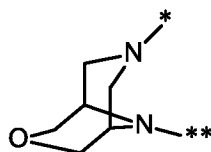


где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

A означает CH_2 ,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

R^1 означает хлор, бром, изопропил или циклопропил,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

R^2 означает водород,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

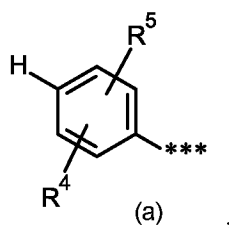
Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

R^3 означает цикlopентил или циклогексил,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

R^3 означает фенильную группу формулы (a)



где *** обозначает связь с соседней карбонильной группой,

R^4 означает водород, фтор или хлор,

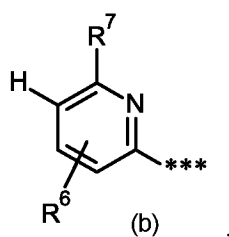
и

R^5 означает фтор, хлор, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

R^3 означает пиридинильную группу формулы (b)



где *** обозначает связь с соседней карбонильной группой,

R^6 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

и

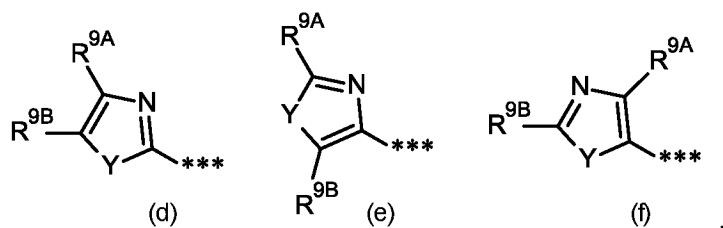
R^7 означает (C_1-C_3) -алкокси, циклобутилокси или (C_1-C_3) -алкилсульфанил,

причем (C_1-C_3) -алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединений формулы (I), в которой

R^3 означает азольную группу формулы (d), (e) или (f)



где *** обозначает связь с соседней карбонильной группой,

R^{9A} и R^{9B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил или циклопропил,

причем (C_1-C_3) -алкил может быть до трех раз замещен фтором,

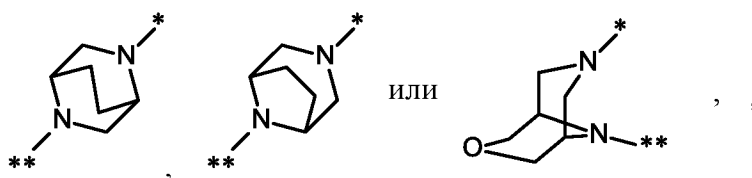
и

Y означает O или S,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Особенно предпочтительными в рамках настоящего изобретения являются соединения формулы (I), в которой

кольцо Q означает диазагетеробифицикл формулы



где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

A означает CH,

R^1 означает хлор, бром, изопропил или циклопропил,

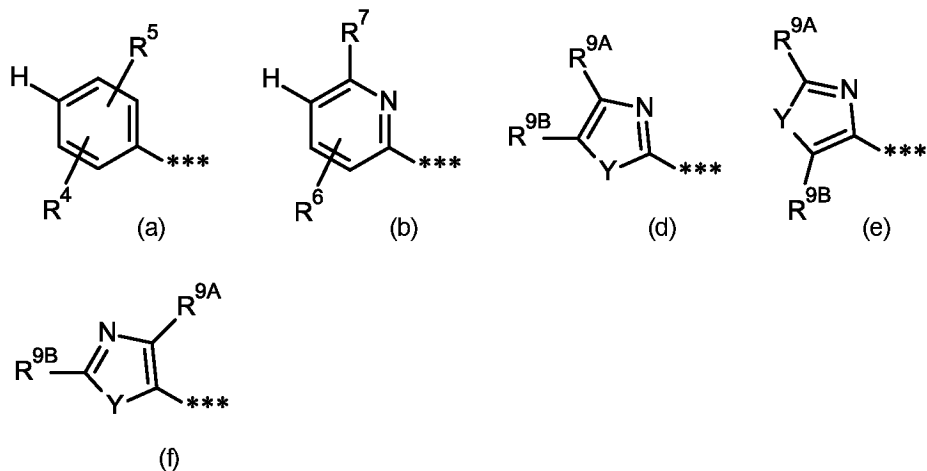
R^2 означает водород,

и

R^3 означает цикlopентил или циклогексил,

или

R^3 означает фенильную группу формулы (a), пиридильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



где $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 означает водород, фтор или хлор,

R^5 означает фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^6 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 означает метокси, диформетокси, триформетокси, изопророкси, циклобутилокси или метилсульфанил,

R^{9A} и R^{9B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, метил, трифторметил, этил, изопропил или циклопропил,

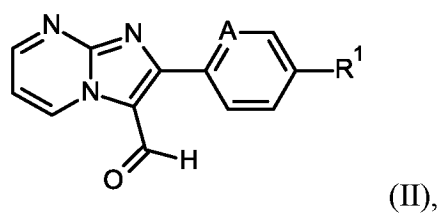
и

Y означает O или S,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

Указанные в данных или предпочтительных комбинациях остатков в отдельности определения остатков применяют независимо от названных комбинаций остатков, также произвольным образом с помощью определений остатков других комбинаций. Особенно предпочтительными являются комбинации двух или нескольких вышеназванных предпочтительных областей.

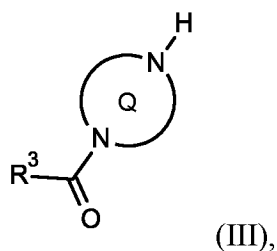
Другим предметом изобретения является способ получения соединений согласно изобретению формулы (I), в которой остаток R^2 означает водород, отличающееся тем, что соединение формулы (II)



в которой A и R^1 имеют вышеуказанные значения,

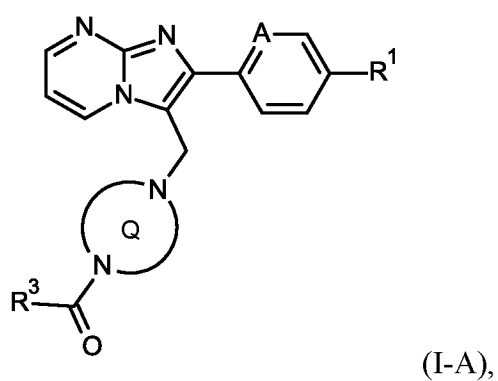
в присутствии пригодного восстановителя либо

[A] с соединением формулы (III)



в которой R^3 и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

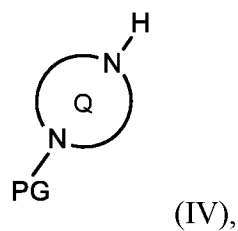
превращают в соединение формулы (I-A)



в которой A, R^1 , R^3 и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

или

[B] с защищенным диазгетеробикалом формулы (IV)

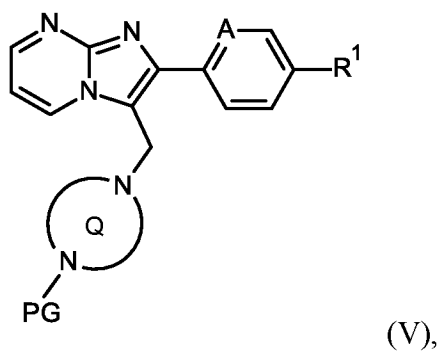


в которой кольцо Q имеет вышеуказанное значение,

и

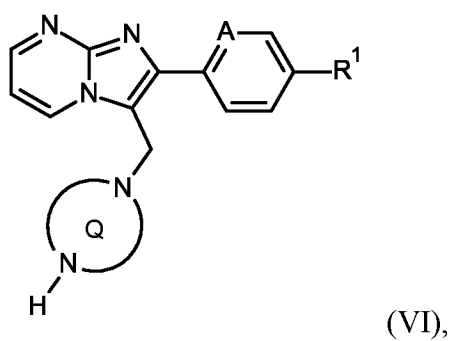
PG означает пригодную защитную аминогруппу, как, например, *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонил,

сначала превращают в соединение формулы (V)



в которой A, PG, R¹ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

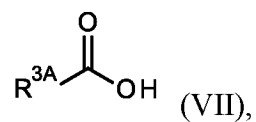
затем защитную группу PG отделяют, и полученное соединение формулы (VI)



в которой A, R¹ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

затем в зависимости от конкретного значения остатка R³

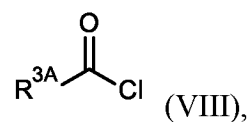
[B-1] с карбоновой кислотой формулы (VII)



в которой

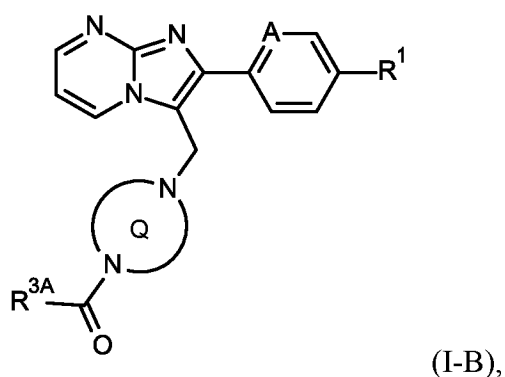
R^{3A} означает (C₄-C₆)-циклоалкил, причем CH₂-группа кольца может быть замещена -O-, или означает фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d), (e) или (f), как описано выше,

при активации функции карбоновой кислоты в (VII) или с соответствующим хлорангидридом кислоты формулы (VIII)



в которой R^{3A} имеет вышеуказанное значение,

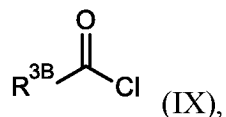
превращают в соединение формулы (I-B)



в которой A, R^1 , R^{3A} и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

или

[B-2] с хлорформиатом, соответственно карбамоилхлоридом формулы (IX)



в которой

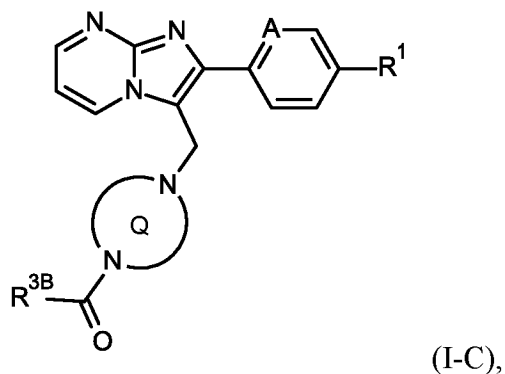
R^{3B} означает группу -OR¹⁰ или -NR^{11A}R¹², где

R¹⁰ и R¹² имеют вышеуказанные значения,

и

R^{11A} имеет значение, указанное выше для R^{11} , однако отличное от водорода,

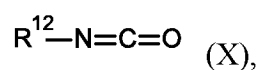
превращают в соединение формулы (I-C)



в которой A, R^1 , R^{3B} и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

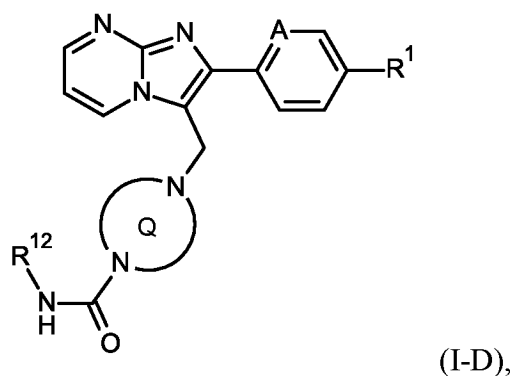
или

[B-3] с изоцианатом формулы (X)



в которой R^{12} имеет вышеуказанное значение,

превращают в соединение формулы (I-D)



в которой A, R^1 , R^{12} и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

и полученные таким образом соединения формул (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D), при необходимости, разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или с помощью соответствующих (i) растворителей и/или (ii) кислот превращают в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

В качестве восстановителя для стадии технологических процессов [A] (II) + (III) $\rightarrow$ (I-A) и [B] (II) + (IV) $\rightarrow$ (V) [восстановительное аминирование] подходят обычные для такого использования бороводороды щелочи, как боргидрид натрия, натрийцианоборгидрид или натрийтриацетоксиборгидрид; предпочтительно применяют натрийтриацетоксиборгидрид. Добавление кислоты, в частности, уксусной кислоты и /или дегидратирующего реагента, как, например, молекулярное сито или триметил- или триэтилортоформиат, является предпочтительным во время этих реакций.

В качестве растворителей для этих превращений, в частности, подходят такие спирты, как метанол, этанол, *n*-пропанол или изопропанол, простые эфиры, как диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан, полярные апротические растворители, как ацетонитрил или *N,N*-диметилформамид (ДМФ) или смеси этих растворителей; предпочтительно применяют тетрагидрофуран. Реакции проводят в общем при температурах 0°C - +50°C.

В качестве защитной группы PG в соединении (IV) можно применять обычные защитные amino-группы, как, например, *трет*-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонил (Fmoc); предпочтительно применяют *трет*-бутоксикарбонил (Boc). Отделение защитной группы на стадии технологического этапа [B] (V) $\rightarrow$ (VI) проводят обычными способами. Так группу *трет*-бутоксикарбонила обычно отделяют с помощью обработки такой сильной кислотой, как хлороводород, бромоводород или трифторуксусной кислотой, в таком инертном растворителе, как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, дихлорметан или уксусная кислота. Если защитной группой является бензилоксикарбонил, то ее предпочтительно удаляют с помощью деструктивной гидрогенизации в присутствии подходящего палладиевого катализатора, как, например, палладий на активированном угле. (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонильную группу в общем отделяют с помощью вторичного аминного основания [смотрите, например, T.W. Greene und P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999; P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3^{re} издание, Thieme, 2005].

Определенные соединения формулы (V), в частности, те, в которых PG означает *трет*-бутоксикарбонил, также обладают значительной ингибиторной

активностью по отношению к TASK-1 и/ или TASK-3 и поэтому также являются предметом данного изобретения, т.е. содержат соединения формулы (I).

Стадию технологического этапа В-1] (VI) + (VII) $\rightarrow$ (I-B) [амидное образование] проводят согласно известной методике с помощью конденсирующего средства или активатора. В качестве таких средств подходят, например, такие карбодиимиды, как *N,N'*-диэтил-, *N,N'*-дипропил-, *N,N'*-диизопропил-, *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) или *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC), производные фосгена, как *N,N'*-карбонилдиимидазол (CDI) или изобутилхлорформиат, 1,2-оксазолиевые соединения, как 2--этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-*трет*-бутил-5-метилизоксазолий-перхлорат, ациламинные соединения, как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, α -хлоренамины, как 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин, производные 1,3,5-триазина, как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид, фосфорные соединения, как ангидрид *n*-пропанфосфоновой кислоты (PPA), диэтиловый эфир цианофосфоновой кислоты, дифенилфосфорилазид (DPPA), бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфоний-гексафторофосфат или бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний-гексафторофосфат (PyBOP), или урониевые соединения, как *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TBTU), *O*-(1*H*-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TCTU), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HBTU), *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HATU) или 2-(2-оксо-1-(2*H*)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TPTU), при необходимости, в комбинации с другими вспомогательными веществами, как 1--гидроксибензотриазол (HOBt) или *N*-гидроксисукцинимид (HOSu), а также в качестве основания к карбонату щелочного металла, например, карбонату натрия или калия, или третичного аминного основания, как триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин (NMM), *N*-метилпиперидин (NMP), пиридин или 4-*N,N*-диметиламинопиридин (DMAP). В качестве средства конденсации или активатора предпочтительно применяют *O*-(7-азабензотриазол-1-

ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (НАТУ) в комбинации с *N,N*-диизопропилэтиламином в качестве основания.

Альтернативный способ с хлоридом карбоновой кислоты (VIII) [(VI) + (VIII) → (I-B)] проводят обычно в присутствии основания, как, например, карбоната натрия, карлоната калия, триэтиламина, *N,N*-диизопропилэтиламина, *N*-метилморфолина (NMM), *N*-метилпиперидина (NMP), пиридина, 2,6--диметилпиридина, 4-*N,N*-диметиламинопиридина (DMAP), 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) или 1,8-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN); предпочтительно применяют триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин.

Подходящими инертными растворителями для этих амидообразующих реакций являются, например, такие простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис(2-метоксиэтиловый) эфир, углеводороды, как бензол, толуол, ксилол, пентан, гексан или циклогексан, галогенуглеводороды, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, 1,2-дихлорэтан, трихлорэтилен или хлорбензол, или полярные апротические растворители, как ацетон, метилэтилкетон, этилацетат, ацетонитрил, бутиронитрил, пиридин, диметилсульфоксид (DMSO), *N,N*-диметилформамид (DMF), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU) или *N*-метилпирролидион (NMP); также можно применять смеси этих растворителей. Предпочтительно применяют дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, *N,N*-диметилформамид или их смеси. Превращения проводят, как правило, при температурах -20°C - +60°C, предпочтительно 0°C - +40°C.

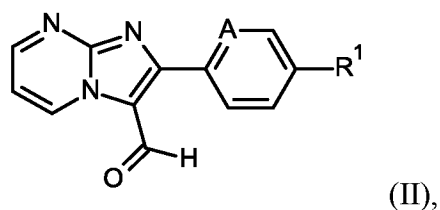
Способ [B-2] (VI) + (IX) → (I-C) [образование уретанов или замещенной мочевины] проводят в схожих условиях реакции относительно растворителя, добавления основания и температуры, которые описаны для амидного образования [B-1] (VI) + (VIII) → (I-B).

Превращение [B-3] (VI) + (X) → (I-D) также проводят в одном из ранее названных инертных растворителей или смеси растворителей при температуре 0°C - +60°C; от добавления основания в этой реакции также можно отказаться.

Аминное соединение (VI) можно применять на стадиях технологического этапа [B-1] (VI) + (VII) или (VIII) → (I-A), [B-2] (VI) + (IX) → (I-B) и [B-3] (VI) +

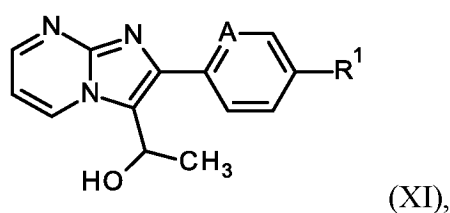
(X) → (I-C) также в виде соли, например, в виде гидрохлорида или трифторацетата. В этом случае превращение проводят в присутствии увеличенного количества применяемого вспомогательного основания.

Соединения согласно изобретению формулы (I), в которой остаток R^2 означает метил, можно получить с помощью того, что вышеуказанный карбальдегид формулы (II)



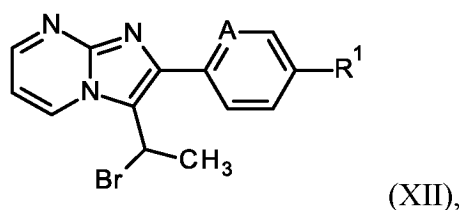
в которой A и R^1 имеют вышеуказанные значения,

сначала с метилмагнийбромидом превращают во вторичный спирт формулы (XI)



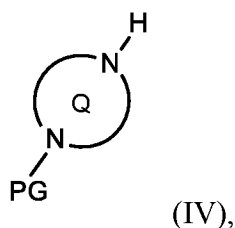
в которой A и R^1 имеют вышеуказанные значения,

затем с помощью трифенилфосфина и тетрабромуглерода превращают в соответствующий бромид формулы (XII)



в которой A и R^1 имеют вышеуказанные значения,

затем с защищенным диазгетеробициклом формулы (IV)

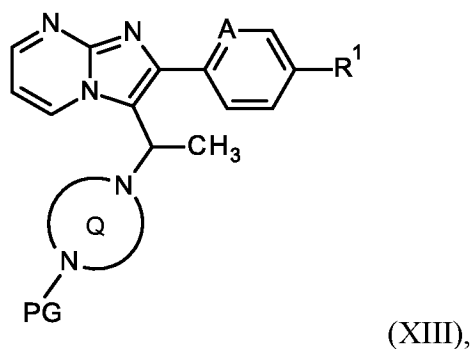


в которой кольцо Q имеет вышеуказанное значение,

и

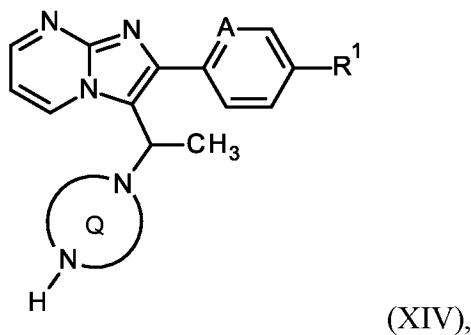
PG означает пригодную защитную аминогруппу, как, например, *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонил,

превращают в соединение формулы (XIII)



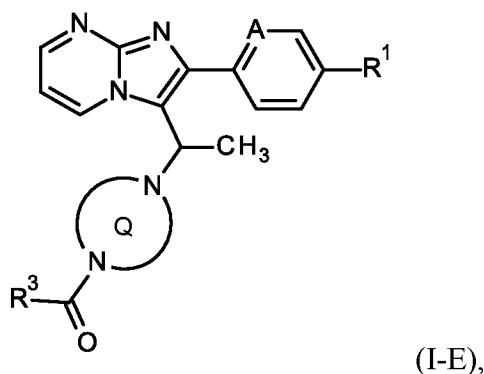
в которой A, PG, R¹ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

в последующем защитную группу PG отщепляют, и полученное соединение формулы (XIV)



в которой A, R¹ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

затем в зависимости от конкретного значения остатка R³ в соответствии с одним из вышеописанных способов [B-1], [B-2] или [B-3] превращают в целевое соединение формулы (I-E)



в которой A, R¹, R³ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

и полученные таким образом соединения, при необходимости, разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или с помощью соответствующих (i) растворителей и/или (ii) кислот превращают в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

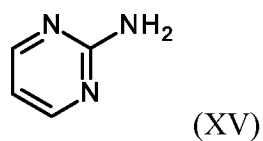
Превращение карбальдегида (II) метилмагнийбромидом во вторичный спирт (XI) обычно проводят в таком эфирном растворителе, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран или их смеси при температурах от -20°C до +40°C. Последующее превращение в бромид (XII) предпочтительно проходит в мягких условиях с помощью комбинации реагентов из трифенилфосфина и тетрабромуглерода в присутствии триэтиламин в качестве основания ("реакция Аппеля"). Реакцию предпочтительно проводят в дихлорметане в качестве инертного растворителя при температурах от -10°C до +30°C. Для заключительного превращения диазгетеробициклом (IV) бромид (XII) предпочтительно не изолируют заранее, а применяют сразу как исходный продукт в однокомпонентном способе при смене растворителя. Для этого превращения (XII) + (IV) → (XIII) предпочтительно используют ацетонитрил в качестве растворителя, и реакция в общем проходит при температурах от +20°C до +60°C.

Затем аналогично проводят стадии технологических процессов (XIII) → (XIV) и (XIV) → (I-E), как ранее было описано для способов [B] (V) → (VI), а также [B-1], [B-2] или [B-3].

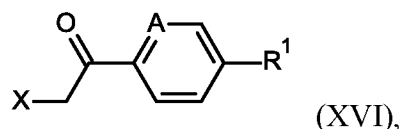
Ранее описанный способ можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, в пределах 0.5 - 5 бар); обычно работают при нормальном давлении.

Разделение соединений согласно изобретению на соответствующие энантиомеры и/или диастереоизомеры может, при необходимости, происходить, в зависимости от цели, также уже и на этапе отдельных соединений (III), (IV), (V) или (VI) (XI), (XIII) или (XIV), причем эти соединения в разделенном виде можно затем превращать дальше согласно ранее описанным стадиям технологического процесса. Такое отделение стереоизомеров можно проводить обычными, известными специалисту методами. В рамках данного изобретения предпочтительно применяют хроматографический способ хиральных или ахиральных отделяемых фаз; в случае ахиральных аминов в качестве промежуточных или конечных продуктов также можно альтернативно проводить разделение через диастереоизомерные соли с помощью безэнантиомерных карбоновых кислот.

Соединения формулы (II) со своей стороны можно получать с помощью способа известного в литературе, при конденсировании 2-аминопиридина (XV)



под воздействием основания с соединением формулы (XVI)

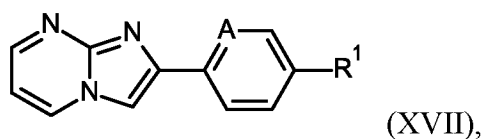


в которой A и R¹ имеют вышеуказанные значения

и

X означает подходящую группу летучих компонентов, как, например, хлор, бром или йод,

конденсируют в производное имидазо[1,2-а]пиримидина формулы (XVII)



в которой A и R¹ имеют вышеуказанные значения,

и затем этот состав вместе со смесью из *N,N*-диметилформамида и оксихлорида фосфора превращают в (II).

Реакцию конденсации (XV) + (XVI) $\rightarrow$ (XVII) обычно проводят в таком спиртовом растворителе, как метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол или *n*-бутанол, в таком простом эфире, как диэтиловый, диизопропиловый, метил-*трет*-бутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или бис(2-метоксиэтиловый) эфир, в диполярном апротическом растворителе, как *N,N*-диметилформамид (DMF), *N,N'*-диметилпропиленмочевина (DMPU) или *N*-метилпирролидинон (NMP), или также в воде при температурах +50°C - +150°C; предпочтительно в качестве растворителя применяют этанол или воду.

Основаниями, подходящими для этих реакций, в частности, являются гидрокарбонаты или карбонаты щелочных металлов, как гидрокарбонаты натрия или калия, или карбонаты лития, натрия-, калия или цезия, гидроксиды щелочных металлов, как гидроксид натрия или калия, или также оксид алюминия; предпочтительно применяют гидрокарбонат натрия или гидрохлорид натрия. При необходимости, замещение можно проводить, при соответствующем повышении температуры реакции, также без добавления основания.

Региоселективное формилирование (XVII) $\rightarrow$ (II) проводят при обычных условиях реакции Вильсмейера-Хаака с помощью обработки (XVII) заранее подготовленной смесью из *N,N*-диметилформамида и оксихлорида фосфора, которую применяют в избытке и которая одновременно также служит растворителем. Превращение проводят в общем при температурах 0°C - +100°C.

Соединение формул (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XV) и (XVI) имеются в продаже или могут быть получены согласно способам, описанным в литературе, или же они могут быть получены из других, имеющихся в продаже соединений, обычными способами, известными специалисту и описанными в литературе. Многочисленные подробные предписания и другие библиографические ссылки также находятся в экспериментальной части в разделе по получению исходных и промежуточных соединений.

Получение соединений согласно изобретению, можно разъяснить примерами с помощью следующих схем реакций:

Схема 1

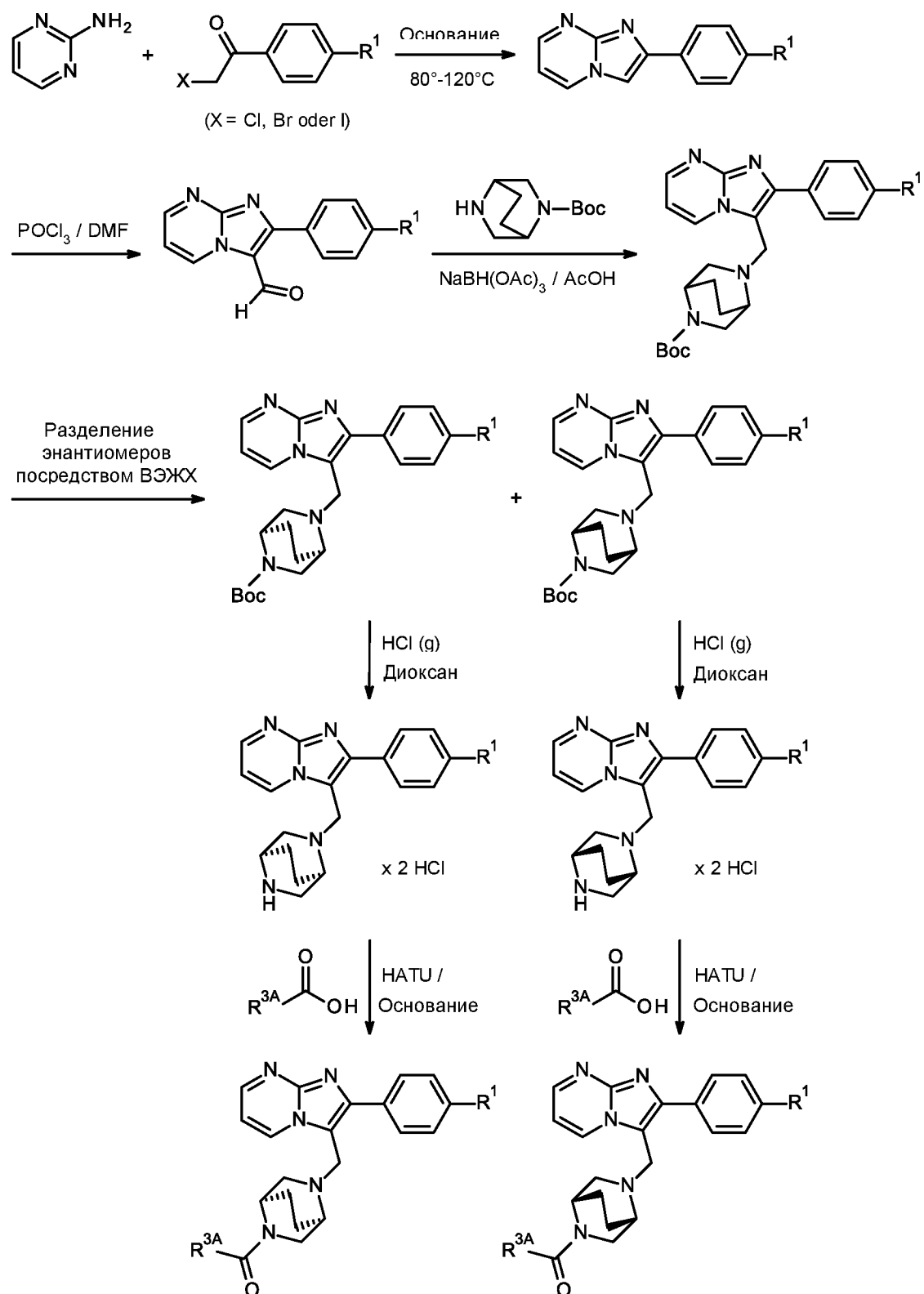


Схема 2

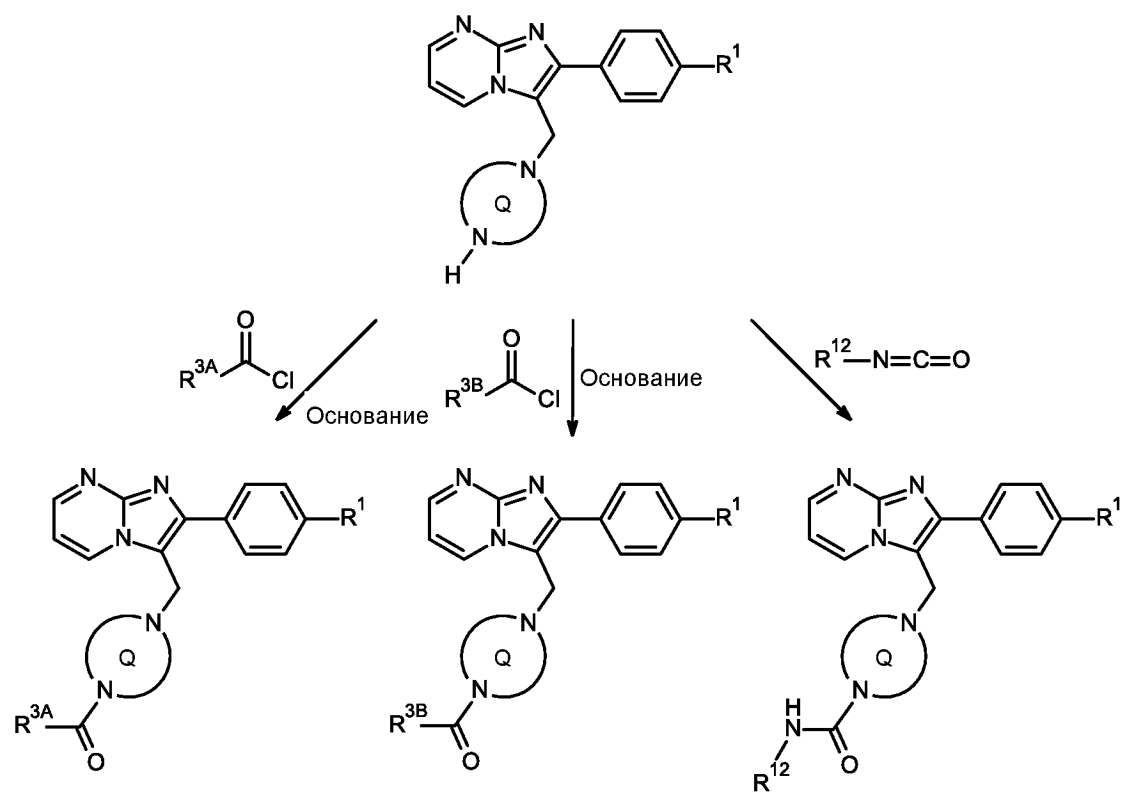
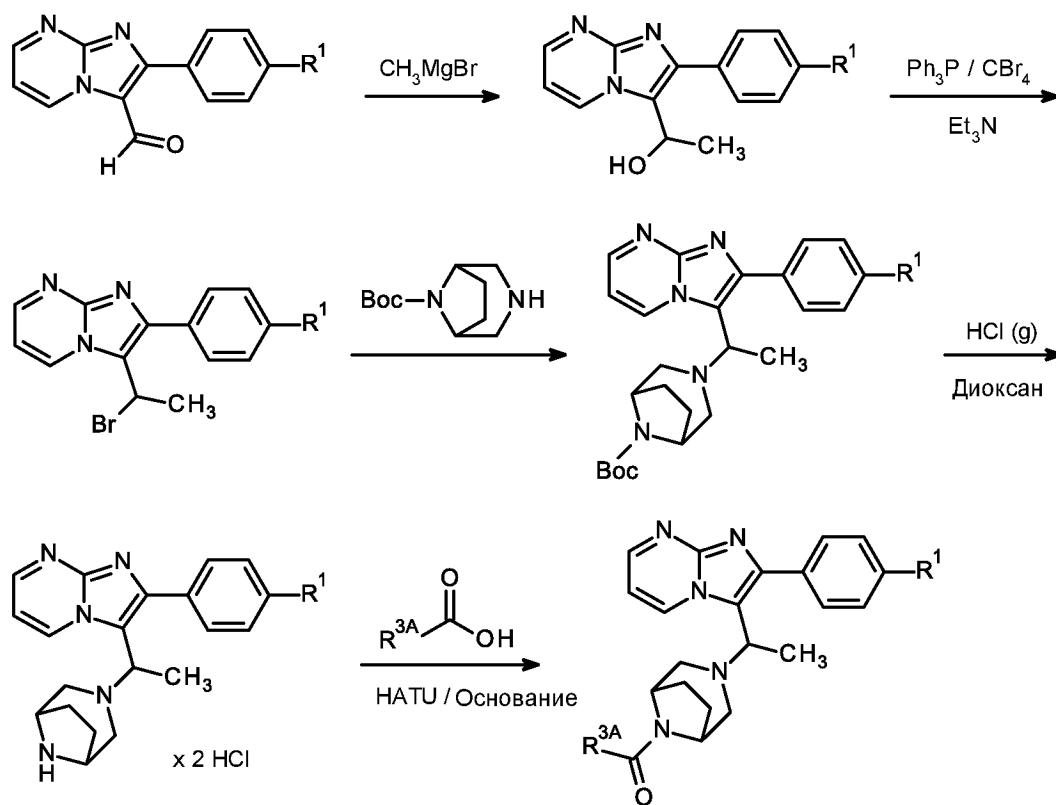


Схема 3



Соединения согласно изобретению обладают ценными фармакологическими свойствами и могут применяться для профилактики и лечения различных заболеваний людей и животных.

Соединения согласно изобретению, представляют собой сильные и селективные блокаторы каналов TASK-1 и TASK-3 и поэтому подходят для лечения и/или профилактики заболеваний и патологических процессов, в частности, тех, которые вызваны активацией TASK-1 и/или TASK-3 или активированными TASK-1 и/или TASK-3, а также заболеваний, которые вызваны вторичными повреждениями, обусловленными TASK-1 и/или TASK-3.

К ним в значении данного изобретения, в частности, относят заболевания из группы нарушений дыхания и нарушений дыхания, связанных со сном, как обструктивное апноэ сна (у взрослых и детей), первичный храп, обструктивный храп (*синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей, тяжелый храп*, синдром гипопноэ), центральное апноэ сна, смешанное апноэ сна, дыхание Чейна-Стокса, первичное апноэ сна в детстве, апноэ сна недоношенных детей, центральное апноэ сна вследствие приема медикаментов или приема других веществ, синдром ожирения-гиповентиляции, нарушенный центральный дыхательный импкльс, синдром внезапной детской смерти, первичный альвеолярный гиповентиляционный синдром, послеоперационная гипоксия и апноэ, нарушение сна, обусловленное снижением мышечного тонуса, нарушения дыхания после продолжительной вентиляции легких, нарушения дыхания при адаптации в высокогорных областях, острые и хронические заболевания легких с гипоксией и гиперкапнией, необструктивная альвеолярная гиповентиляция во сне и синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции.

Далее соединения согласно изобретению применяют при лечении и/или профилактике нейродегенеративных заболеваний, как, например, деменция, деменция с тельцами Леви, заболевание Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, болезнь Вильсона, прогрессивный супрануклеарный парез, кортикобазальная дегенерация, таупатия, лобно-височная деменция и паркинсонизм, связанный с нарушением в хромосоме, 17, мультисистемная атрофия, спиноцеребеллярная атаксия, спинобульбарная мышечная атрофия типа Кеннеди, атаксия Фридрейха, денто-рубро-паллидо-люисова атрофия, амиотрофический латеральный склероз, первичный

латеральный склероз, спинальная атрофия мышц, болезнь Крейтцфельда-Якоба и варианты болезни Крейтцфельда-Якоба, инфантильная нейроаксональная дистрофия, нейродегенерация с отложением железа в мозге, дегенерация передней височной доли мозга с "убиквитин-протеасомной системой" и семейная энцефалопатия с включениями нейросерпина.

Кроме того, соединения согласно изобретению можно использовать для лечения и/или профилактики нейровоспалительных и нейроиммунологических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), как, например, рассеянный склероз (*Encephalomyelitis disseminata*), поперечный миелит, нейромиелит зрительного нерва, острый диссеминированный энцефаломиелит, неврит зрительного нерва, менингит, энцефалит, демиелинизирующие заболевания, а также воспалительные заболевания сосудов центральной нервной системы.

Соединения согласно изобретению также можно использовать для лечения и/или профилактики раковых заболеваний, как, например, рака кожи, рака грудной железы, рака легких, рака толстой кишки и рака простаты.

Кроме того, соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики нарушений сердечного ритма и аритмии, как, например, аритмии предсердий и желудочков, нарушений проведения импульса, как предсердно-желудочковой блокады I-III степени, наджелудочковой тахикардии, мерцания предсердий, трепетания предсердий, мерцания желудочков, трепетания желудочков, желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии, экстрасистолы предсердий и желудочек, экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения, синдрома слабости синусового узла, синкопе и атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии.

Другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, для лечения и/или профилактики которых применяют соединения согласно изобретению, являются, например, сердечная недостаточность, заболевания сосудов сердца, стабильная и нестабильная стенокардия, повышенное кровяное давление (гипертония), легочно-артериальная гипертония (ЛАГ) и другие формы легочной гипертонии (ЛГ), почечная гипертония, периферическая и коронарная ангиопатия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ACS), аутоиммунные сердечные заболевания (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), кардиомиопатия боксеров, аневризма, шок, кардиогенный шок, септический и

анафилактический шок, далее такие тромбоэмболические заболевания и ишемии, как миокардиальная ишемия, инфаркт миокарда, апоплексия, гипертрофия сердца, транзисторная ишемическая атака, преэклампсия, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, спазмы коронарных и периферических артерий, образование отеков, как, например, легочный отек, отек головного мозга, почечный отек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, периферическое нарушение кровоснабжения, реперкуссионных повреждений, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная слабость, эндотелиальная дисфункция, микро- и макроваскулярных повреждений (васкулит), а также для профилактики рестеноза, например, после лечения тромбозов, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и операций коронарного шунтирования.

В значении данного изобретения понятие сердечная недостаточность включает как острые, так и хронические формы проявления сердечной недостаточности, также как специфические или родственные формы заболеваний, как острая декомпенсированная сердечная недостаточность, недостаточность правого желудочка сердца, недостаточность левого желудочка, полная сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия, врожденный порок сердца, клапанные пороки сердца, стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана, стеноз аортального клапана, недостаточность аортального клапана, стеноз трехстворчатого клапана, недостаточность трехстворчатого клапана, стеноз клапана легочной артерии, недостаточность клапана легочной артерии, комбинированный митральный порок сердца, миокардит (воспаление миокарда), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при сахарном диабете, токсическая алкогольная кардиомиопатия, болезни накопления, диастолическая и систолическая сердечная недостаточность.

Соединения согласно изобретению также можно использовать для лечения и/или профилактики астматических заболеваний различной степени тяжести с перемежающимся или персистирующим течением (рефракционной астмы, бронхиальной астмы, аллергической астмы, внутренней астмы, внешней астмы,

астмы, вызванной лекарствами или пылью), различных форм бронхита (хронического бронхита, инфекционного бронхита, эозинофильного бронхита), бронхоэктазии, пневмонии, легких фермера и родственных заболеваний, кашля и простудных заболеваний (хронического воспалительного кашля, ятрогенного кашля), воспалений слизистой оболочки носа (включая медикаментозный, вазомоторный и сезонный, аллергический ринит, например, сенной насморк) и полипов.

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики заболеваний почек, в частности, почечной недостаточности. В значении данного изобретения понятия почечной недостаточности охватывают как острые, так и хронические формы проявления почечной недостаточности, также как их основные или родственные заболевания, как почечная гипоперфузия, интрадиалитическая гипотония, обструктивная уропатия, гломерулопатия, гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные заболевания, нефропатия, как первичные и врожденные заболевания почек, нефрит, иммунологические заболевания почек, как отторжение трансплантированной почки и заболевания почек, вызванные иммунными комплексами, нефропатия, вызванная действием ядовитых веществ, нефропатия, вызванная применением контрастных веществ, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пиелонефрит, киста почки, нефросклероз, гипертензивный нефросклероз и нефротический синдром, которые могут диагностически характеризоваться, например, аномально низким выделением креатинина и/или воды, аномально высокой концентрацией в крови мочевины, азота, калия и/или креатинина, измененной активностью энзимов в почках, как, например, глутаминсинтетазы, измененной молярностью или количеством урины, повышенной микроальбуминурией, макроальбуминурией, поражениями гломерул и артериол, тубулярной дилатацией, гиперфосфатемией и/или необходимостью диализа. Данное изобретение также включает применение соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики последствий почечной недостаточности, как, например, гипертония, отек легких, сердечная недостаточность, уремия, анемия, электролитные нарушения (например, гиперкалиемия, гипонатриемия), нарушение метаболизма костной ткани и нарушение углеводного обмена.

Кроме того, соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики заболеваний мочеполовой системы, как, например, синдром доброкачественной простаты (СДП), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), доброкачественное увеличение предстательной железы (ДУПЖ), нарушение опорожнения мочевого пузыря, синдром нижних мочевых путей (LUTS), нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь (OAB), недержание, как, например, смешанное, ургентное недержание, недержание при напряжении или вследствие переполнения мочевого пузыря (MUI, UII, SUI, OUI), боли в области таза, а также нарушение эрекции у мужчин и сексуальная дисфункция у женщин.

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики воспалительных и аутоимунных заболеваний, как, например, ревматоидных заболеваний, воспалительных заболеваний глаз, острых хронических заболеваний легких (COPD), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома острого повреждения легких (СОПЛ, дефицита альфа-1-антитрипсина (AATD), эмфиземы легких (например, эмфизема легких, вызванная курением), кистозного фиброза (CF), сепсиса (SIRS), множественного отказа органов (MODS, MOF), воспалительных заболеваний легких, хронических воспалений кишечника (IBD, болезнь Крона, язвенный колит), панкреатита, перитонита, воспаления мочевого пузыря, уретрита, простатита, эпидимита, оофорита, сальпингита и вульвовагинита, а также для лечения и/или профилактики фибротических заболеваний внутренних органов, как, например, легких, сердца, почек, костного мозга и, в частности, печени, дерматологического фиброза и фибротических заболеваний глаз. В значении данного изобретения понятие фибротические заболевания, в частности, охватывает такие понятия, как фиброз печени, цирроз печени, фиброз легких, фиброз эндомиокарда, нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный фиброз почек, фибротические повреждения вследствие диабета, фиброз костного мозга, перитонеальный фиброз и аналогичные фибротические заболевания, склеродермия, ограниченная склеродермия, келоиды, гипертрофированное рубцевание, невус, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз). Соединения согласно изобретению также подходят для ускорения заживления ран, для борьбы с послеоперационным заживлением

ран, например, после операции глаукомы, и для косметических целей после удаления стареющей и ороговевшей кожи.

Кроме того, соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или профилактики атеросклероза, нарушений липидного обмена и дислипидемии (гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, комбинированной гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, абетапопротеинемии, ситостеролемии), ксантоматоза, болезни Танжера, ожирения, тучности, метаболических заболеваний (метаболического синдрома, гипергликемии, инсулинозависимого диабета, инсулиннезависимого диабета, диабета беременных, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы и диабетических последствий ретинопатии, нефропатии и невропатии), анемий, как гемолитических анемий, в частности, гемоглобинопатий, как дрепанцитоза и талассемии, мегалобластной анемии, анемии, вызванной недостатком железа, анемии, вызванной острой потерей крови, замещающей и апластической анемии, заболеваний желудочно-кишечного тракта и брюшной полости (глоссита, гингивита, периодонтита, эзофагита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, болезни Крона, колита, проктита, зуда области заднего прохода, диареи, целиакии, гепатита, фиброза печени, цирроза печени, панкреатита и холецистита), заболеваний центральной нервной системы (апоплексии, эпилепсии, депрессии), иммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы (гипертиреоза), кожных заболеваний (псориаза, акне, экземы, нейродермита, разных форм дерматита, кератита, буллезного эпидермолиза, васкулита, целлюлита, панникулита, системной красной волчанки, эритемы, лимфомы, рака кожи, синдрома Свита, синдрома Вебера-Крисчена, образования рубцов, образования бородавок, обморожений), воспалительных заболеваний глаз (саккоидоза, блефарита, конъюнктивита, ирита, увеита хориоидита, офтальмита), вирусных заболеваний (вызванных вирусами группы А, адено- и коровирусами, как, например, HPV, HCMV, HIV, SARS), заболеваний костей скелета, суставов и скелетных мышц, воспалительных изменений артерий (различных форм артериита, как, например, эндартериита, мезартериита, периартериита, панартериита, ревматоидного артериита, деформирующего артериита, темпорального артериита, височного артериита, гигантоклеточного артериита и гранулематозного артериита, а также синдрома Хортона, синдрома Черга–Страусса и артериита Такаясу),

синдрома Макла–Уэллса, болезни Кикучи, полихондрита, склеродермии, а также других заболеваний с воспалительными и иммунологическими составляющими, как, например, катаракты, кахексии, остеопороза, подагры, недержания, проказы, синдрома Сезари и опухолевого синдрома, при реакциях отторжения после трансплантации органов и для заживления ран и ангиогенеза, в частности, при хронических ранах.

Благодаря своим свойствам соединения согласно изобретению предпочтительно подходят для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, в частности, нарушений дыхания, связанных со сном, как обструктивное и центральное апноэ сна, а также первичный и обструктивный храп, для лечения и/или профилактики нарушений сердечного ритма и аритмии, а также для лечения и/или профилактики нейродегенеративных, нейровоспалительных и нейроиммунологических заболеваний.

Ранее названные, хорошо описанные заболевания человека со сравнимой этиологией также могут встречаться и у других млекопитающих, а их также можно лечить с помощью соединений данного изобретения.

В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить" включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, подавление, подавление или излечение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем, развития, течения или прогрессирования такого состояния и/или симптомов такого состояния. Понятие "терапия" при этом является синонимом понятию "лечение".

Понятия "предупреждение" или "профилактика" в рамках данного изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждение или расстройства, связанные со здоровьем, развитие, течение или прогрессирование такого состояния и/или симптомов такого состояния.

Лечение или предупреждение болезни, недуга, заболевания, повреждения или расстройства, связанного со здоровьем может быть полным или частичным.

Таким образом, другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению для изготовления лекарств, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Таким образом другим предметом данного изобретения является лекарственное средство, содержащее, по меньшей мере, одно соединение согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Другим предметом данного изобретения является применение соединений согласно изобретению, в способе лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

Следующим предметом данного изобретения является способ лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, ранее названных заболеваний, применением эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно изобретению.

Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с одним или более дополнительными фармакологически активными веществами до тех пор, пока эти комбинации не приводят к нежелательным и неприемлемым побочным действиям. Поэтому другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению и одно или несколько других биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики ранее названных заболеваний. В качестве этих подходящих комбинаций биологически активных веществ, например, и предпочтительно должны быть названы:

- стимуляторы дыхания, как, например и предпочтительно, теофиллин, доксапрам, никетамид или кофеин;
- психостимулирующие соединения, как, например и предпочтительно, модафинил или армодафинил;

- Амфетамины и производные амфетамина, как, например и предпочтительно, амфетамин, метамфетамин или метилфенидат;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, как, например и предпочтительно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин или тразодон;
- предшественники серотонина, как, например и предпочтительно, L-триптофан;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, как, например и предпочтительно, фенлафаксин или дулоксетин;
- норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, как, например и предпочтительно, миртазапин;
- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, как например и предпочтительно, ребоксетин;
- трициклические антидепрессанты, как, например и предпочтительно, амитриптилин, протриптилин, доксепин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин или дезипрамин;
- альфа2-адренергические агонисты, как, например и предпочтительно, клонидин;
- агонисты ГАМК-В-рецепторов, как, например и предпочтительно, баклофен;
- альфа-симпатомиметики, как например и предпочтительно, ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, нафазолин, тетризолин или трамазолин;
- глюкокортикоиды, как, например и предпочтительно, флютиказон, будезонид, беклометазон, мометазон, тиксокортол или триамцинолон;
- агонисты каннабиноидных рецепторов;
- ингибиторы карбоангидразы, как, например и предпочтительно, ацетазоламид, метазоламид или диклофенамид;

- агонисты опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов, как, например и предпочтительно, флумазенил, налоксон или налтрексон;
- ингибиторы хинолинэстеразы, как, например и предпочтительно, неостигмин, пиридостигмин, физостигмин, донепезил, галантамин или ривастигмин;
- антагонисты *N*-метил-*D*-аспартата и глутамата, как, например и предпочтительно, амантадин, мемантин или сабелузол;
- агонисты никотиновых рецепторов;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов, как, например и предпочтительно, монтелукаст или трипелукаст;
- антагонисты допаминовых рецепторов, как, например и предпочтительно, дромперидон, метоклопрамид или производные бензамида, бутирофенона или фенотиазина;
- средства, снижающие аппетит, как, например и предпочтительно, сибутрамин, топирамат, фентермин, ингибиторы липазы или антагонисты каннабиноидных рецепторов;
- ингибиторы протонного насоса, как, например и предпочтительно, пантопразол, омепразол, эзомепразол, лансопразол или рабепразол;
- органические нитраты и доноры NO, как, например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;
- Соединения, которые препятствуют разложению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и/или циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), например, ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) 1, 2, 3, 4 и/или 5, в частности, ФДЭ 5-ингибиторов, как силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, дасантафил, аванафил, мироденафил или лоденафил;
- NO- и гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как, в частности, соединения, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510;

- NO-независимые, а также гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), в частности, риоцигуат, верицигуат, а также соединения, описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 2/ 42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/ 59549;
- аналоги простаглицлина и агонисты IP-рецептора, как, например и предпочтительно, илопрост, берапрост, трепростинил, эпопростенол или селексипаг;
- антагонисты рецепторов эндотелина, как, например и предпочтительно, бозентан, дарусентан, амбрисентан или ситакссентан;
- соединения, которые ингибируют человеческую нейрофильную эластазу (HNE), как, например и предпочтительно, сивелестат или DX-890 (релтран);
- соединения, которые, ингибируют распад и перестройку внеклеточной матрицы, например, и предпочтительно ингибиторы матрицы металлопротеазы (MMP), в частности, ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканы (прежде всего мМР-1, мМР-3, мМР-8, мМР-9, мМР-10, мМР-11 и мМР-13) а также металлоэластазы (MMP-12);
- соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например и предпочтительно, антагонисты 5-HT_{2B}-рецептора, как PRX-08066;
- Антагонисты факторов роста, цитокинов и хемокинов, например и предпочтительно, антагонисты TGF- β , CTGF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и интегринов;
- ингибирующие Rho-киназу соединения, как, например и предпочтительно, фасудил, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 или BA-1049;

- соединения, влияющие на энергетический обмен веществ сердца, как, например и предпочтительно, этомоксир, дихлорацетат, ранолазин или триметазидин;
- соединения, ингибирующие каскад сигнальной трансдукции, например и предпочтительно, из группы ингибиторов киназы, в частности, из группы тирозинкиназы и/или ингибиторов серин/треонинкиназы, как, например и предпочтительно, нинтеданиб, дазатиниб, нилотиниб, босутиниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, цедираниб, акситиниб, телатиниб, иматиниб, бриваниб, пазопаниб, ваталаниб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, канертиниб, лестауртиниб, пелитиниб, семаксаниб или тандутиниб;
- антиобструктивные средства, которые применяют, например, при лечении хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ) или бронхиальной астмы, например и предпочтительно, из группы ингаляционно или системно применяемых агонистов бета-адренергических рецепторов (бета-миметики) и ингаляционно применяемых антимускариновых веществ;
- противовоспалительные, иммуномодулирующие, иммуносупрессивные и/или цитоксические средства, например и предпочтительно, из группы системно или ингаляционно применяемых кортикостероидов, а также диметилфумарат, финголимод, глатирамерацетат, β -интерфероны, натализумаб, терифлуномид, митоксантрон, иммуноглобулин, ацетилцистеин, монтелукаст, трипелукаст, азатиоприн, циклофосфамид, гидроксикарбамид, азитромицин, интерферон- γ , пирфенидон или этанерцепт;
- антитромботические средства, как, например и предпочтительно, антагонисты рецептора 1 лизофосфатидной кислоты (LPA-1), ингибиторы CTGF, IL-4-антагонисты, IL-13-антагонисты, TGF- β -антагонисты или пирфенидон;

- антитромботические средства, например и предпочтительно, из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов и профибринолитических веществ;
- биологически активные вещества, понижающие давление, например и предпочтительно, из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АП, блокаторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретиков; и/или
- биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно, из группы антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как, например и предпочтительно, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов альфа-, гамма- и/или дельта-рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорбентов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистами бета-адренергических рецепторов, как, например и предпочтительно, с альбутеролом, изопротеренолом, метапротеренолом, тербуталином, фенотеролом, формотеролом, репротеролом, сальбутамолом или сальметеролом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антимускариновыми веществами, как, например и предпочтительно, с ипратропий бромидом, тиотропий бромидом или окситропий бромидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с кортикостероидом, как, например и

предпочтительно, с преднизоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунизолоном, будезонидом или флутиказоном.

Под антитромботическими средствами, понимают, например, соединения из группы блокаторов агрегации тромбоцитов, антикоагулянтов или профибринолитических веществ.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антитромботическим средством, как, например и предпочтительно, с аспирином, клопидогрелем, тиклопидином или дипиридамолом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором тромбина, как, например и предпочтительно, с ксимелагатраном, мелагатраном, дабигатраном, бивалирудином или клексаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом гликопротеинов (ГП) IIb–IIIa, как, например и предпочтительно, с тирофибаном или абциксимабом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором фактора Ха, как, например и предпочтительно, с ривароксабаном, апиксабаном, фидексабаном, разаксабаном, фондапаринуксом, идрапаринуксом, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 или SSR-128428.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с гепарином или с производным низкомолекулярного гепарина (LMW).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом витамина К, как, например и предпочтительно, с кумарином.

Под средствами, понижающими давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов

альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретических средств.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом кальция, как, например и предпочтительно, с нифедипином, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором альфа-1-рецептора, как, например и предпочтительно, с празозином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором бета-1-рецептора, как, например и предпочтительно, с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландиололом, небивололом, эпаноололом или буциндололом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом ангиотензина АП, как, например и предпочтительно, с лосартаном, кандесартаном, валсартаном, телмисартаном или эмбусартаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом кальция, как, например и предпочтительно, с эналаприлом, капторприлом, лизиноприлом, рамиприлом, делаприлом, фосиноприлом, квиноприлом, периндоприлом или трандоприлом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом эндотелина, как, например и предпочтительно, с бозентаном, дарусентаном, амбрисентаном или ситакссентаном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ренина, как, например и предпочтительно, с алискиреном, SPP-600 или SPP-800.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом минералкортикоидных рецепторов, как, например и предпочтительно, с спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с диуретическим средством, как, например и предпочтительно, фуросемидом, буметанидом, торсемидом, бендрофлюметиазидом, хлортиазидом, гидрохлортиазидом, гидрофлюметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазилом, хлорталидоном, индапамидом, метолазоном, квинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитолом, амилоридом или триамтереном.

Под веществами, влияющими на жировой обмен, предпочтительно понимают соединения из группы ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, агонистов PPAR-альфа, PPAR-гамма и/или PPAR-дельта, блокаторов поглощения холестерина, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот, ингибиторов липазы, а также антагонистов липопротеина(ов).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором переноса сложного холестерилового эфира, как, например и предпочтительно, с торцетрапидом (CP-529 414), JJT-705 или вакциной CETP(Avant).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом тироидных рецепторов, как, например и предпочтительно, с D-тироксином, 3,5,3'-трийодотиронином (Т3), CGS 23425 или акситиромом (CGS 26214).

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как, например и

предпочтительно, с ловастатином, симвастатином, правастатином, флювастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором сквален-синтазы, как, например и предпочтительно, с BMS-188494 или TAK-475.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, как, например и предпочтительно, с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором микросомного белка переноса триглицерида, как, например и предпочтительно, с имплитапидом, BMS-201038, R-103757 или JTT-130.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистом PPAR-гамма, как, например и предпочтительно, с пиоглитазоном или розиглитазоном.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с агонистом PPAR-дельта, как, например и предпочтительно, с GW 501516 или BAY 68-5042.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором поглощения холестерина, как, например и предпочтительно, с эзетимибом, тиквесидом или памаквесидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с ингибитором липазы, как, например и предпочтительно, с орлистатом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с полимерным адсорбером желчных кислот, как, например и предпочтительно, с холестирамином, колестиролом, колесольвамом, холестагелем или колестимидом.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот,

как, например и предпочтительно, с ингибиторами ASBT (= IBAT), как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению выпускают в комбинации с антагонистом липопротеина, как, например и предпочтительно, с гемкабеном кальция (CI-1027) или никотиновой кислотой.

Особенно предпочтительными являются комбинации соединений согласно изобретению с одним или более дополнительными биологически активными веществами, выбранными из группы, состоящей из стимуляторов дыхания, психостимулирующих соединений, ингибиторов обратного захвата серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, sGC-стимуляторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных и цитотоксических средств.

Вещества согласно изобретению, при необходимости, также можно применять вместе с использованием одного или нескольких медико-технических приборов или вспомогательных средств, если это не приводит к нежелательным и неприемлемым эффектам. Для такого комбинированного применения принимают во внимание медицинские приборы и вспомогательные средства, как, например и предпочтительно:

- приборы для гипербарооксигенации дыхания, как, например и предпочтительно, приборы СРАР (*continuous positive airway pressure* (положительное постоянное давление в дыхательных путях)), приборы BiРАР (*bilevel positive airway pressure* (дыхание с двумя положительными давлениями в дыхательных путях)) и приборы IPPV (*intermittent positive pressure ventilation* (перемежающаяся вентиляция с положительным давлением));
- нейростимуляторы *Nervus hypoglossus*;
- вспомогательные вещества для интраорального введения, как, например и предпочтительно, зажимы хомуты при протрузии;
- назальные одноразовые трубки;

- назальные стенты.

Другим предметом данного изобретения являются лекарственные вещества, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, а также их применение для ранее названных целей.

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как, например, оральным, парентеральным, легочным, интралегочным (ингаляционным), назальным, интраназальным, глоточным, язычным, сублингвальным, буккальным, ректальным, дермальным, трансдермальным способом, закапыванием лекарств в глаза, ушной канал, или в качестве имплантата или стента.

Для этих способов применения соединения согласно изобретению можно выпускать в подходящей для этого форме применения.

Для орального способа применения согласно техническому положению подходят быстродействующие и/или модифицированные соединения в таких формах применения, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, как, например, таблетки (таблетки с оболочкой или без оболочки, например, устойчивые к действию желудочного сока или медленно растворимые или нерастворимые оболочки, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстро растворяющиеся в ротовой полости таблетки или пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, вещество в гранулах, гранулы, порошок, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное применение может происходить, не завися от степени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипоясочно), или включая степень всасывания (например, с помощью ингаляций, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрезкожной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения подходят формы применения и др. препараты для

инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители, дозирующие аэрозоли), капли, растворы или спреи для назального применения, спреи для орошения ротовой полости, таблетки, пленки/облатки или капсулы, окулярные растворы, капли, спреи, порошки для ушей, средства для промывки ушей или тампоны для ушей, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, суспензии), жирорастворимые суспензии, эмульсии, микроэмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Предпочтительным является оральное, внутривенное, интраназальное и глоточное применение.

Согласно форме выполнения осуществляют применение с помощью интраназального введения. Согласно форме выполнения антраназальное применение осуществляют с помощью капель или спрея для носа. Согласно форме выполнения антраназальное применение осуществляют с помощью спрея для носа.

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать в указанные формы применения. Это можно осуществить известным способом при смешивании с инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами. К этим вспомогательным веществам также относят

- заполнители и наполнители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, как, например, Avicel[®], лактоза, маннитол, крахмал, фосфаты кальция, как, например, Di-Cafos[®]);
- мазевые основы (например, вазелин, парафин, триглицерид, воск, шерстяной воск, спирты шерстяного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоль);
- основы для суппозиториев (например, полиэтиленгликоль, масло какао, гидрогенизированный жир);

- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерол, пропиленгликоль, триглицериды с цепочками средней длины, жиры животного происхождения, жидкий полиэтиленгликоль, парафин);
- ПАВы, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты, как, например, Lanette[®], сложный эфир сорбитановой кислоты жирного ряда, как, например, Span[®], сложный эфир полиоксиэтилен-сорбитановой кислоты жирного ряда, как, например, Tween[®], глицерид полиоксиэтиленовой кислоты жирного ряда, как, например, Cremophor[®], сложный эфир полиоксиэтиленовой жирного ряда, полиоксиэтиленовый сложный эфир спирта жирного ряда, сложный глицерольный эфир спирта жирного ряда, полуксамеры, как, например, Pluronic[®]);
- буферные вещества, а также кислоты и основания, (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, натровый щёлоч, карбонат аммония, триметамол, триэтаноламин);
- изотонирующие агенты (например, глюкоза, хлорид натрия);
- адсорбирующие вещества (например, высокодисперсный диоксид кремния);
- вещества, повышающие вязкость, желирующие вещества, сгустители или вяжущие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрия, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты, как, например, Carbopol[®], альгинаты, желатин);
- взрывчатые вещества (например, модифицированный крахмал, карбоксиметилцеллюлоза-натрия, натриевый гликолят крахмала, как, например, Explotab[®], поперечносшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза натрия, как, например, AcDiSol[®]);

- средства, регулирующие текучесть, внутренние смазки, смазочный материал, смазки (например, стеарат магния, стеариновые кислоты, тальк, высокодисперсный диоксид кремния, как, например, Aerosil®);
- композиции для покрытия (например, сахар, шеллак), а также плёнообразователи для быстро или модифицированно растворимых плёнок или диффузионных мембран (например, поливинилпирролидонов, как, например, Kollidon®, поливиниловый спирт, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, ацетат целлюлозы, ацетата-фталата целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, как, например, Eudragit®);
- капсулирующие материалы (например, желатины, гидроксипропилметилцеллюлоза);
- природные полимеры (например, альбумины);
- синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты, как, например, Eudragit®, поливинилпирролидоны, как, например, Kollidon®, поливиниловый спирт, поливинилацетат, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры);
- мягчители (например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, гликоль, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат);
- усилители пенетрации;
- стабилизаторы (например, антиоксиданты, как, например, аскорбиновая кислота, аскорбат натрия, аскорбулпальмитат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат);
- консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, бензоат натрия, тиомерсал, бензалкония хлорид, хлоргексидин ацетат);
- красители (например, неорганические пигменты, как, например, оксиды железа, диоксид титана);
- ароматизаторы, сладкие вещества, улучшители вкуса и/или запаха.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество действующего вещества примерно 0.001 - 1 мг/кг, особенно предпочтительно 0.01 - 0.5 мг/кг массы тела для достижение желаемого результата. Для орального применения дозировка составляет примерно 0.01 - 100 мг/кг, предпочтительно примерно 0.01 - 20 мг/кг и весьма предпочтительно 0.1 - 10 мг/кг веса человека. При внутривнегочном способе введения количество действующего вещества в общем составляет примерно 0.1 - 50 мг на ингаляцию.

Согласно форме выполнения дозировка во время интраназального введения составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день. Согласно другой форме выполнения дозировка во время интраназального введения составляет примерно 1 - 250 мкг в день. Согласно другой форме выполнения дозировка во время интраназального введения составляет примерно 1 - 120 мкг в день. Согласно другой форме выполнения дозировка во время интраназального введения составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день, или примерно 1 - 250 мкг в день, или примерно 1 - 120 мкг в день, ежедневно перед сном. Согласно форме выполнения, дозировка составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день, или примерно 1 - 250 мкг в день, или примерно 1 - 120 мкг в день, ежедневно, половину дозы в каждое носовое отверстие. Согласно форме выполнения дозировка составляет примерно 0.1 - 500 мкг в день, или примерно 1 - 250 мкг в день, или примерно 1 - 120 мкг в день, ежедневно перед сном, половину дозы в каждое носовое отверстие.

Несмотря на это, иногда необходимо отступать от указанной дозировки действующего вещества, а именно, в зависимости от веса тела, способа применения, индивидуального отношения к биологически активному веществу, способа приготовления и времени или промежутков времени, в которые осуществляется применение. Так в некоторых случаях может быть достаточно применять меньше указанного минимального количества, в то время как в других случаях необходимо превысить указанную верхнюю границу. В случае применения большего количества может быть рекомендовано, разделить его на большее количество разовых доз в день.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

А. Примеры**Сокращения и аббревиатуры:**

abs.	абсолютно
Ac	ацетил
водн.	водный, водный раствор
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
br:	шир. (при ЯМР-сигнале)
Прим.	Пример
Bu	бутил
конц.	концентрация
ca.	около, примерно
cat.	каталитически
CI	химическая ионизация (при МС)
d	дублет (при ЯМР)
d	день (дни)
DCI	прямая химическая ионизация (при МС)
dd	дублет дублета (при ЯМР)
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
dq	дублет квартета (при ЯМР)
dt	дублет триплета (при ЯМР)
теор. вых.	теор. выход (во время химического выхода)
EI	ионизация электронным ударом (при МС)
экв.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил

h	час(ы)
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний-гексафторфосфат
HOBT	1-гидрокси-1 <i>H</i> -бензотриазол-гидрат
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография:
iPr	изопропил
конц.	концентр. (в растворе)
LC	жидкостная хроматография
ЖХ-МС	ЖХ-МС (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией)
Lit.	литературный источник
m	мультиплет (при ЯМР)
Me	метил
мин	минута (минуты)
МС	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия
Ph	фенил
Pr	пропил
q: означает	квартет (при ЯМР)
кол.	количественный выход (во время химического выхода)
RP	обратная фаза (обращенная фаза, при ВЭЖХ)
КТ	комнатная температура
R _t	время удерживания (при высокопроизводительной жидкостной хроматографии, ЖХ-МС)
s	синглет (при ЯМР)
СФХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
t	триплет (при ЯМР)

tBu	<i>трет</i> -бутил
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
об./об.	объем соотношению объема (раствора)
zus.	вместе

ЖХ-МС- и ВЭЖХ-методы:

Метод 1 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм, 50 мм x 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; температура: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Метод 2 (ЖХ-МС):

Прибор MS: Thermo Scientific FT-MS; тип устройства ВЭЖХ: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters HSS T3 C18 1.8 мкм, 75 мм x 2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01% муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 95% В → 3.5 мин 95% В; температура: 50°C; поток: 0.90 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм / оптимальный контур интегрирования 210-300 нм.

Метод 3 (ЖХ-МС):

Прибор MS: Waters Micromass QM; Прибор ВЭЖХ: Agilent 1100 Serie; колонка: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.5 мкм, 50 мм x 3.0 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01 моль карбоната аммония, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 98% А → 0.2 мин 98% А → 3.0 мин 5% А → 4.5 мин 5% А; температура: 40°C; поток: 1.75 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 4 (ЖХ-МС):

Прибор MS: Waters Micromass Quattro Micro; Прибор ВЭЖХ: Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм, 50 мм x 2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01 моль

формиата аммония, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 95% А → 0.1 мин 95% А → 2.0 мин 15% А → 2.5 мин 15% А → 2.51 мин 10% А → 3.0 мин 10% А; температура: 40°C; поток: 0.5 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 5 (ЖХ-МС):

Прибор: Agilent MS Quad 6150 с ВЭЖХ Agilent 1290; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм, 50 мм x 2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А; поток: 1.20 мл/мин; температура: 50°C; УФ-детектирование: 205-305 нм.

Метод 6 (ЖХ-МС):

Прибор МС: МС-система Waters Single Quad; Прибор ВЭЖХ: Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм, 50 мм x 2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 1.0 мл 25% аммиака, элюент В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 92% А → 0.1 мин 92% А → 1.8 мин 5% А → 3.5 мин 5% А; температура: 50°C; поток: 0.45 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм (208-400 нм).

Метод 7 (ЖХ-МС):

Прибор MS: Waters SQD; Прибор ВЭЖХ: Waters UPLC; колонка: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм x 2.1 мм, 1.8 мкм; элюент А: вода + 0.025% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил + 0.025% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 98% А → 0.9 мин 25% А → 1.0 мин 5% А → 1.4 мин 5% А → 1.41 мин 98% А → 1.5 мин 98% А; температура: 40°C; поток: 0.60 мл/мин; УФ-детектирование: DAD, 210 нм.

Метод 8 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм x 30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-3 мин 10% В, 3-27 мин 10% В → 95% В, 27-34.5 мин 95% В, 34.5-35.5 мин 95% В → 10% В, 35.5-36.5 мин 10% В; поток: 50 мл/мин; комнатная температура; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 9 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: ЖХ/МС-система Waters Prep; колонка: XBridge C18 5 мкм, 100 мм x 30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-2 мин 10% В, 2-2.2 мин до 30% В, 2.2-7 мин до 70% В, 7-7.5 мин до 92% В, 7.5-9 мин 92% В; поток: 65

мл/мин + 5 мл 2% аммиака в воде; комнатная температура; УФ-детектирование: 200-400 нм; ввод пробы непосредственно в колонку (полный ввод пробы).

Другие данные:

Процентные показания в следующих примерах и тестовых испытаниях являются, если не указано ничего другого, весовыми процентами; части являются весовыми частями. Соотношение растворителя, степень разбавления и данные о концентрации жидкости в растворах относятся соответственно к объему.

Данные о чистоте, как правило, относятся к соответствующей интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, их также дополнительно можно установить при помощи ¹H-ЯМР-спектра. Если не указывается чистота, то, как правило, означает чистота >95% согласно автоматической интеграции пика в хроматограмме ЖХ/МС, или чистота не определена.

Данные к выходу в % теор. вых., как правило, исправлены с учетом чистоты, если указана чистота <100%. При загрузке веществ, содержащих растворитель, или загрязненных веществ выход может формально составлять ">100%"; в этих случаях выход не исправлен с учетом растворителя или чистоты.

В случаях, в которых продукты реакции получают во время вымешивания, размешивания или перекристаллизации, часто можно было изолировать другое количество продукта из соответствующего маточного раствора с помощью хроматографии. Однако от описания этой хроматографии в последующем отказываются, так как на этом этапе можно изолировать большую часть общего выхода продукции.

Точки плавления и интервал температур плавления, если не указано иного, не исправляют.

Следующие описания образцов сочетания ¹H-ЯМР-сигналов частично выбраны непосредственно из данных ACD SpecManagers (ACD/Labs Release 12.00, Product version 12.5) и по необходимости принимаются во внимание. Частично данные SpecManager согласовывают вручную. Согласованные вручную или предоставленные описания, как правило, ориентированы на внешние свойства данных сигналов и при необходимости не полностью соответствуют строгой, физически правильной интерпретации. Как правило, данные относятся к химическому сдвигу к центру упомянутого сигнала. При широком мультиплете

представлены данные интервала. Закрытые растворителем или водой сигналы или сопоставляют опытным путем, или не указывают.

Данные ^1H -ЯМР промежуточных соединений синтеза и примеры выполнения могут быть представлены в виде списков пиков ^1H -ЯМР. Для этого к каждому сигнальному пику сначала приводят δ -величину в ч. на тыс. и затем указывают интенсивность сигнала в круглых скобках. Пара данных δ -величина-интенсивность сигнала различных сигнальных пиков отделены друг от друга запятыми; поэтому список пиков к соединению имеет следующий вид: δ_1 (интенсивность₁), δ_2 (интенсивность₂), ..., δ_i (интенсивность_i), ..., δ_n (интенсивность_n).

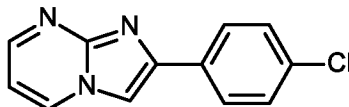
Интенсивность четких сигналов находится в отношениях корреляции с высотой сигналов (в см) в представленном примере спектра ЯМР в см и показывает по сравнению с другими сигналами действительное соотношение интенсивности сигнала. В широких сигналах могут быть представлены несколько пиков или середина сигнала, а также ее относительная интенсивность по сравнению с самым интенсивным сигналом в спектре. Списки пиков ^1H -ЯМР схожи с классическими печатными списками ^1H -ЯМР и обычно содержат все пики, которые упоминают классические ЯМР-интерпретации. Кроме того, они могут, как и классические печатные списки ^1H -ЯМР, показывать сигналы растворителей, стереоизомеров касающихся необходимых соединений, пики примесей, ^{13}C -спутниковые-пики и/или вращающиеся боковые стороны. Пики стереоизомеров необходимых соединений и/или пиков примесей обычно имеют более низкую интенсивность, чем пики необходимых соединений (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для соответственных способов получения. Таким образом их пики могут помогать при распознавании воспроизведения способа получения при помощи "отпечатков пальцев" побочного продукта. Эксперт, который оценивает пики необходимых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирование, или с помощью полученных опытным путем, анализируемых ожидаемых значений), по мере необходимости может изолировать пики необходимых соединений, причем, при необходимости, применяют дополнительный фильтр интенсивности. Такое изолирование было бы похоже на упомянутое «отображение пиков» в классической интерпретации ^1H -ЯМР.

Подробное описание изложения данных ЯМС в виде пиковых списков можно найти в публикации "Citation of ЯMP Peaklist Data within Patent Applications" (смотрите <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, номер Research Disclosure Database (базы данных раскрытия исследований) 605005, 2014, 1 августа 2014). В программе сортировки пиков (Peak Picking Routine), в которой описан указанный номер Research Disclosure Database 605005, параметр "MinimumHeight" может быть установлен 1% - 4%. В зависимости от виде химической структуры и/или концентрации измеряемого соединения стоит установить параметр "MinimumHeight" на значение <1%.

Для всех реактантов и реагентов, получение которых далее не описано подробно, считается, что они относятся к имеющимся в продаже коммерческим веществам. Для всех остальных реактантов и реагентов, получение которых далее также не описано, и которые не имеются в продаже или относятся к исходным веществам, которые не являются общедоступными, есть ссылка на опубликованную литературу, в которых описано их получение.

Исходные соединения и промежуточные соединения:**Пример 1А**

2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин



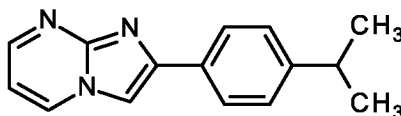
К раствору 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанона (20.0 г, 85.7 ммоль) и пиримидин-2-амин (8.96 г, 94.2 ммоль) в 200 мл этанола добавили гидрокарбонат натрия (10.8 г, 128 ммоль) и перемешивали 5 часов при 80°C. Затем исходную смесь охладили до 0°C (ледяная ванна). Полученный осадок отфильтровали и дважды промыли смесью этанола/воды (1:1). Затем твердое вещество сушили в вакууме в течение ночи при температуре 40°C. Получили 15.9 г (69.23 ммоль, 80.8% теор. вых.) целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.25$ мин; $m/z = 230$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 7.07 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H).

Пример 2А

2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин

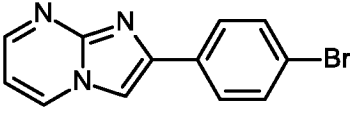


К раствору 2-бром-1-(4-изопропилфенил)этанона (1.0 г, 4.15 ммоль) и пиримидин-2-амин (0.43 г, 4.6 ммоль) в 50 мл этанола добавили гидрокарбонат натрия (0.52 г, 6.22 ммоль) и перемешивали 5 часов при 80°C. Затем исходную смесь выпарили досуха. Остаток перемешали с диэтиловым эфиром, и оставшееся твердое вещество отфильтровали, и сушили в вакууме в течение ночи при 40°C. Получили 1.15 г неочищенного целевого продукта, который использовали в последующих реакциях без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.48$ мин; $m/z = 238$ ($M+H$)⁺.

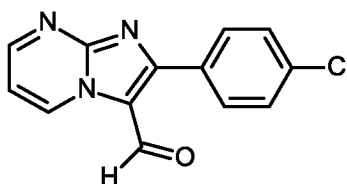
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.24 (d, 6H), 2.87-3.00 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.95 (dd, 1H).

По аналогии с Примерами 1А и 2А получили следующие соединения из указанных эдуктов:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
3А	2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин  из 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона и пиримидин-2-амина	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.07 (dd, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.97 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.34 мин; m/z = 274/276 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Пример 4А

2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид



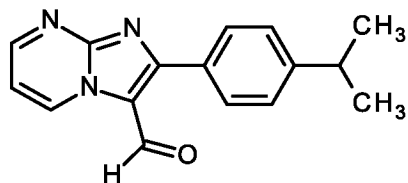
Предоставили 300 мл ДМФ и охладили до 0°C. Затем медленно каплями добавили хлорокись фосфора (16 мл, 173 ммоль). Затем раствор медленно нагрели до комнатной температуры и повторно перемешивали один час при указанной температуре. Затем порциями добавили 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин (15.9 г, 69.2 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагрели до 80°C и перемешивали 1 час при указанной температуре. Затем исходную смесь охладили до 0°C (ледяная ванна). Полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли водой и сушили в течение ночи в сушильном шкафу с высоким вакуумом при 40°C. Получили 13.75 г (53.36 ммоль, 77% теор. вых.) целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.44 мин; m/z = 258 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.46 (dd, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.07 (s, 1H).

Пример 5А

2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид



Предоставили 50 мл ДМФ и охладили до 0°C. Затем медленно каплями добавили хлорокись фосфора (2.86 мл, 30.66 ммоль). Затем раствор медленно нагрели до комнатной температуры и повторно перемешивали один час при указанной температуре. Затем порциями добавили 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин (2.91 г, 12.26 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагрели до 80°C и перемешивали 1 час при указанной температуре. Затем исходную смесь охладили до 0°C (ледяная ванна). Полученное твердое вещество вакуумировали и высушили в вакууме. Полученный исходный продукт в последующем очистили посредством двухкратной колоночной хроматографии (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-колонок, растворитель циклогексан/ этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 3 г (11.3 ммоль, 92% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.75$ мин; $m/z = 266$ ($M+H$)⁺.

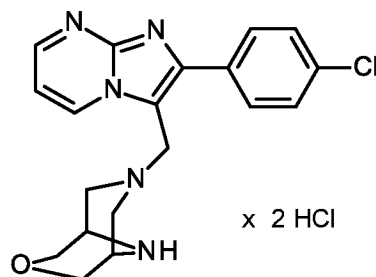
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.27 (d, 6H), 2.92-3.07 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.89 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.08 (s, 1H).

По аналогии с Примерами 4А и 5А получили следующее соединение из указанного эдукта:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
6А	2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид из 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидина	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.46 (dd, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.83 (dd, 1H), 10.07 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.78$ мин; $m/z = 302/304$ ($M+H$)⁺.

Пример 7А

7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид

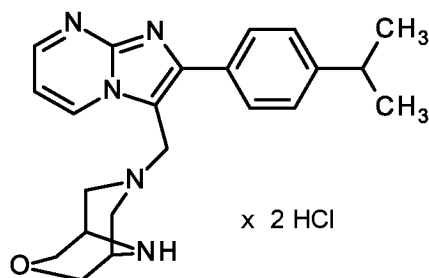


трет-бутил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат (1.52 г, 3.23 ммоль) при перемешивании объединили с 12 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 1.76 г целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.71$ мин; $m/z = 370$ ($M+H$)⁺.

Пример 8А

7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид

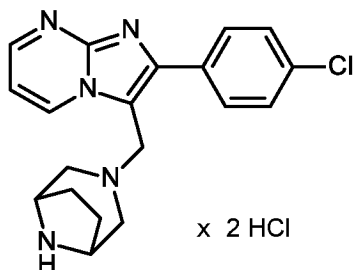


трет-бутил-7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат (420 мг, 0.88 ммоль) при перемешивании объединили с 2.2 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 430 мг целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.87$ мин; $m/z = 378$ ($M+H$)⁺.

Пример 9А

2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид

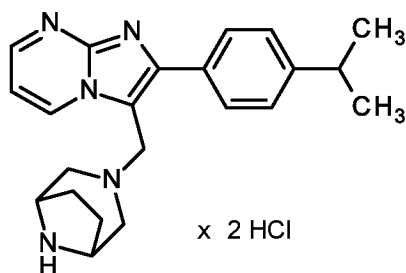


трет-бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (2.72 г, 6.00 ммоль) при перемешивании объединили с 15 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 3.5 г целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 1.36$ мин; $m/z = 354$ ($M+H$)⁺.

Пример 10А

3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид

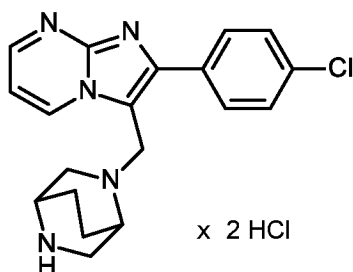


трет-бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (493 мг, 1.03 ммоль) при перемешивании объединили с 2.57 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор выпарили досуха, полученный остаток высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 393 мг целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.93$ мин; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

Пример 11А

2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 1)

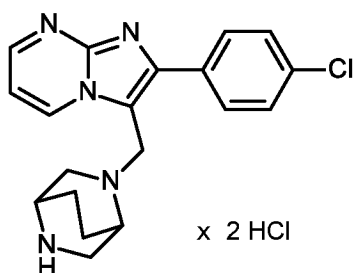


трет-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомер 1; 1.29 г, 2.84 ммоль) при перемешивании объединили с 7.1 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 1.4 г целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.79$ мин; $m/z = 354$ ($M+H$)⁺.

Пример 12А

2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 2)



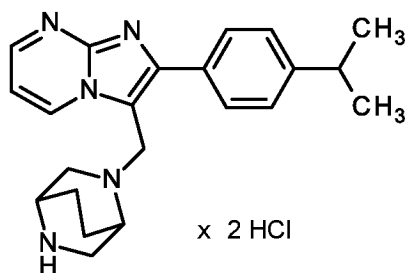
трет-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомер 2; 710 мг, 1.56 ммоль) при перемешивании объединили с 3.9 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли диэтиловым

эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 740 мг целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.49$ мин; $m/z = 354$ ($M+H$)⁺.

Пример 13А

3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 1)

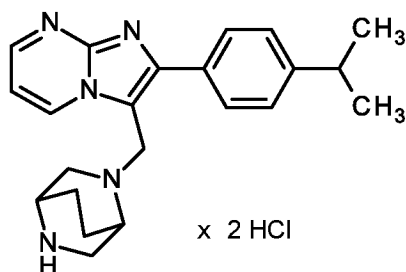


трет-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомер 1; 774 мг, 1.88 ммоль) при перемешивании объединили с 4.2 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 850 мг целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.54$ мин; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

Пример 14А

3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 2)



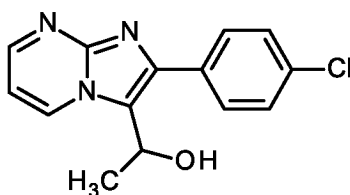
трет-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомер 2; 734 мг, 1.59 ммоль) при

перемешивании объединили с 4.0 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем полученное твердое вещество вакуумировали, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 761 мг целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.55$ мин; $m/z = 362$ ($M+H$)⁺.

Пример 15А

1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этанол (*рацемат*)

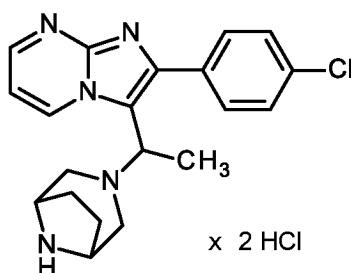


2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид (500 мг, 1.94 ммоль) суспендировали в 5 мл ТГФ. Затем при ледяном охлаждении объединили с метилмагнийбромидом в диэтиловом эфире (3.0 М, 710 мкл, 2.1 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавили дополнительные 4 мл ТГФ и снова метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3.0 М, 237 мкл, 0.7 ммоль). Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем добавили водный раствор хлорида аммония и объединили с водой и этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученную органическую фазу отделили, промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили досуха в вакууме на ротационном выпарном аппарате. Остаток перемешали в диэтиловом эфире. Оставшееся твердое вещество вакуумировали и сушили в течение ночи в сушильном шкафу с высоким вакуумом при 40°C. Получили 370 мг (1.35 ммоль, 70% теор. вых.) целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.22$ мин; $m/z = 274$ ($M+H$)⁺.

Пример 16А

2-(4-хлорфенил)-3-[1-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (*рацемат*)

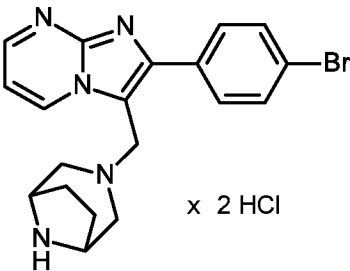


трет-бутил-3-{1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (рацемат; 39.8 мг, 0.09 ммоль) при перемешивании объединили с 0.21 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане и с 0.2 мл диоксана. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор выпарили досуха, полученный остаток высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 41 мг целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.86$ мин; $m/z = 256/258 (M+H)^+$.

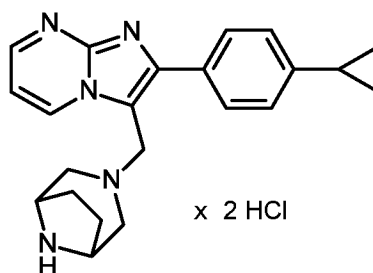
По аналогии с Примерами 7А–14А получили следующие соединения из соответственно названного эдукта:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
17А	2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (<i>рацемат</i>) из <i>трет</i>-бутил-5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (<i>рацемата</i>)	ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 1.65$ мин; $m/z = 398/400 (M+H)^+$.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
18А	2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид  из <i>трет</i>-бутил-3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата	ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 1.56$ мин; $m/z = 398/400$ $(M+H)^+$.

Пример 19А

2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид



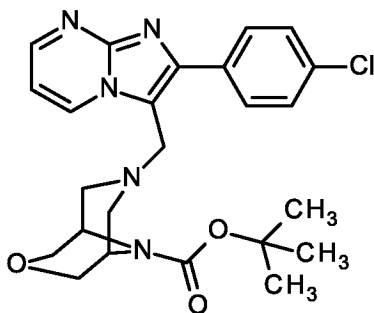
трет-бутил-3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (720 мг, 1.57 ммоль) растворили в 3 мл диоксана и при перемешивании объединили с 3.92 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор выпарили досуха, полученный остаток высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 808 мг целевого продукта.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.48$ мин; $m/z = 360$ $(M+H)^+$.

Примеры осуществления:

Пример 1

трет-бутил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



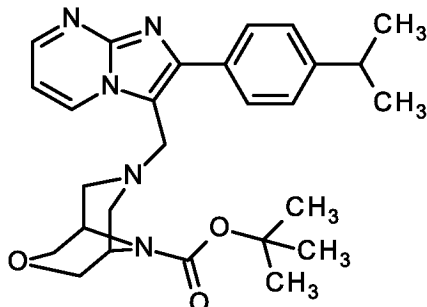
В атмосфере аргона при комнатной температуре 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид (1.50 г, 5.82 ммоль) растворили в 25 мл ТГФ и объединили с *трет*-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилатом (1.59 г, 6.99 ммоль) и уксусной кислотой (670 мкл, 12 ммоль). Затем порциями добавили триацетоксиборгидрид натрия (1.85 г, 8.73 ммоль), и реакционный раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно добавили каплями воду (Осторожно: образование газа) и затем объединили с этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученную органическую фазу отделили, и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили досуха в вакууме на ротационном выпарном аппарате. Полученный остаток выкристаллизовали из диэтилового эфира. Образовавшиеся кристаллы вакуумировали и в течение ночи сушили в сушильном шкафу с высоким вакуумом при 40°C. Получили 1.52 г (3.23 ммоль, 56% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.65$ мин; $m/z = 470/472$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 2.42 (br. d, 2H), 2.87 (br. d, 2H), 3.57 (br. d, 2H), 3.72 (br. dd, 2H), 3.84 (br. d, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Пример 2

трет-бутил-7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат



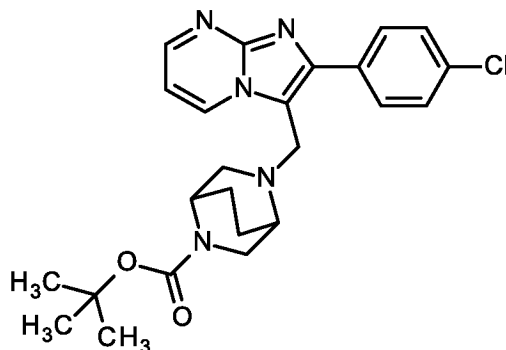
В атмосфере аргона при комнатной температуре 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид (500 мг, 1.89 ммоль) растворили в 10 мл ТГФ и объединили с *трет*-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилатом (516 мг, 2.26 ммоль) и уксусной кислотой (220 мкл, 3.77 ммоль). Затем порциями добавили триацетоксиборгидрид натрия (599 мг, 2.83 ммоль), и реакционный раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно добавили каплями воду (Осторожно: образование газа) и затем объединили с этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученную органическую фазу отделили, и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили досуха в вакууме на ротационном выпарном аппарате. Полученный остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-колонка, растворитель циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 431 мг (0.9 ммоль, 48% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.79$ мин; $m/z = 478$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.39 (br. d, 2H), 2.87 (br. d, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.57 (br. d, 2H), 3.72 (br. dd, 2H), 3.84 (br. d, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H).

Пример 3

трет-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (*рацемат*)

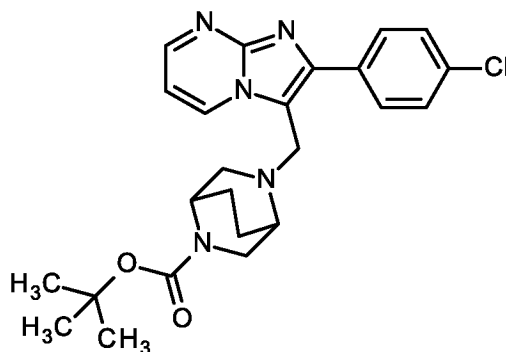


В атмосфере аргона при комнатной температуре 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид (4.00 г, 15.5 ммоль) растворили в 100 мл ТГФ и объединили с *трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилатом (3.95 г, 18.6 ммоль) и уксусной кислотой (1.8 мл, 31 ммоль). Затем порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4.93 г, 23.3 ммоль), и реакционный раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем добавили дополнительный *трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (1.6 г, 7.76 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1.2 г, 5.8 ммоль) и реакционный раствор снова перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно добавили каплями воду (Осторожно: образование газа) и затем объединили с этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученную органическую фазу отделили, и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили досуха в вакууме на ротационном выпарном аппарате. Полученный остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-колонка, растворитель циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 3.17 г (6.7 ммоль, 43% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.55$ мин; $m/z = 454/456$ ($M+H$)⁺.

Пример 4 и Пример 5

трет-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомер 1 и 2)



3.17 г (6.70 ммоль) рацемического *трет*-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (Пример 3) разделили на энантиомеры посредством препаративной СФХ-ВЭЖХ на хиральной фазе [Колонка: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 мкм, 250 мм x 30 мм; элюент: диоксид углерода/этанол 85:15 (об./об.); поток: 150 мл/мин; давление: 135 бар; УФ-детектирование: 210 нм; температура: 38°C]:

Пример 4 (энантиомер 1):

Выход: 1.29 g

R_t = 4.15 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[Колонка: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; элюент: диоксид углерода/этанол 85:15 (об./об.); поток: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C; УФ-детектирование: 210 нм].

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.55 мин; m/z = 454/456 ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.36 (d, 9H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.02 (br. d, 1H).

Пример 5 (энантиомер 2):

Выход: 720 мг

R_t = 6.6 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

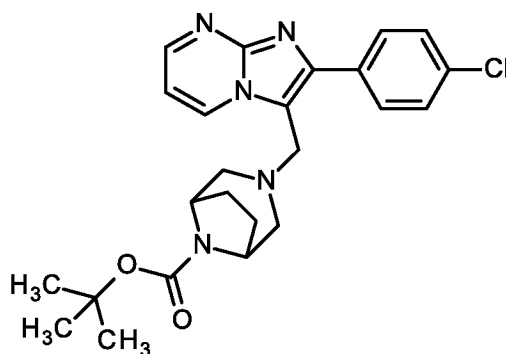
[Колонка: Daicel Chiralpak OJ-H, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; элюент: диоксид углерода/этанол 85:15 (об./об.); поток: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C; УФ-детектирование: 210 нм].

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.56 мин; m/z = 454/456 ($M+H$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.36 (d, 9H), 1.43-1.55 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 3H), 3.14 (br. dd, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.84-7.94 (m, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.02 (br. d, 1H).

Пример 6

трет-бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



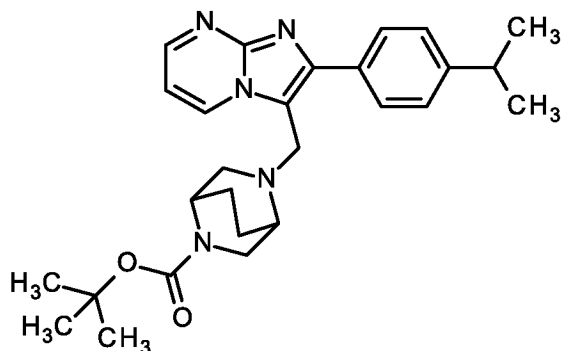
В атмосфере аргона при комнатной температуре 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид (1.50 г, 5.82 ммоль) растворили в 25 мл ТГФ и объединили с *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом (1.48 г, 6.99 ммоль) и уксусной кислотой (670 мкл, 12 ммоль). Затем порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1.85 г, 8.73 ммоль), и реакционный раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно добавляли каплями воду (Осторожно: образование газа) и затем объединили с этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученную органическую фазу отделили, и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили досуха в вакууме на ротационном выпарном аппарате. Полученный остаток выкристаллизовали из диэтилового эфира. Образовавшиеся кристаллы адсорбировали в ацетонитриле, и оставшийся осадок вакуумировали и сушили в течение ночи в сушильном шкафу с высоким вакуумом при 40°C. Получили 840 мг (1.85 ммоль, 32% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 2.06 мин; m/z = 454/456 ($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.39 (s, 9H), 1.64 (br. s, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.42-2.60 (m, 2H, скрыт сигналом DMSO), 3.96-4.05 (m, 4H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).

Пример 7

трет-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (*рацемат*)

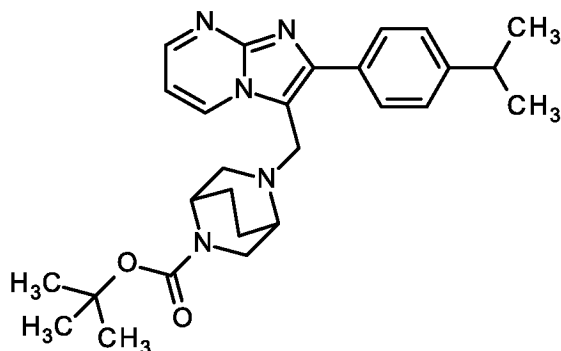


В атмосфере аргона при комнатной температуре 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегид (1.50 г, 5.65 ммоль) растворили в 20 мл ТГФ и объединили с *трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилатом (*рацемат*; 1.44 г, 6.78 ммоль) и уксусной кислотой (650 мкл, 11.31 ммоль). Затем порциями добавили триацетоксиборгидрид натрия (1.8 г, 8.48 ммоль), и реакционный раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно добавили каплями воду (Осторожно: образование газа) и затем объединили с этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученную органическую фазу отделили, и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили досуха в вакууме на ротационном выпарном аппарате. Полученный остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-колонка, растворитель циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 1760 мг (3.81 ммоль, 67% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.71 мин; m/z = 462 ($M+H$) $^+$.

Пример 8 и Пример 9

трет-бутил-5-{-[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомер 1 и 2)



1.66 г (3.59 ммоль) рацемического *трет*-бутил-5-{-[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (Пример 7) разделили посредством препаративной СФХ-ВЭЖХ на хиральной фазе на энантиомеры [Колонка: Daicel Chiralpak ОХ-Н (СФХ), 5 мкм, 250 мм x 30 мм; элюент: диоксид углерода/метанол 62:38 (об./об.); поток: 80 г/мин; давление: 120 бар; УФ-детектирование: 210 нм; температура: 38°C]:

Пример 8 (энантиомер 1):

Выход: 774 мг

R_t = 4.91 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[Колонка: Daicel Chiralpak ОХ-3 (СФХ), 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; элюент: диоксид углерода/этанол 70:30 (об./об.); поток: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C; УФ-детектирование: 210 нм].

ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.85 мин; m/z = 462 (M+H)⁺.

$[\alpha]_D^{20}$ = +16.21° (c = 0.270, метанол).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.79-1.95 (m, 1H), 2.65-2.83 (m, 3H), 2.89-3.03 (m, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.53 (br. d, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.78 (dd, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (br. d, 1H).

Пример 9 (энантиомер 2):

Выход: 734 мг

$R_t = 6.88$ мин; химическая чистота $>99\%$; $>99\%$ ee

[Колонка: Daicel Chiralpak OX-3 (СФХ), 3 мкм, 100 мм х 4.6 : диоксид углерода/этанол 70:30 (об./об.); поток: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C; УФ-детектирование: 210 нм].

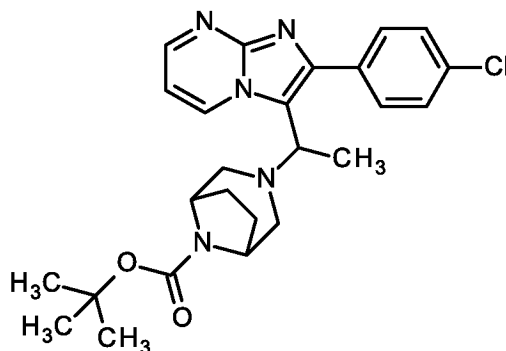
ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.85$ мин; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -15.67^\circ$ ($c = 0.270$, метанол).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.64-2.83 (m, 3H), 2.95 (dt, 1H), 3.09-3.20 (m, 1H), 3.53 (br. d, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.24 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.78 (dd, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (br. d, 1H).

Пример 10

трет-бутил-3-{1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (*рацемат*)

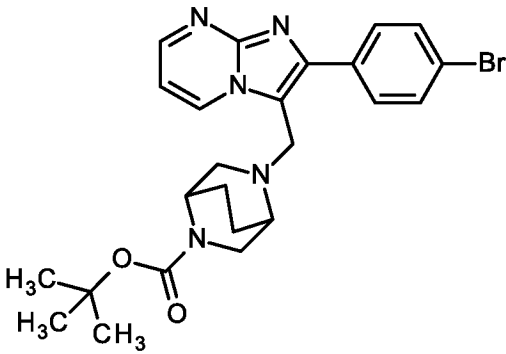


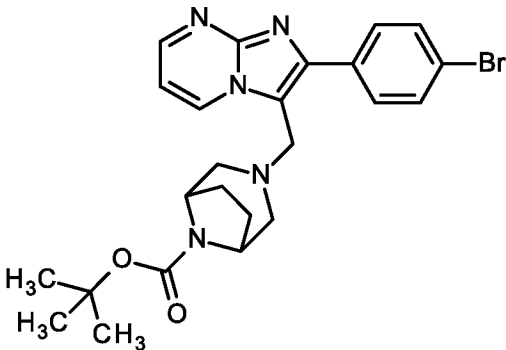
1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этанол (473 мг, 1.73 ммоль) и трифенилфосфин (906 мг, 3.46 ммоль) поместили в 10 мл дихлорметана и при охлаждении (ледяной ванной) порциями смешали с тетрабромметаном (1.15 г, 3.46 ммоль). Затем добавили триэтиламин (480 мкл, 3.5 ммоль) и повторно перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем исходную смесь выпарили, и остаток растворили в 10 мл ацетонитрила. Добавили *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (734 мг, 3.46 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 40°C. Затем смесь снова сгустили до сухого состояния. 400 мг образовавшегося остатка непосредственно разделили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8) на компоненты. Оставшееся количество остатка поместили на силикагель и провели предварительную очистку колоночной хроматографией (Biotage Isolera, Biotage

SNAP-KP-NH-колонка, растворитель циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Очищенный таким образом продукт повторно очистили посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили таким образом 50 мг (0.11 ммоль, 6% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 2.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 468/470$ $[M+H]^+$.

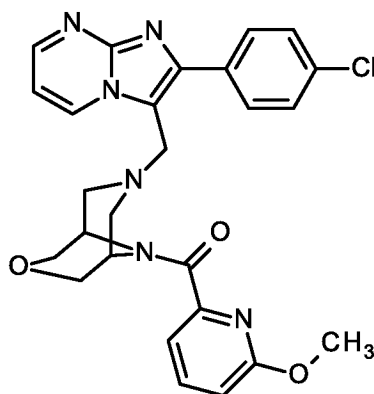
По аналогии с Примерами 1-3, а также 6-7 получили следующие соединения из указанных эдуктов:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
11	<i>трет</i>-бутил-5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (<i>рацемат</i>)  из <i>трет</i>-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (<i>рацемат</i>) и 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегида	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.149 (0.44), -0.008 (3.64), 0.008 (3.55), 0.146 (0.45), 1.345 (14.48), 1.374 (16.00), 1.402 (4.45), 1.489 (0.55), 1.654 (0.95), 1.859 (0.54), 2.328 (0.58), 2.670 (1.91), 2.709 (1.58), 2.774 (0.64), 3.118 (0.57), 3.146 (0.65), 3.155 (0.60), 3.515 (0.56), 3.774 (0.61), 3.827 (0.68), 4.235 (4.16), 5.754 (5.06), 7.108 (1.24), 7.119 (1.32), 7.125 (1.31), 7.136 (1.29), 7.679 (3.52), 7.700 (4.83), 7.812 (1.99), 7.824 (1.97), 7.833 (1.62), 7.845 (1.39), 8.579 (1.48), 8.584 (1.62), 8.590 (1.53), 8.594 (1.45), 9.013 (1.24), 9.030 (1.21). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.68 мин; m/z = 498/500 (M+H)⁺.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
12	<i>трет</i>-бутил-3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  из <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата и 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]-пиримидин-3-карбальдегида	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.39 (s, 9H), 1.56-1.73 (m, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.46-2.60 (m, 2H, скрыт сигналом DMSO), 3.98 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.42 мин; m/z = 498/500 (M+H)⁺.

Пример 13

(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон



6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (35.1 мг, 230 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 313 мкмоль) и перемешивали 30 мин при

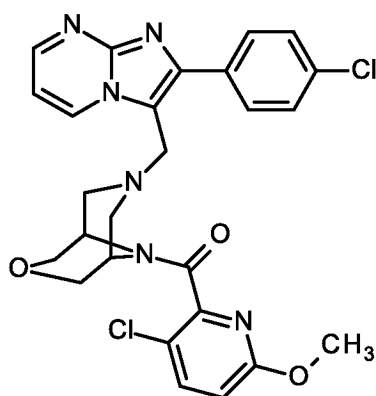
комнатной температуре. Затем добавили 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 74 мг (0.15 ммоль, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.48$ мин; $m/z = 505/507$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.46-2.66 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.91 (br. d, 1H), 3.05 (br. d, 1H), 3.66-3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 4.20 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Пример 14

(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон



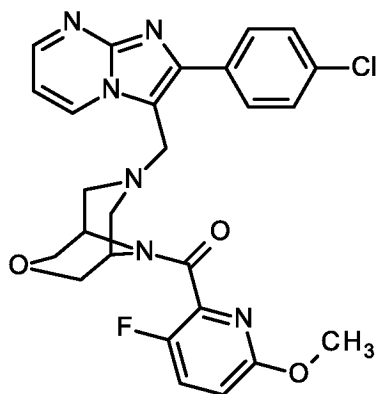
3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (43.1 мг, 230 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 313 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно

посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 78 мг (0.15 ммоль, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.86$ мин; $m/z = 539/541$ ($M+H$)⁺.

Пример 15

(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон



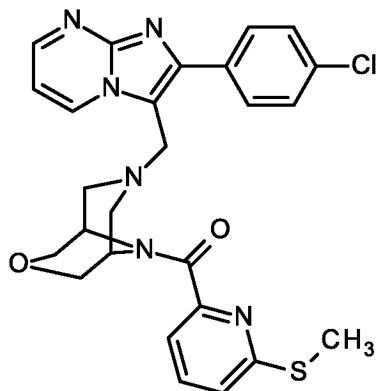
3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (39.3 мг, 230 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 313 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-[3.3.1]нон-9-ил-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 82 мг (0.16 ммоль, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.82$ мин; $m/z = 523/525$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.45-2.60 (m, 2H, скрыт сигналом DMSO), 2.90 (br. d, 1H), 3.05 (br. d, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.45 (br. s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Пример 16

(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]метанон



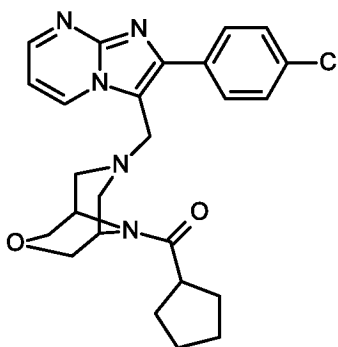
6-(Метилсульфанил)пиридин-2-карбоновую кислоту (38.8 мг, 230 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 313 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-[3.3.1]нонан-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 84 мг (0.16 ммоль, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.85$ мин; $m/z = 521/523$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.46 (s, 3H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.91 (br. d, 1H), 3.06 (br. d, 1H), 3.65-3.81 (m, 3H), 3.86-4.03 (m, 3H), 4.15 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Пример 17

(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(циклопентил)метанон



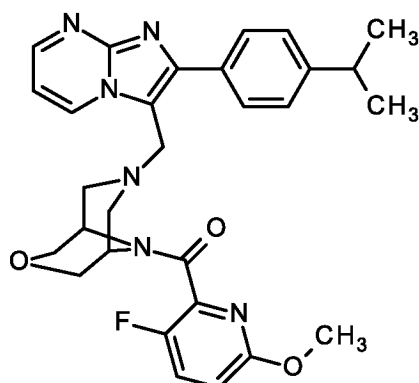
Циклопентанкарбоновую кислоту (18 мкл, 230 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 313 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 72 мг (0.15 ммоль, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.81$ мин; $m/z = 466/468$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.43-1.81 (m, 8H), 2.31-2.61 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.86-2.97 (m, 3H), 3.47-3.54 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.77 (dd, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.04 (br. s, 1H), 4.32 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H).

Пример 18

(3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон



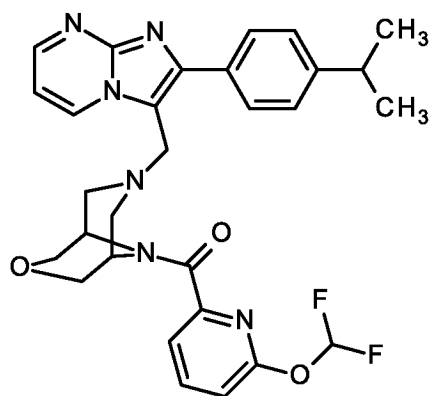
3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (39 мг, 0.23 ммоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (117 мг, 0.31 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 83 мг (0.16 ммоль, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.84$ мин; $m/z = 531$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.46-2.58 (m, 2H, скрыт сигналом DMSO), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.06 (br. d, 1H), 3.57-3.70 (m, 3H), 3.75 (br. d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.46 (br. s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.74-7.84 (m, 3H), 8.55 (dd, 1H), 9.26 (dd, 1H).

Пример 19

[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил](7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон



6-(дифторметокси)пиридин-2-карбоновую кислоту (43 мг, 0.23 ммоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (117 мг, 0.31 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл,

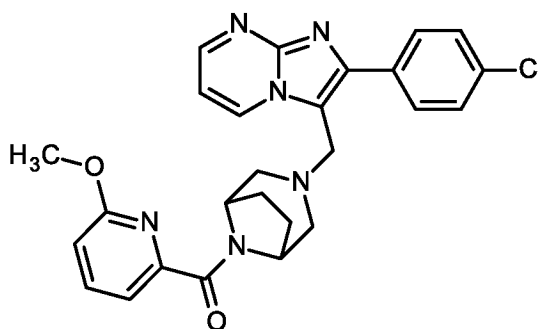
1.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 72 мг (0.13 ммоль, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.89$ мин; $m/z = 549$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 2.45-2.64 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.05 (br. d, 1H), 3.65-3.79 (m, 3H), 3.89 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.09 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.06 (t, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Пример 20

(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон



6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (36.4 мг, 237 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетрамилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 313 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 79 мг (0.16 ммоль, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

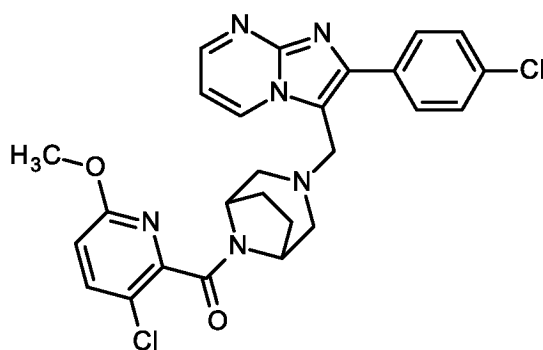
ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.76$ мин; $m/z = 489/491$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.63-1.84 (m, 4H), 2.45 (br. d, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.67 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H),

7.15 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Пример 21

(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон



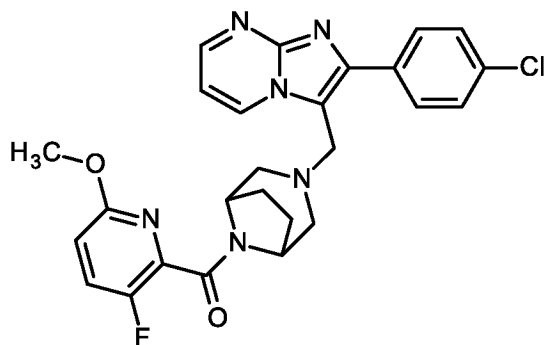
3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (44.5 мг, 237 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 313 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 56 мг (0.11 ммоль, 49% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.81$ мин; $m/z = 523/524/525$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.62-1.82 (m, 4H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.47-2.59 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.62 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H).

Пример 22

(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон



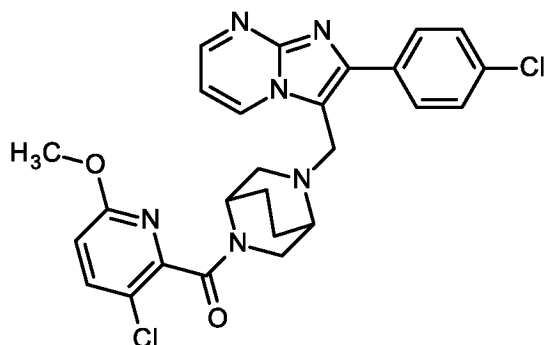
3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (40.6 мг, 237 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (123 мг, 324 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 93 мг (0.18 ммоль, 85% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.73$ мин; $m/z = 507/509$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.62-1.83 (m, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.48-2.58 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.75 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H).

Пример 23

(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)



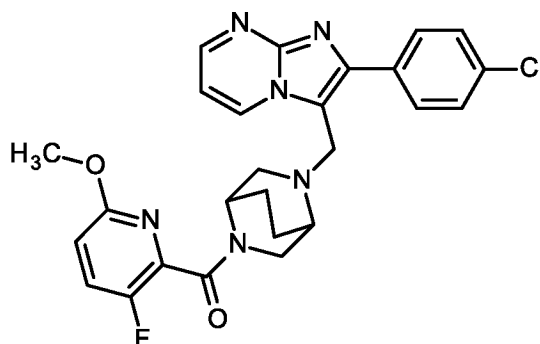
3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (44.5 мг, 237 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (123 мг, 324 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 1; 100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 87 мг (0.16 ммоль, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.62$ мин; $m/z = 523/524/525$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.52-2.00 (m, 4H), 2.57-3.24 (m, 3.75H), 3.35-3.46 (m, 1.25H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.20-4.40 (m, 2.25H), 6.84-6.96 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.79-7.93 (m, 3H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.98-9.07 (m, 1H).

Пример 24

(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)



3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (40.6 мг, 237 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (123 мг, 324 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 2; 100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190

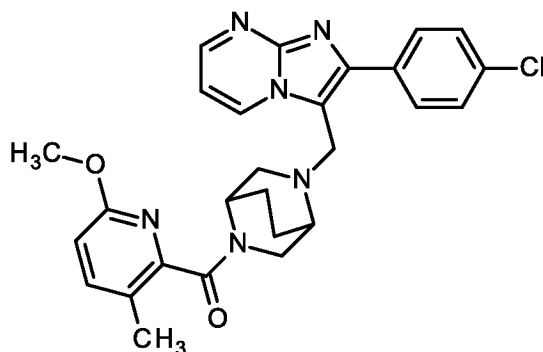
мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 84 мг (0.17 ммоль, 77% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 1.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 507/509$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.50-2.00 (m, 4H), 2.62-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 1.5H), 3.56 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.70-7.83 (m, 1H), 7.84-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.99-9.09 (m, 1H).

Пример 25

(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанол (энантиомер 1)



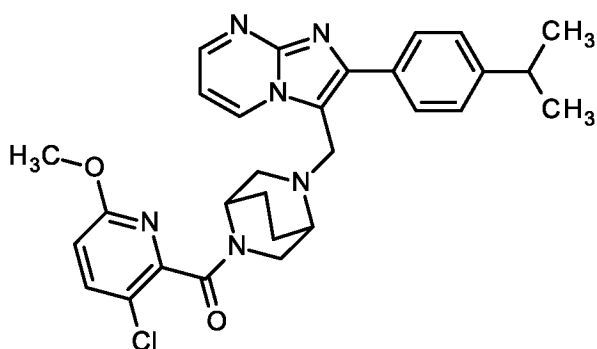
6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновую кислоту (39.7 мг, 237 мкмоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (123 мг, 324 мкмоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 1; 100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 25 мг (0.05 ммоль, 23% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.55$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 503/505$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.49-1.97 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 3H), 2.58-2.84 (m, 2.25H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.23 (br. s, 0.75H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.65-3.83 (m, 3.75H), 4.19-4.42 (m, 2.25H), 6.71-6.81 (m, 1H), 7.06-7.17 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 3H), 7.82-7.94 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H).

Пример 26

(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 2)



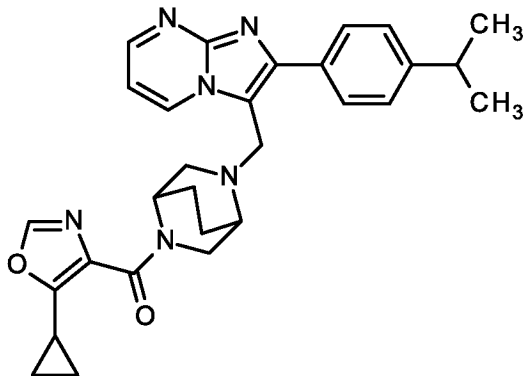
3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (43 мг, 0.21 ммоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (121 мг, 0.32 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 2; 100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.1 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 82 мг (0.15 ммоль, содержание 96%, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.73 мин; m/z = 531/533 ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.53-2.01 (m, 4H), 2.62 (br. d, 0.75H), 2.69-2.85 (m, 1.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.21 (br. s, 0.75H), 3.43 (br. d, 1H), 3.70-3.85 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.85-6.96 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.70-7.87 (m, 2.75H), 7.90 (d, 0.25H), 8.56 (dd, 1H), 8.95-9.04 (m, 1H).

Пример 27

(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 2)



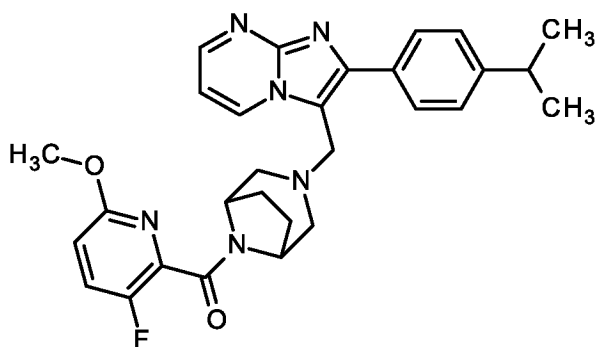
5-циклопропил-1,3-оксазол-4-карбоновую кислоту (32 мг, 0.21 ммоль) растворили в 1.35 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (109 мг, 0.29 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (энантиомер 2; 90 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (170 мкл, 0.96 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 67 мг (0.14 ммоль, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.51$ мин; $m/z = 497$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0.83-0.95 (m, 2H), 0.96-1.08 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.67-1.99 (m, 3H), 2.44-2.57 (m, 0.7H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.57-2.66 (m, 0.3H), 2.73-3.01 (m, 4H), 3.37 (dd, 0.7H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.03 (br. d, 0.3H), 4.23-4.33 (m, 2H), 4.37 (br. s, 0.3H), 4.59 (br. s, 0.7H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 2H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.53-8.59 (m, 1H), 8.98-9.06 (m, 1H).

Пример 28

(3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон



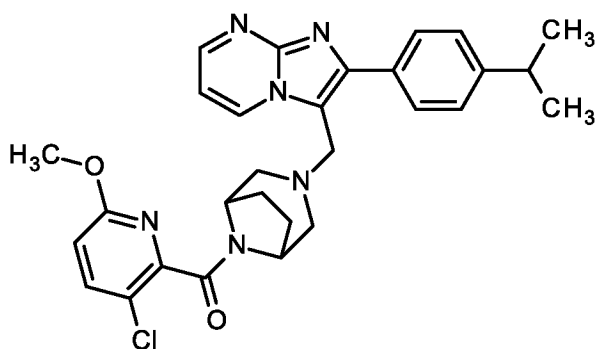
3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (39.2 мг, 0.21 ммоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (119 мг, 0.31 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (98 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.04 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 65 мг (0.13 ммоль, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 5): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.63-1.86 (m, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.48-2.60 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.76 (dd, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.57 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H).

Пример 29

(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон

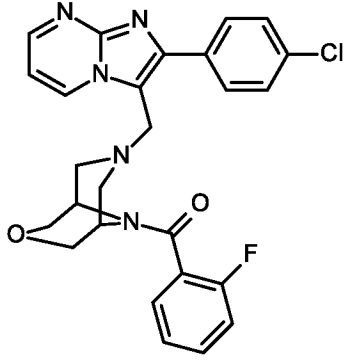
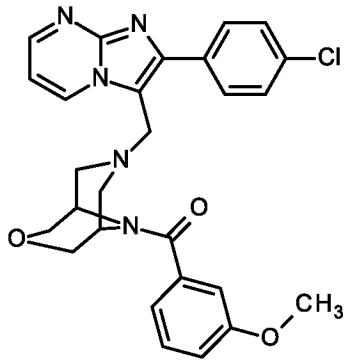


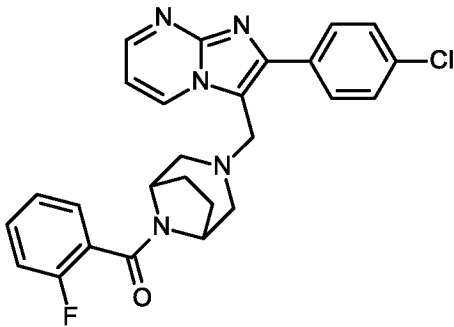
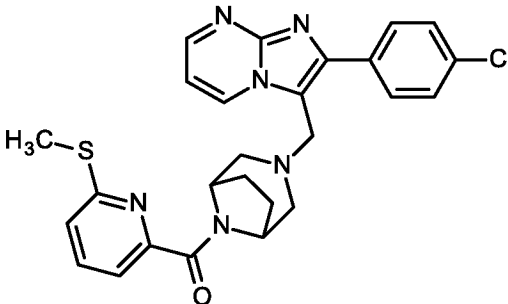
3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту (43 мг, 0.23 ммоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (HATU) (118 мг, 0.31 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорид (98 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.04 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разделили на ее компоненты непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 8). Получили 67 мг (0.13 ммоль, 60% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

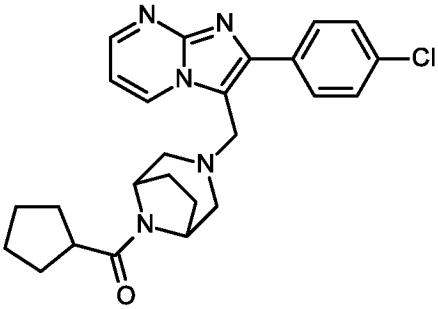
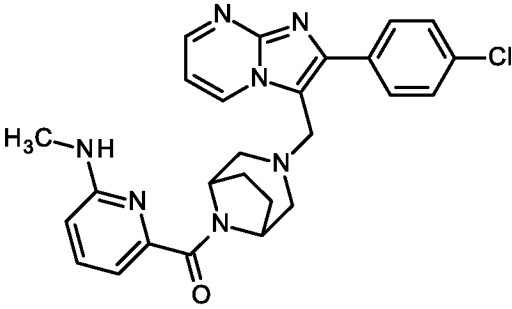
ЖХ-МС (Метод 5): $R_t = 1.27$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 531/533$ $[M+H]^+$.

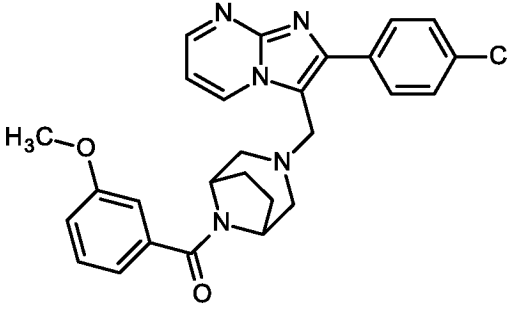
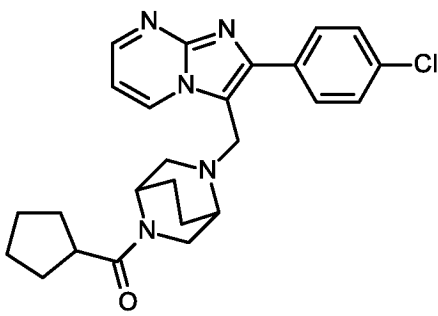
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.63-1.84 (m, 4H), 2.41 (br. t, 2H), 2.46-2.57 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.75 (br. d, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.63 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.11 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H).

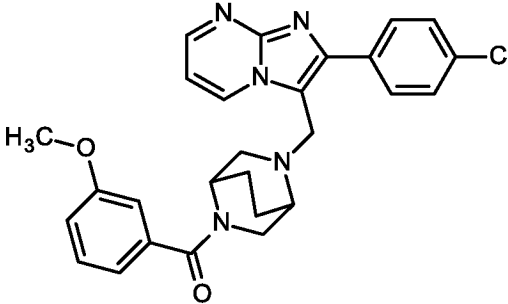
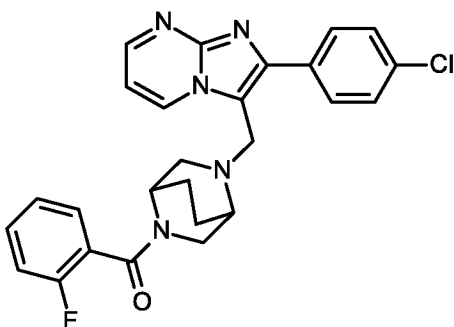
По аналогии с Примерами 13-29 получили следующие соединения из указанных эдуктов:

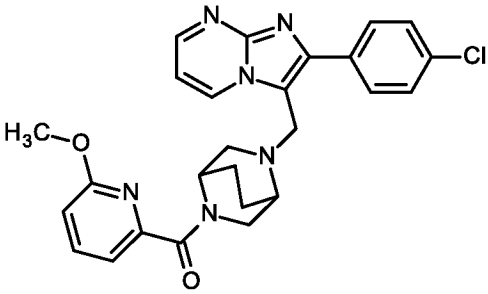
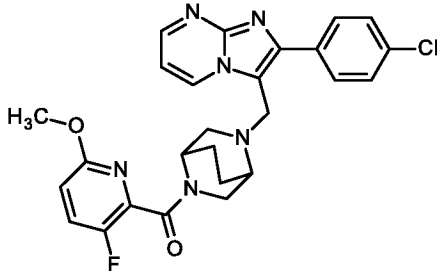
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
30	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(2-фторфенил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.43 (br. d, 1H), 2.47-2.59 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.87 (br. d, 1H), 3.02 (br. d, 1H), 3.37 (br. s, 1H), 3.59 (br. d, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.58 (dd, 1H), 9.27 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.53 мин; m/z = 492/494 (M+H)⁺.
31	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-метоксифенил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.46-2.55 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.59 (br. d, 1H), 2.86 (br. d, 1H), 2.99 (br. d, 1H), 3.54-3.75 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.39 (br. s, 1H), 6.91-7.12 (m, 4H), 7.36 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.57 (dd, 1H), 9.29 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.53 мин; m/z = 504/506 (M+H)⁺.

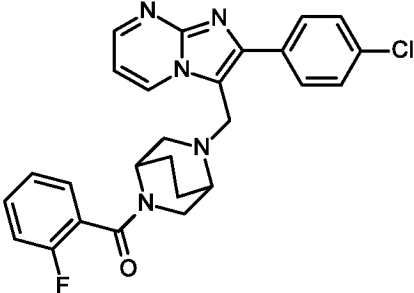
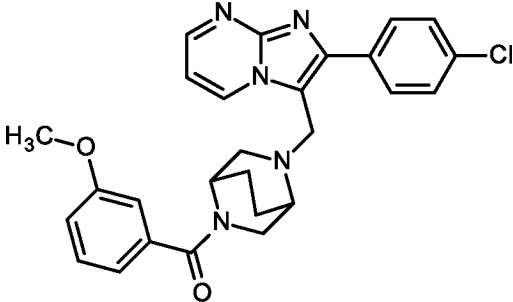
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
32	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.60-1.79 (m, 4H), 2.25 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.68 (br. d, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.73 мин; m/z = 476/478 (M+H)⁺.
33	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 6-(метилсульфанил)-пиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.64-1.83 (m, 4H), 2.40-2.63 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.43 (s, 3H), 2.74 (br. d, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.63 (br. s, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.55-8.62 (m, 1H), 9.06 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.86 мин; m/z = 505/507 (M+H)⁺.

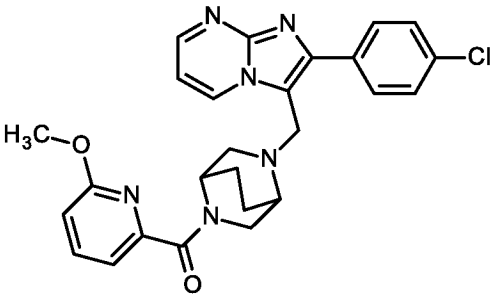
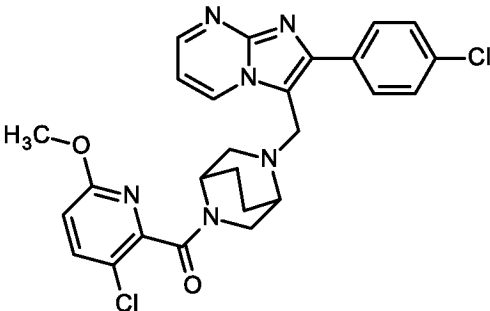
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
34	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44-1.66 (m, 7H), 1.66-1.80 (m, 5H), 2.26 (br. d, 2H), 2.47-2.66 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.41 (br. d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.83 мин; m/z = 450/452 (M+H)⁺.
35	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метиламино)пиридин-2-ил]метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 6-(метиламино)-пиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.63-1.81 (m, 4H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.62 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.67 (d, 3H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.51 мин; m/z = 532/534 (M-H+HCOOH)⁻.

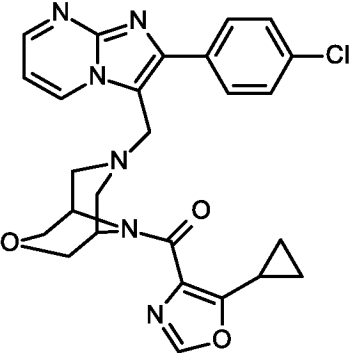
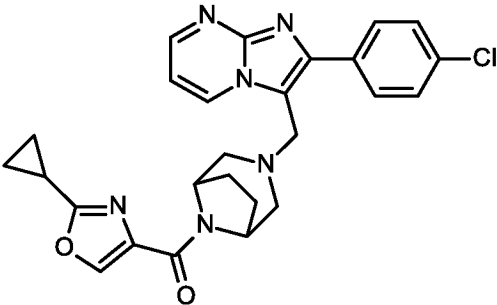
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
36	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.64-1.80 (m, 4H), 2.30-2.47 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 6.92-7.08 (m, 3H), 7.30 (br. t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.71 (br. d, 1H), 9.15 (br. d, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.73 мин; m/z = 488/490 (M+H)⁺.
37	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(циклопентил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и циклопентанкарбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.38-1.79 (m, 11H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 4H), 3.19 (dd, 0.5H), 3.37 (dd, 0.5H), 3.54 (br. d, 0.5H), 3.75 (br. d, 0.5H), 3.93 (br. d, 0.5H), 4.18-4.31 (m, 2.5H), 7.12 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dt, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.42 мин; m/z = 450/452 (M+H)⁺.

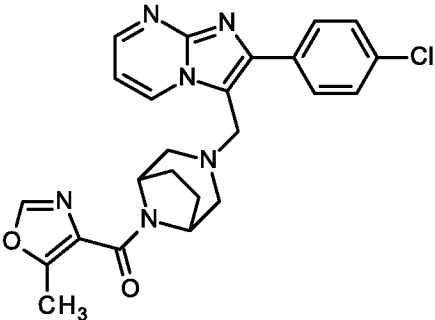
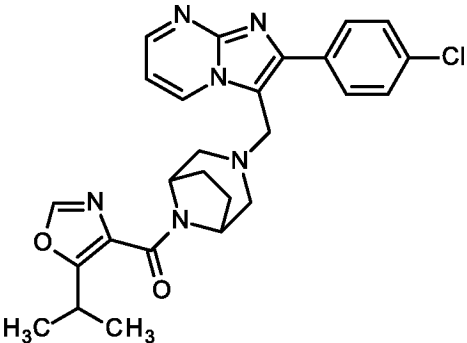
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
38	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (энантиомер 1)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 3-метоксибензойной кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.44-1.99 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.63 (br. d, 0.25H), 3.69-3.82 (m, 3.75H), 4.21-4.34 (m, 2.25H), 6.80-6.88 (m, 1.5H), 6.94-7.06 (m, 1.5H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.55-8.63 (m, 1H), 9.00-9.09 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 488/490 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
39	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (энантиомер 1)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 2-фторбензойной кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47-1.82 (m, 3H), 1.84-1.98 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 0.75H, скрыт сигналом DMSO), 2.60-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.02 (br. d, 0.25H), 3.42 (br. d, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.37 (br. s, 0.25H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.41-7.61 (m, 3H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.98-9.08 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.49 мин; m/z = 476/478 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

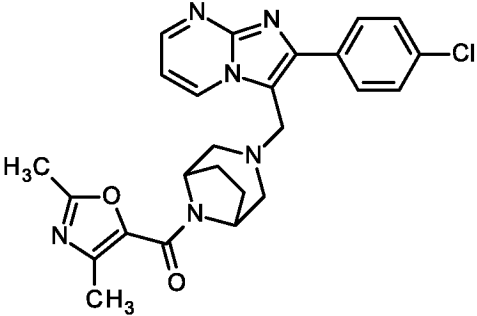
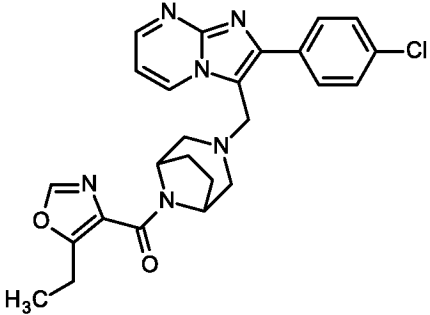
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
40	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер <i>I</i>)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер <i>I</i>) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.48 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1.75H), 7.29 (d, 0.25H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.74-7.94 (m, 3H), 8.55-8.62 (m, 1H), 9.00-9.08 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.41 мин; m/z = 489/491 ($M+H$)$^+$.
41	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер <i>I</i>)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер <i>I</i>) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.49-2.01 (m, 4H), 2.62-2.87 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 1.5H), 3.56 (br. d, 0.25H), 3.69-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.87-6.99 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H), 8.98-9.08 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.51 мин; m/z = 507/509 ($M+H$)$^+$.

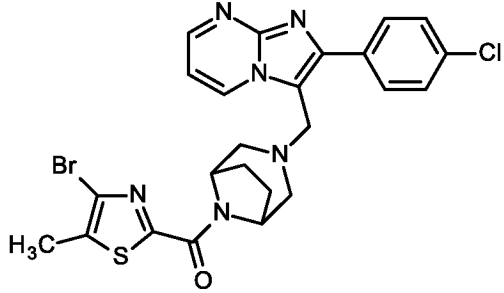
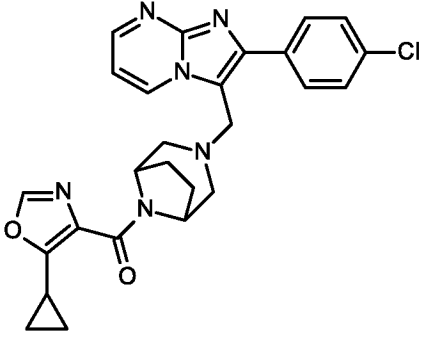
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
42	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.48-1.83 (m, 3H), 1.83-1.98 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 0.75H, скрыт сигналом DMSO), 2.60-2.88 (m, 2.25H), 2.92 (br. s, 0.75H), 3.02 (br. d, 0.25H), 3.43 (br. d, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.19-7.40 (m, 3H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.83-7.95 (m, 2H), 8.55-8.63 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.50 мин; m/z = 476/478 (M+H)⁺.
43	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 3-метоксибензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44-1.99 (m, 4H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.63 (br. d, 0.25H), 3.67-3.82 (m, 3.75H), 4.18-4.35 (m, 2.25H), 6.76-6.87 (m, 1.5H), 6.92-7.05 (m, 1.5H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.84-7.96 (m, 2H), 8.52-8.63 (m, 1H), 8.98-9.09 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 488/490 (M+H)⁺.

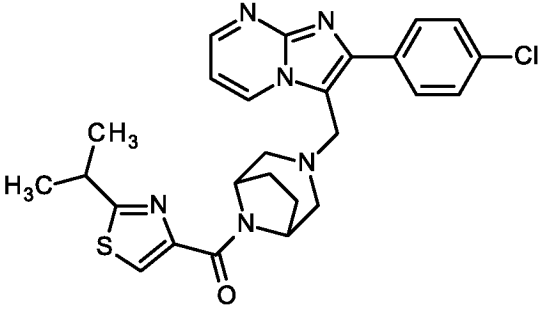
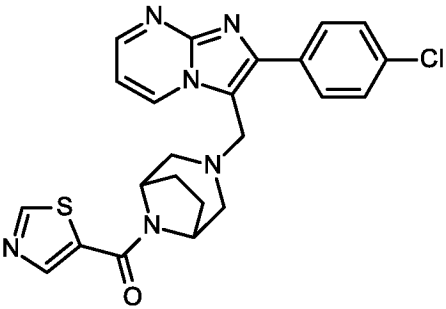
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
44	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.80-2.94 (m, 2H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.49 (br. d, 0.25H), 3.69-3.83 (m, 3.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 1.75H), 7.29 (d, 0.25H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.73-7.95 (m, 3H), 8.54-8.63 (m, 1H), 9.00-9.09 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.41 мин; m/z = 489/491 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
45	(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 2)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.52-2.00 (m, 4H), 2.72 (br. d, 0.75H), 2.73 (br. d, 1H), 2.80 (br. s, 0.5H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.20 (br. s, 0.75H), 3.35-3.47 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-6.97 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.79-7.94 (m, 3H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.97-9.08 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.63 мин; MS (ESIpos): m/z = 523/524/525 [$\text{M}+\text{H}$]$^+$.

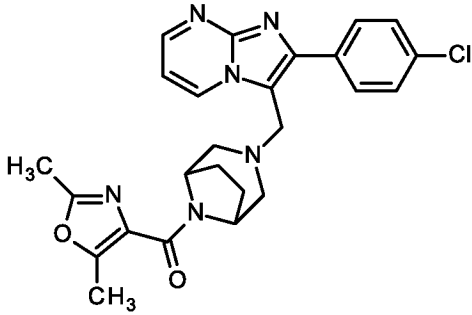
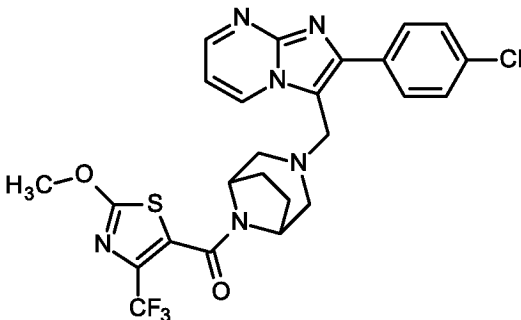
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
46	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 5-циклопропил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.88-0.97 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 2H), 2.44-2.65 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.92-3.06 (m, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.77-3.90 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 4.75 (br. s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.29 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.76 мин; MS (ESIpos): m/z = 505/507 [M+H]⁺.
47	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-циклопропил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.89-0.98 (m, 2H), 1.00-1.09 (m, 2H), 1.57-1.87 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 2H), 2.58-2.70 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.53 (br. s, 1H), 5.15 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 489/491 [M+H]⁺.

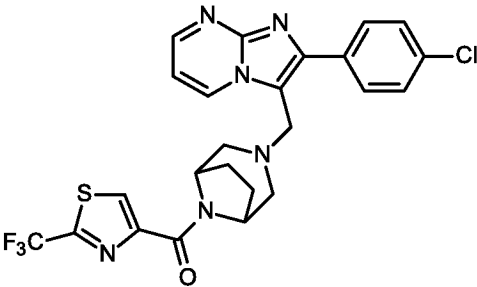
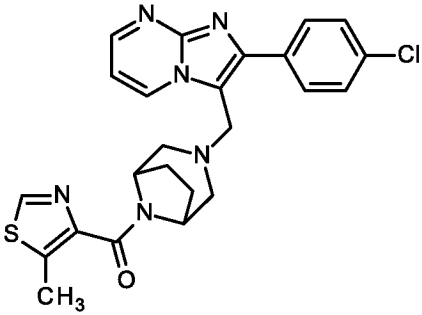
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
48	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-оксазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 5-метил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.59-1.84 (m, 4H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.52 (s, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.60-2.69 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 463/465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
49	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-изопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 5-изопропил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.21 (t, 6H), 1.63-1.82 (m, 4H), 2.39 (br. t, 2H), 2.64 (br. t, 2H), 3.62 (quin, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.97 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.86 мин; MS (ESIpos): m/z = 491/493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

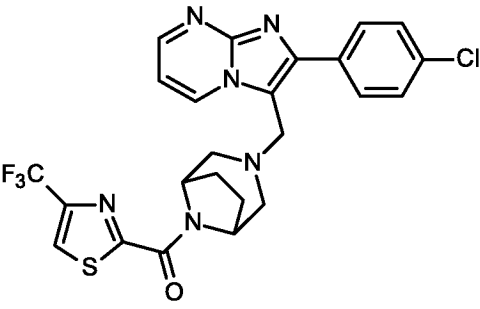
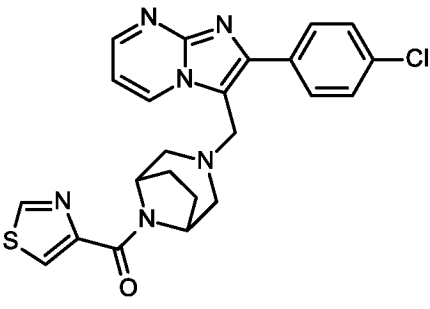
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
50	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2,4-диметил-1,3-оксазол-5-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2,4-диметил-1,3-оксазол-5-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.74 (br. s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.58 (br. s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.53 мин; MS (ESIpos): m/z = 477/479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
51	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-этил-1,3-оксазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 5-этил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.17 (t, 3H), 1.61-1.83 (m, 4H), 2.39 (br. d, 2H), 2.64 (br. d, 2H), 2.95 (q, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.07 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 477/479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

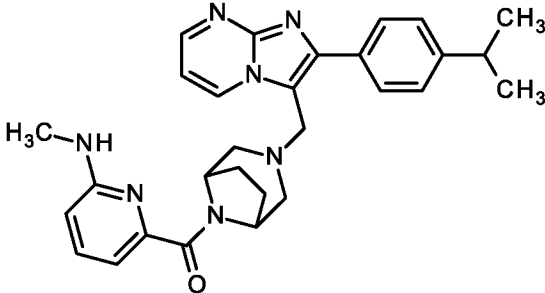
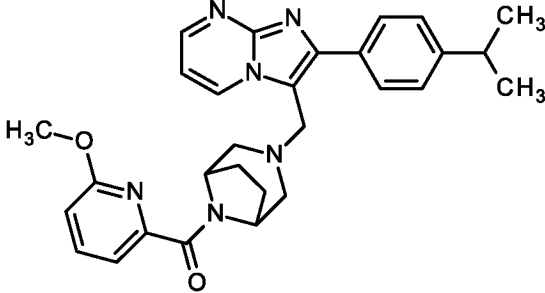
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
52	(4-бром-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 4-бром-5-метил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.67-1.77 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.66 (br. d, 1H), 2.72 (br. d, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.46 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.10 мин; MS (ESIpos): m/z = 557/559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
53	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 5-циклопропил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.86-0.99 (m, 2H), 1.02-1.13 (m, 2H), 1.61-1.85 (m, 4H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.58 (br. s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.91 мин; MS (ESIpos): m/z = 489/491 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

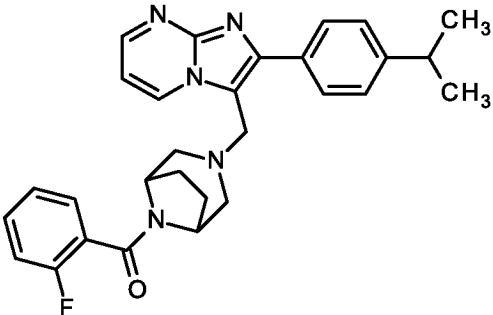
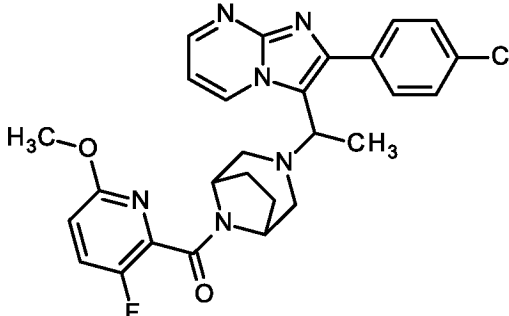
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
54	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-изопропил-1,3-тиазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-изопропил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.31 (d, 6H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.65 (br. d, 2H), 3.23-3.33 (m, 1H, частично скрыт durch H₂O-Signal), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 4.99 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 507/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
55	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(1,3-тиазол-5-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.62-1.94 (m, 4H), 2.39-2.59 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.68 (dd, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.37-4.65 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 9.07 (dd, 1H), 9.23 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 465/467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

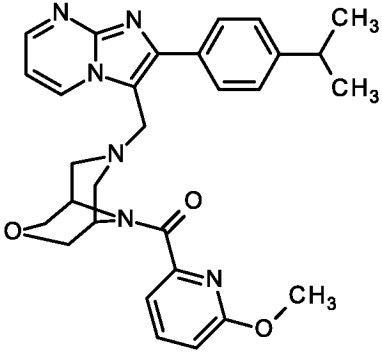
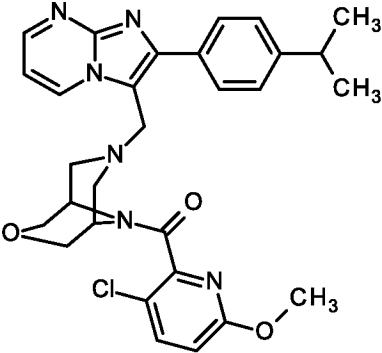
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
56	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2,5-диметил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.60-1.81 (m, 4H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (br. d, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.54 (br. s, 1H), 5.18 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 477/479 [M+H]⁺.
57	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[2-метокси-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-метокси-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.62-1.77 (m, 4H), 2.21-2.40 (m, 2H), 2.63 (br. d, 2H), 3.92 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.51 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.30 мин; MS (ESIpos): m/z = 563/565 [M+H]⁺.

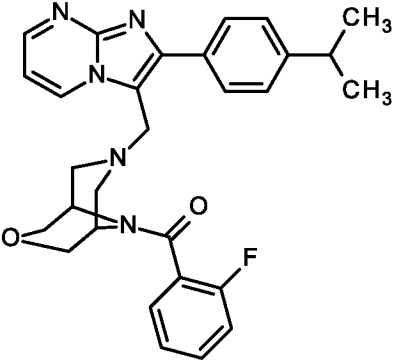
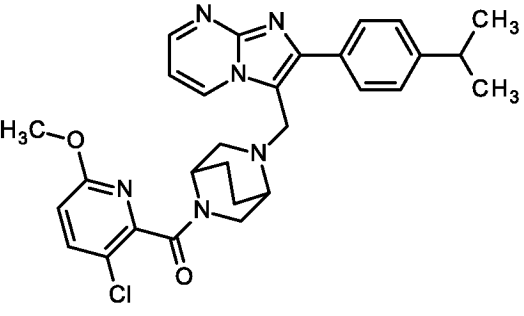
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
58	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-(Трифторметил)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.65-1.89 (m, 4H), 2.45 (br. d, 2H), 2.67 (br. t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.31 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 [M+H]⁺.
59	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.63-1.79 (m, 4H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.46-2.61 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.55 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.34 (br. s, 1H), 4.60 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 479/481 [M+H]⁺.

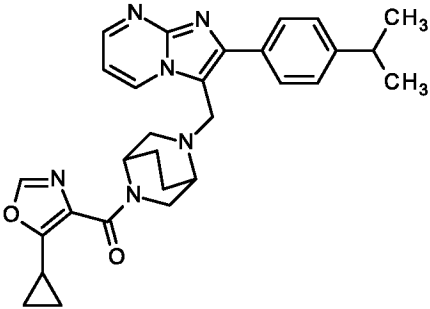
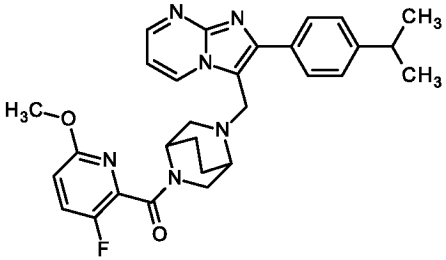
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
60	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 4-(Трифторметил)-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.68-1.80 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.45 (br. d, 1H), 2.48-2.57 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.65 (br. d, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.60 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 2.00 мин; MS (ESIpos): m/z = 533/535 [M+H]⁺.
61	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(1,3-тиазол-4-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.75 (br. d, 4H), 2.44 (br. t, 2H), 2.66 (br. t, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.62 (br. s, 1H), 5.02 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 465/467 [M+H]⁺.

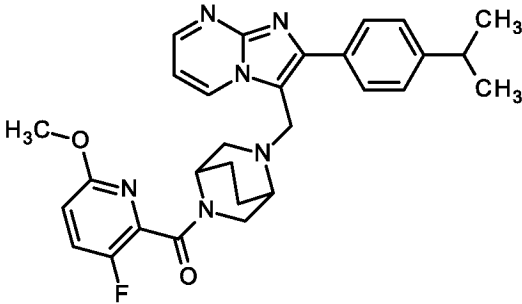
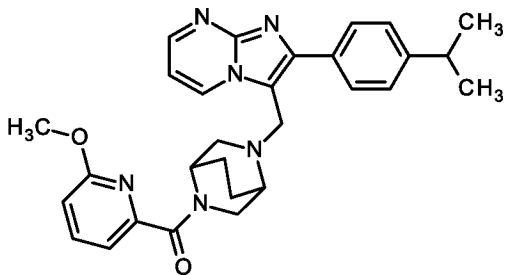
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
62	(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метиламино)пиридин-2-ил]метанон  из 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 6-(метиламино)-пиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.64-1.81 (m, 4H), 2.41 (br. d, 1H), 2.58 (br. s, 1.75H), 2.65-2.76 (m, 4.25H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.65 (q, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 496 [M+H]⁺.
63	(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.66-1.84 (m, 4H), 2.44 (br. d, 1H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.95 (quin, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.64 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.77-7.88 (m, 3H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.24 мин; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺.

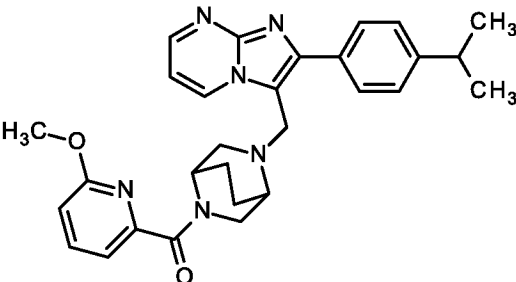
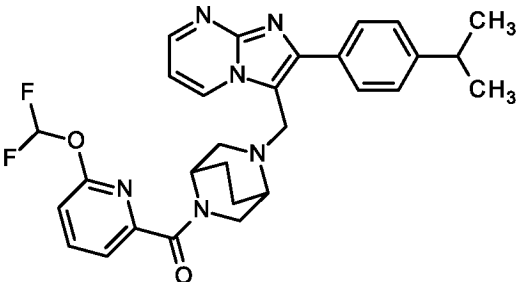
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
64	(2-фторфенил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон  из 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 1.64-1.81 (m, 4H), 2.26 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.58 (br. d, 1H), 2.68 (br. d, 1H), 2.96 (quin, 1H), 3.67 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.41-7.54 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 1.23 мин; MS (ESIpos): m/z = 484 [M+H]⁺.
65	(3-{1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>рацемат</i>)  из 2-(4-хлорфенил)-3-[1-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (<i>рацемат</i>) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.41-1.60 (m, 4H), 1.61-1.75 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 1H), 2.01 (br. d, 0.5H), 2.06-2.24 (m, 2.5H), 2.34 (br. d, 1H), 3.12 (br. d, 0.5H), 3.23 (br. dd, 0.5H), 3.59 (s, 1.5H), 3.75 (br. d, 0.5H), 3.85 (s, 1.5H), 4.04 (br. d, 0.5H), 4.07-4.17 (m, 1H), 4.43 (br. d, 0.5H), 4.71 (br. d, 0.5H), 6.89 (dd, 0.5H), 6.98 (dd, 0.5H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.66-7.84 (m, 3H), 8.53-8.63 (m, 1H), 9.27 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 521/523 [M+H]⁺.

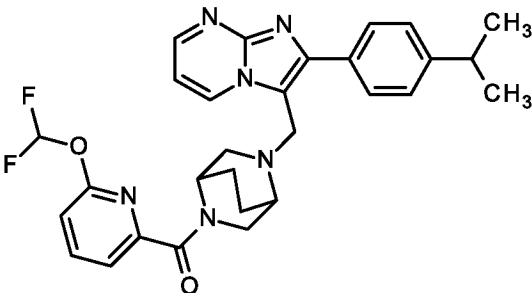
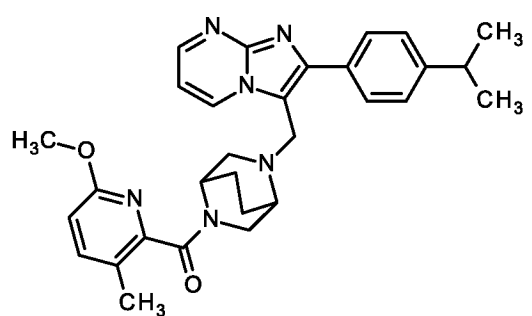
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
66	(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 2.44-2.65 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.05 (br. d, 1H), 3.66-3.82 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.94-4.06 (m, 2H), 4.20 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.75-7.87 (m, 3H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.82 мин; m/z = 513 $(\text{M}+\text{H})^+$.
67	(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон  из 7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.44-2.57 (m, 2H, скрыт сигналом DMSO), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.06 (br. d, 1H), 3.34 (br. s, 1H, частично скрыт H_2O-Signal), 3.61-3.75 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.44 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.88 мин; m/z = 547/549 $(\text{M}+\text{H})^+$.

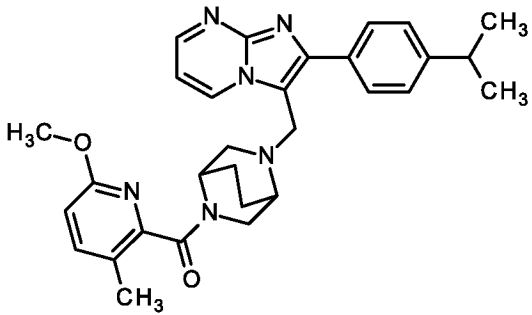
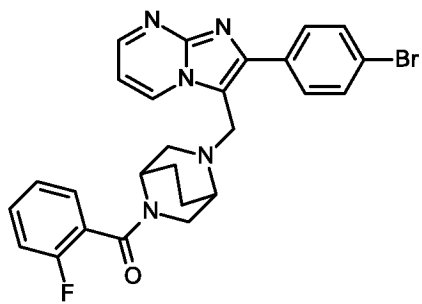
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
68	(2-фторфенил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон  из 7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.26 (d, 6H), 2.41 (br. d, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.84-3.06 (m, 3H), 3.37 (br. s, 1H), 3.59 (br. d, 1H), 3.71 (br. t, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.28 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.84 мин; m/z = 500 (M+H)⁺.
69	(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19-1.31 (m, 6H), 1.52-2.00 (m, 4H), 2.62 (br. dd, 0.75H), 2.70-2.85 (m, 1.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.21 (br. s, 0.75H), 3.43 (br. d, 1H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 4.22-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-6.96 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.70-7.86 (m, 2.7H), 7.90 (d, 0.3H), 8.56 (dd, 1H), 8.94-9.04 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.73 мин; m/z = 531/533 (M+H)⁺.

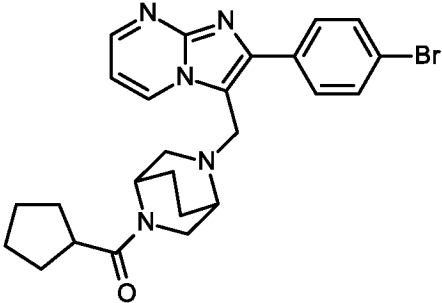
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
70	(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 5-циклопропил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.81-0.95 (m, 2H), 0.96-1.09 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.66-2.00 (m, 3H), 2.44-2.57 (m, 0.7H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.57-2.65 (m, 0.3H), 2.73-3.02 (m, 4H), 3.36 (dd, 0.7H), 3.63-3.76 (m, 1H), 4.04 (br. d, 0.3H), 4.22-4.33 (m, 2H), 4.36 (br. s, 0.3H), 4.59 (br. s, 0.7H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 2H), 8.12-8.19 (m, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.98-9.06 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.52 мин; m/z = 497 ($M+H$)$^+$.
71	(3-фтор-6-метоксипиримидин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 3-фтор-6-метоксипиримидин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.69 (br. dd, 0.75H), 2.74 (br. s, 0.25H), 2.77-2.88 (m, 1.25H), 2.90-3.01 (m, 1.75H), 3.13 (br. d, 0.25H), 3.39-3.52 (m, 1.5H), 3.61 (d, 0.25H), 3.69-3.84 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 0.25H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.70-7.83 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.96-9.06 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.62 мин; m/z = 515 ($M+H$)$^+$.

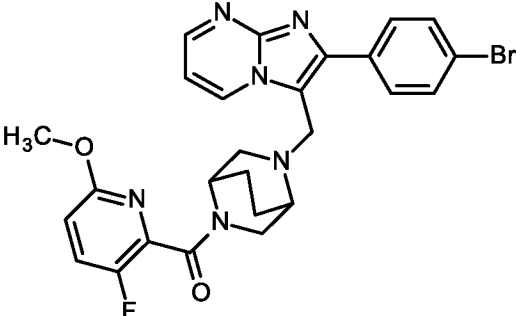
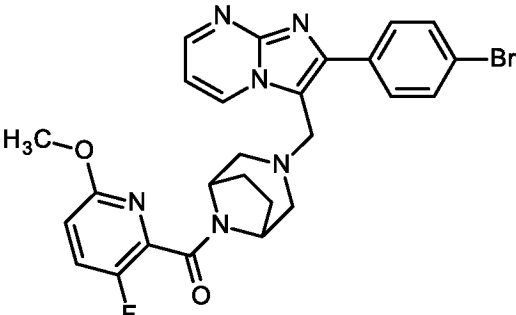
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
72	(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 2)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.51-2.01 (m, 4H), 2.69 (br. dd, 0.75H), 2.74 (br. s, 0.25H), 2.77-2.87 (m, 1.25H), 2.89-3.02 (m, 1.75H), 3.14 (br. d, 0.25H), 3.39-3.52 (m, 1.5H), 3.61 (d, 0.25H), 3.69-3.83 (m, 3.75H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 0.25H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.70-7.84 (m, 3H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.96-9.05 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.63 мин; m/z = 515 $(\text{M}+\text{H})^+$.
73	(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.49-2.01 (m, 4H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.70-3.86 (m, 3.75H), 3.93-4.04 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.84-6.95 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 0.75H), 7.26-7.40 (m, 2.25H), 7.73-7.85 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.97-9.06 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.56 мин; m/z = 497 $(\text{M}+\text{H})^+$.

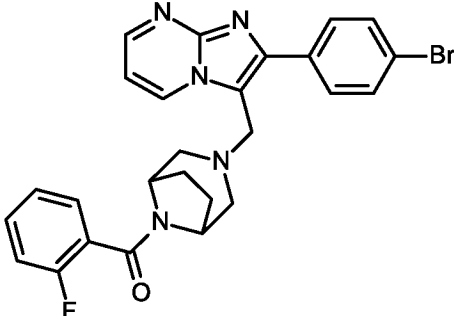
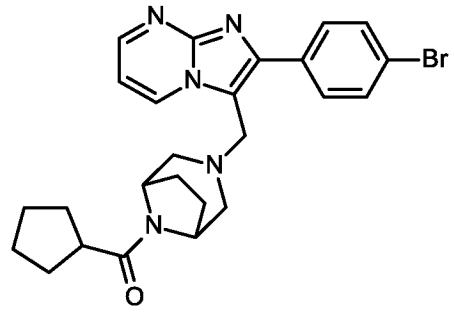
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
74	(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.49-2.01 (m, 4H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.82-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.70-3.85 (m, 3.75H), 3.93-4.02 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.84-6.94 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 0.75H), 7.25-7.40 (m, 2.25H), 7.73-7.85 (m, 3H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.97-9.05 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.55 мин; m/z = 497 (M+H)⁺.
75	[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил](5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 2)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 6-(дифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.20-1.29 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.75 (br. s, 0.25H), 2.83-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.73 (d, 0.75H), 3.93 (br. s, 1H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2.25H), 7.45 (d, 0.75H), 7.48-7.71 (m, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.96-9.05 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.68 мин; m/z = 533 (M+H)⁺.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
76	[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил](5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 6-(дифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.50-2.01 (m, 4H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.75 (br. s, 0.25H), 2.82-3.02 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.47 (br. d, 0.25H), 3.73 (d, 0.75H), 3.93 (br. s, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2.25H), 7.45 (d, 0.75H), 7.49-7.71 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.69 мин; m/z = 533 ($M+H$)$^+$.
77	(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.31 (m, 6H), 1.51-2.00 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 3H), 2.63 (dd, 0.75H), 2.70-2.77 (m, 1H), 2.81 (d, 0.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.24 (br. s, 0.75H), 3.42 (br. d, 1H), 3.65-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.34 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 0.25H), 6.71-6.80 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 8.52-8.60 (m, 1H), 8.95-9.05 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 6): R_t = 1.68 мин; m/z = 511 ($M+H$)$^+$.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
78	(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)  из 3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19-1.31 (m, 6H), 1.51-2.00 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 3H), 2.63 (dd, 0.75H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.81 (d, 0.5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.24 (br. s, 0.75H), 3.42 (br. d, 1H), 3.65-3.84 (m, 3.75H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 0.25H), 6.70-6.80 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 8.53-8.60 (m, 1H), 8.94-9.05 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 6): R_t = 1.68 мин; m/z = 511 (M+H)⁺.
79	(5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (рацемат)  из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (рацемат) и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45-2.01 (m, 4H), 2.44-2.57 (m, 0.5H), 2.59-2.86 (m, 2.5H), 2.89-3.07 (m, 1H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.77 (br. d, 0.7H), 4.17-4.43 (m, 2.3H), 7.04-7.19 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.76-7.91 (m, 2H), 8.54-8.63 (m, 1H), 8.96-9.07 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.54 мин; m/z = 520/522 (M+H)⁺.

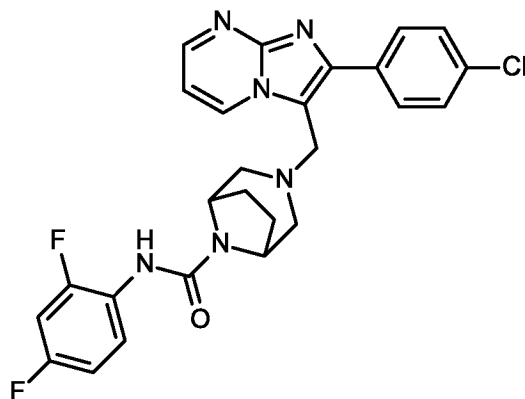
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
80	(5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(циклопентил)метанон (<i>рацемат</i>)  из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (<i>рацемат</i>) и цикlopентанкарбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0.149 (0.54), -0.008 (4.35), 0.008 (3.57), 0.146 (0.49), 1.468 (2.71), 1.487 (3.20), 1.501 (3.94), 1.516 (4.35), 1.528 (4.98), 1.538 (4.91), 1.552 (4.91), 1.578 (3.45), 1.589 (3.88), 1.605 (4.88), 1.624 (5.35), 1.643 (3.91), 1.685 (3.00), 1.707 (4.06), 1.726 (3.25), 1.750 (1.24), 1.876 (1.41), 2.328 (0.63), 2.646 (0.95), 2.671 (2.30), 2.714 (7.31), 2.746 (4.33), 2.775 (1.34), 2.793 (1.64), 2.822 (3.00), 3.172 (2.01), 3.199 (2.37), 3.359 (1.56), 3.382 (1.69), 3.527 (1.95), 3.558 (1.66), 3.731 (1.41), 3.757 (1.20), 3.926 (2.76), 4.199 (1.20), 4.236 (6.26), 4.243 (9.84), 4.251 (6.91), 4.287 (1.22), 7.110 (4.45), 7.120 (4.69), 7.127 (4.62), 7.138 (4.61), 7.680 (11.67), 7.701 (16.00), 7.815 (8.75), 7.818 (11.65), 7.836 (7.72), 7.839 (7.96), 8.585 (4.37), 8.591 (4.13), 8.595 (4.20), 9.014 (3.08), 9.018 (5.06), 9.023 (2.68), 9.031 (3.23), 9.036 (4.89), 9.040 (2.42). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.45 мин; m/z = 494/496 (M+H)⁺.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
81	(5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>рацемат</i>)  из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (<i>рацемат</i>) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.52-1.99 (m, 4H), 2.67 (dd, 0.75H), 2.72 (br. s, 0.25H), 2.77-2.86 (m, 1.25H), 2.93 (br. s, 0.75H), 3.15 (br. d, 0.25H), 3.43 (dd, 0.75H), 3.48 (br. s, 0.75H), 3.57 (br. d, 0.25H), 3.70-3.83 (m, 3.75H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.36-4.41 (m, 0.25H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.64-7.88 (m, 5H), 8.57-8.62 (m, 1H), 9.00-9.08 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.55 мин; m/z = 551/553 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
82	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.60-1.83 (m, 4H), 2.39-2.58 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.75 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.91 (br. s, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.06 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.93 мин; m/z = 551/553 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
83	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон  из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.64-1.81 (m, 4H), 2.24 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.68 (br. d, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.04 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.93 мин; m/z = 520/522 (M+H)⁺.
84	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)метанон  из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44-1.66 (m, 7H), 1.66-1.80 (m, 5H), 2.26 (br. dd, 2H), 2.46-2.65 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.59 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.97 мин; m/z = 494/496 (M+H)⁺.

Пример 85

3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,4-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид



15.5 мг (0.10 ммоль) 2,4-дифторфенилизотиоцианата поместили в углубление 96-луночного планшета для микротитрования и охладили до 0°C. Отдельно растворили 46.3 мг 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида в 0.8 мл 1,2-дихлорэтана, объединили с 0.052 мл (0.3 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина и охладили до 8°C. Оба раствора объединили в планшете для микротитрования, объединили с 4Å-молекулярным ситом и сначала встряхивали 1 ч при 0°C. Затем дали нагреться до КТ и далее встряхивали при КТ в течение ночи. Затем растворитель полностью удалили с помощью центробежной сушилки. Остаток растворили в 0.6 мл ДМФ, отфильтровали, и фильтрат посредством препаративной ЖХ-МС разделили на его компоненты в соответствии с одним из следующих методов:

Прибор MS: Waters, Прибор ВЭЖХ: Waters; колонка: Phenomenex Luna 5мк C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 мм x 21.2 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил, с элюентом градиентом; поток: 38.5 мл/мин + 1.5 мл/мин 10% водн. муравьиной кислоты; УФ-детектирование: DAD, 210-400 нм

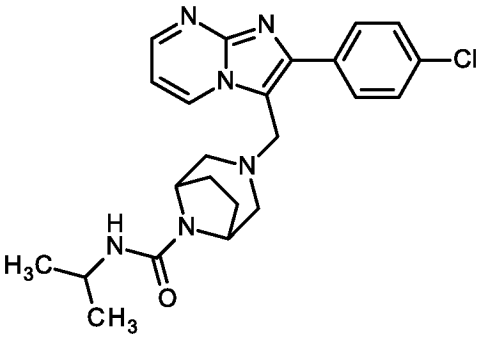
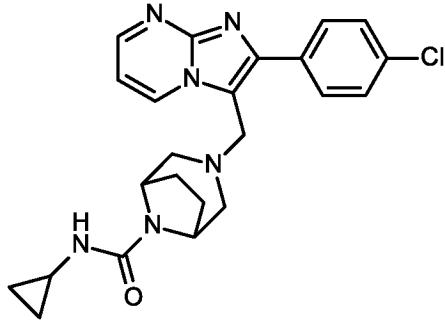
или

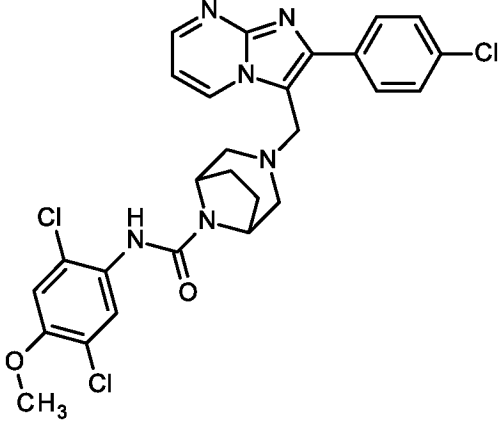
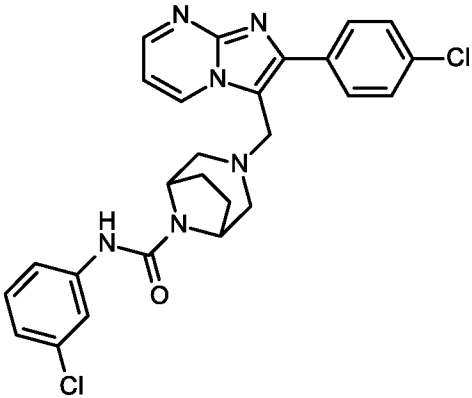
Прибор MS: Waters, Прибор ВЭЖХ: Waters; колонка: Phenomenex Luna 5мк C18(2) 100A, AXIA Tech., 50 мм x 21.2 мм; элюент А: вода, элюент В: метанол, с элюентом градиентом; поток: 38.5 мл/мин + 1.5 мл/мин 10% аммиака в воде; УФ-детектирование: DAD, 210-400 нм.

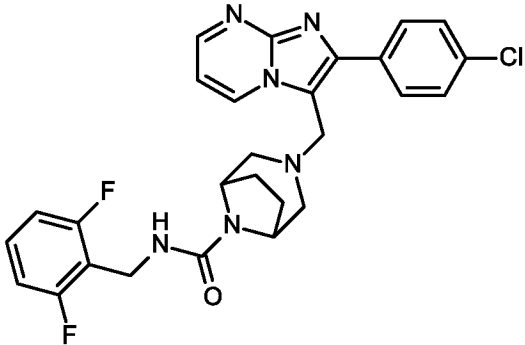
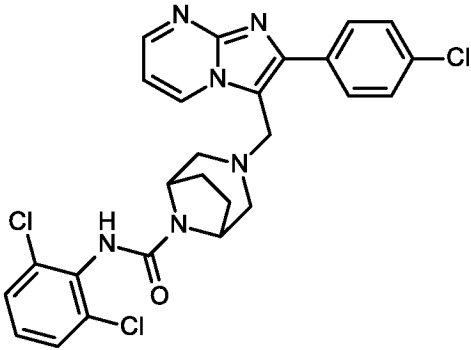
Получили so 17.9 мг (35% теор. вых., чистота 100%) указанного в заголовке соединения.

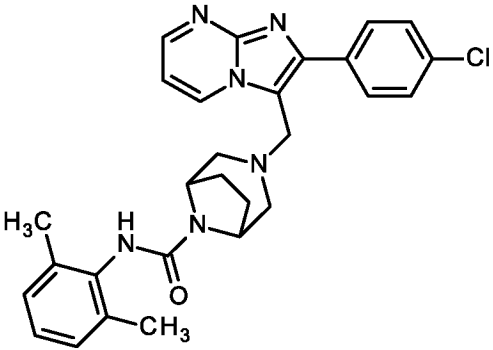
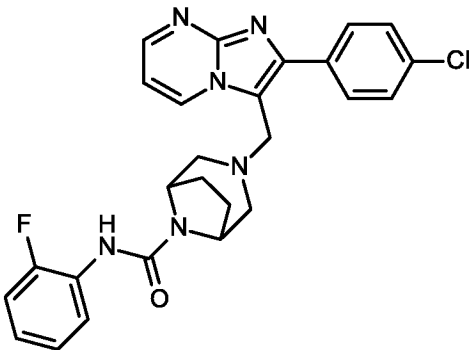
ЖХ-МС (Метод 7, ESIPos): $R_t = 1.14$ мин; $m/z = 509$ ($M+H$)⁺.

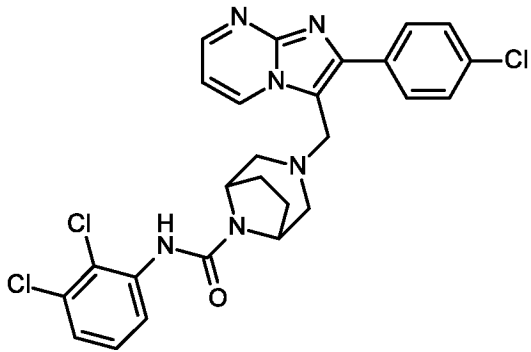
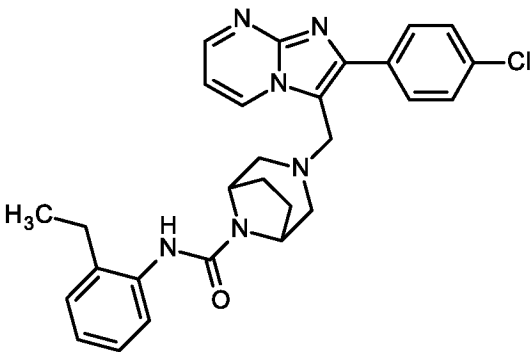
По аналогии с Примером 85, параллельно синтетическим способом получили следующие соединения, исходя из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и соответствующего изоцианата, карбамоилхлорида или хлорформата:

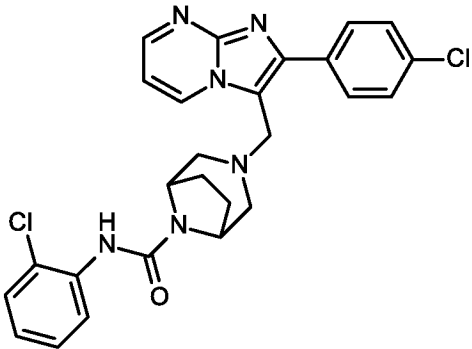
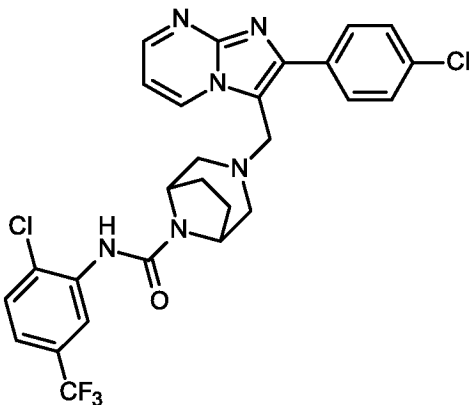
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
86	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  11.1 мг (90% чистоты, 23% теор. вых.)	$R_t = 1.03$ мин; $m/z = 439$ [M+H]⁺
87	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-циклопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  900 мкг (100% чистоты, 2% теор. вых.)	$R_t = 0.99$ мин; $m/z = 437$ [M+H]⁺

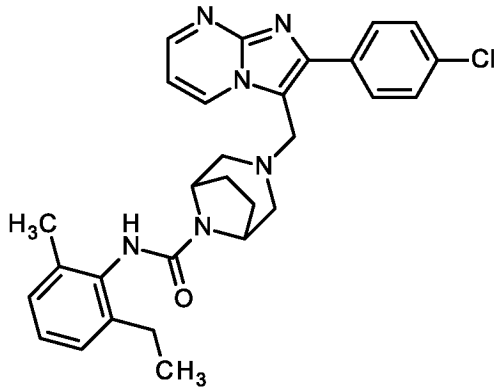
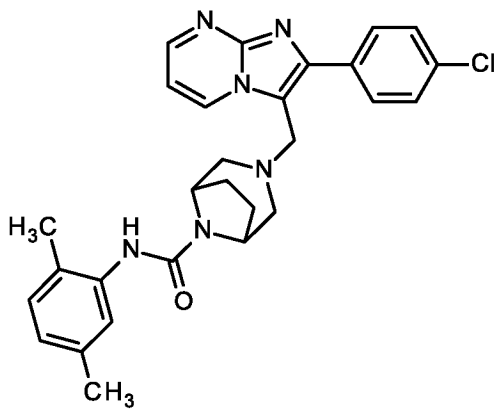
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
88	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,5-дихлор-4-метоксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  8.3 мг (90% чистоты, 13% теор. вых.)	$R_t = 1.22$ мин; $m/z = 571$ [M+H]⁺
89	<i>N</i>-(3-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  9.7 мг (100% чистоты, 19% теор. вых.)	$R_t = 1.19$ мин; $m/z = 507$ [M+H]⁺

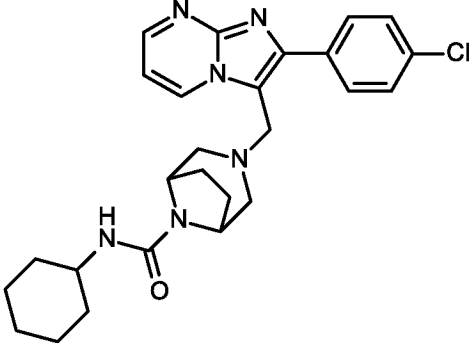
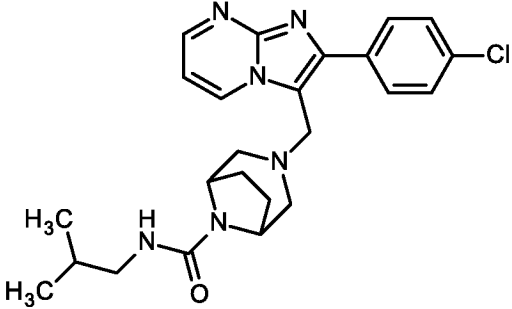
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
90	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,6-дифторбензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  17.2 мг (100% чистоты, 33% теор. вых.)	$R_t = 1.14$ мин; $m/z = 523$ [M+H]⁺
91	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,6-дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  16.4 мг (98% чистоты, 30% теор. вых.)	$R_t = 1.15$ мин; $m/z = 541$ [M+H]⁺

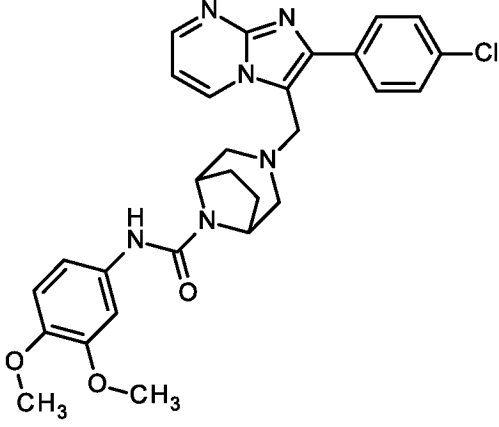
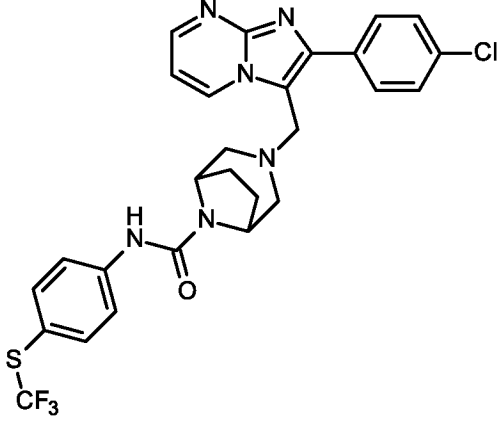
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
92	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,6-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  18.5 мг (99% чистоты, 37% теор. вых.)	$R_t = 1.14$ мин; $m/z = 501$ [M+H]⁺
93	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  24.8 мг (98% чистоты, 49% теор. вых.)	$R_t = 1.13$ мин; $m/z = 491$ [M+H]⁺

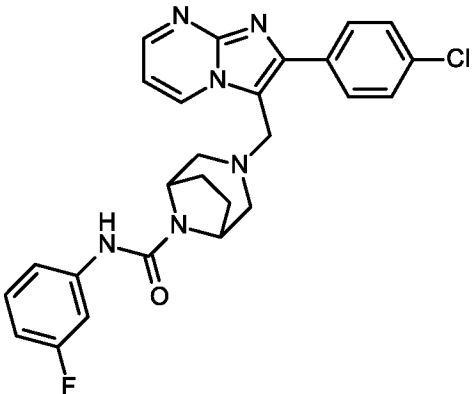
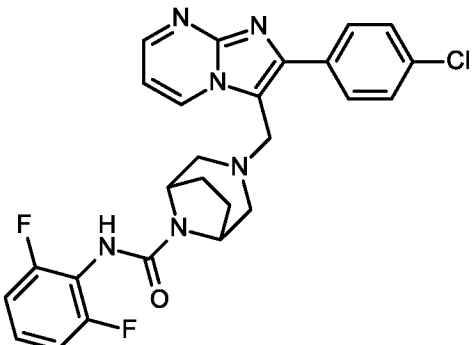
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
94	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,3-дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  20.8 мг (99% чистоты, 38% теор. вых.)	$R_t = 1.24$ мин; $m/z = 541$ [M+H]⁺
95	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2-этилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  6.0 мг (100% чистоты, 12% теор. вых.)	$R_t = 1.17$ мин; $m/z = 501$ [M+H]⁺

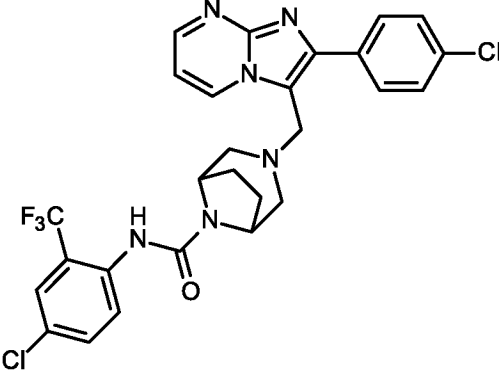
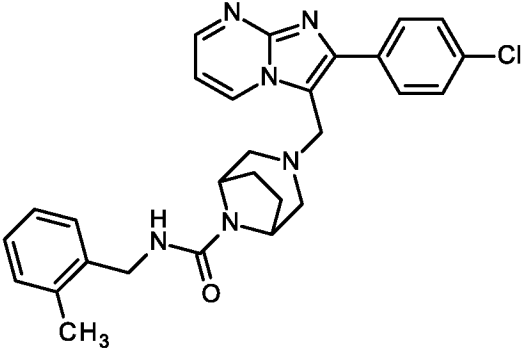
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
96	<i>N</i>-(2-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  600 мкг (100% чистоты, 1% теор. вых.)	$R_t = 1.17$ мин; $m/z = 507$ [M+H]⁺
97	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  26.9 мг (99% чистоты, 47% теор. вых.)	$R_t = 1.29$ мин; $m/z = 575$ [M+H]⁺

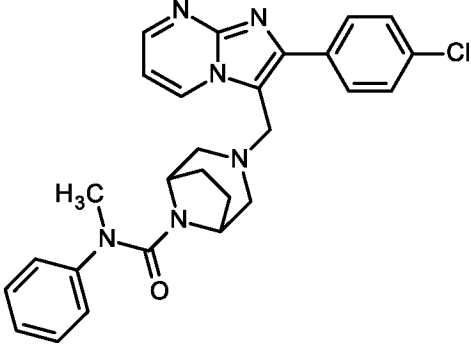
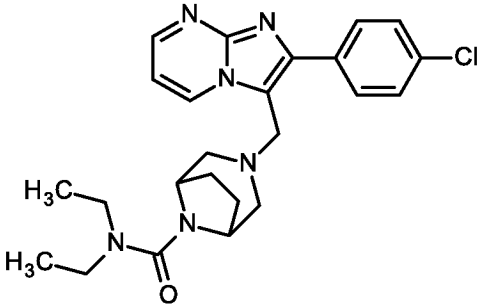
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
98	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2-этил-6-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  7.8 мг (97% чистоты, 15% теор. вых.)	$R_t = 1.18$ мин; $m/z = 515$ [M+H]⁺
99	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,5-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  16.1 мг (94% чистоты, 30% теор. вых.)	$R_t = 1.17$ мин; $m/z = 501$ [M+H]⁺

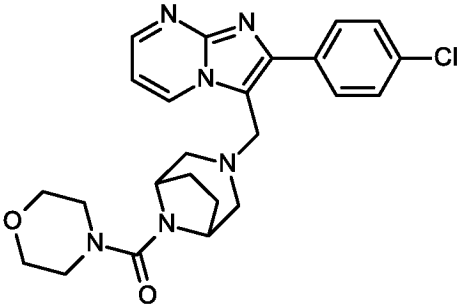
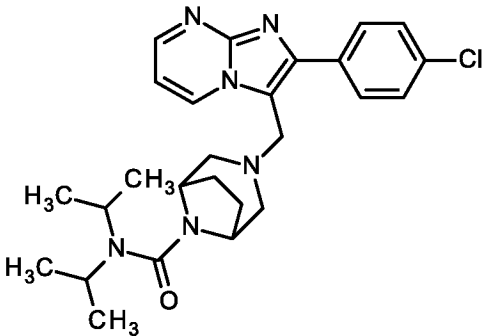
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
100	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-циклогексил-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  27.3 мг (100% чистоты, 57% теор. вых.)	$R_t = 1.14$ мин; $m/z = 479$ [M+H]⁺
101	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-изобутил-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  5.1 мг (100% чистоты, 11% теор. вых.)	$R_t = 1.09$ мин; $m/z = 453$ [M+H]⁺

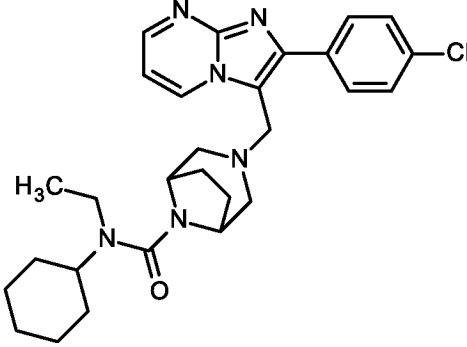
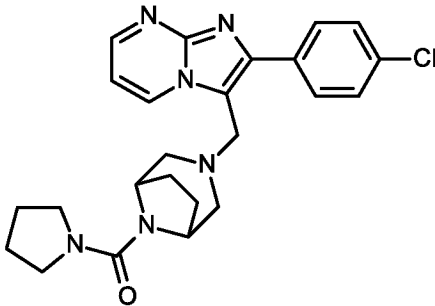
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
102	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(3,4-диметоксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  14.6 мг (90% чистоты, 25% теор. вых.)	$R_t = 1.07$ мин; $m/z = 533$ [M+H]⁺
103	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-{4-[(трифторметил)сульфанил]фенил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  2.0 мг (100% чистоты, 3% теор. вых.)	$R_t = 1.27$ мин; $m/z = 573$ [M+H]⁺

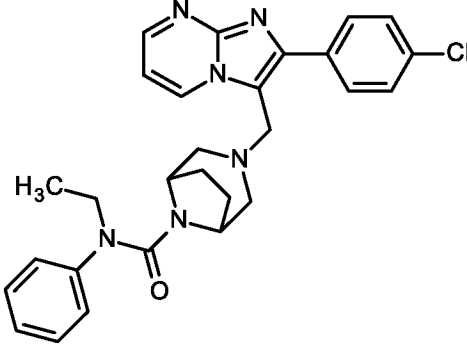
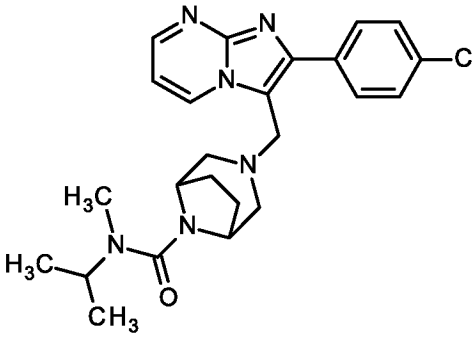
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
104	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(3-фторфенил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  26.2 мг (97% чистоты, 52% теор. вых.)	$R_t = 1.16$ мин; $m/z = 491$ [M+H]⁺
105	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,6-дифторфенил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  12.8 мг (100% чистоты, 25% теор. вых.)	$R_t = 1.10$ мин; $m/z = 509$ [M+H]⁺

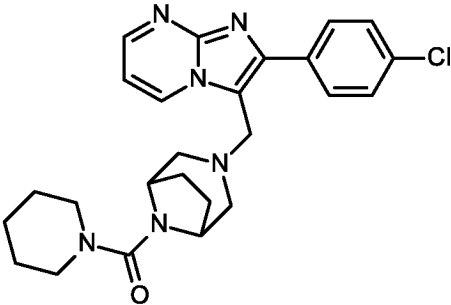
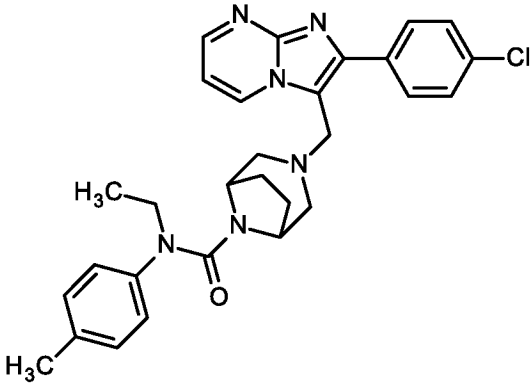
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
106	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  20.6 мг (92% чистоты, 33% теор. вых.)	$R_t = 1.25$ мин; $m/z = 575$ [M+H]⁺
107	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2-метилбензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  20.1 мг (100% чистоты, 40% теор. вых.)	$R_t = 1.16$ мин; $m/z = 501$ [M+H]⁺

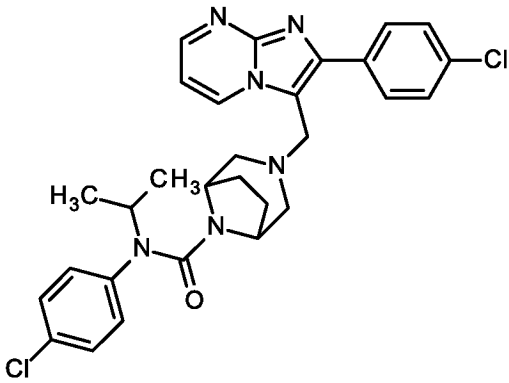
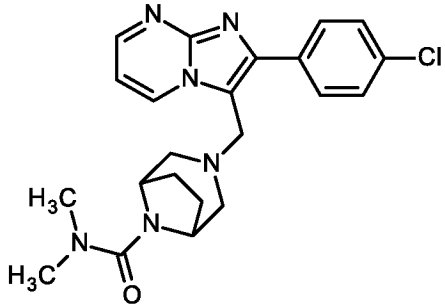
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
108	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-метил-<i>N</i>-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  16.6 мг (100% чистоты, 34% теор. вых.)	$R_t = 1.22$ мин; $m/z = 487$ [M+H]⁺
109	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N,N</i>-диэтил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  21.3 мг (100% чистоты, 47% теор. вых.)	$R_t = 1.16$ мин; $m/z = 453$ [M+H]⁺

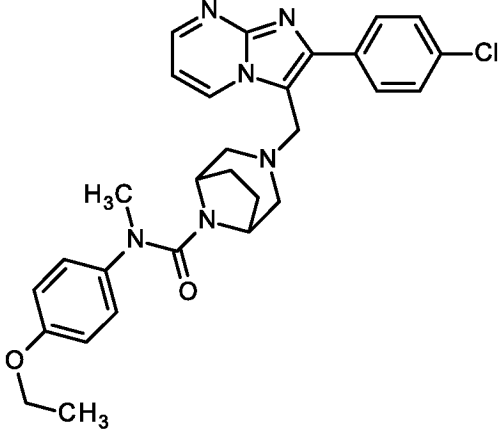
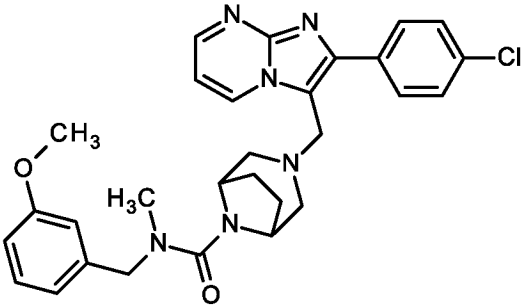
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
110	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(морфолин-4-ил)метанон  2.7 мг (100% чистоты, 6% теор. вых.)	$R_t = 1.03$ мин; $m/z = 467$ [M+H]⁺
111	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N,N</i>-диизопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  2.4 мг (100% чистоты, 5% теор. вых.)	$R_t = 1.23$ мин; $m/z = 481$ [M+H]⁺

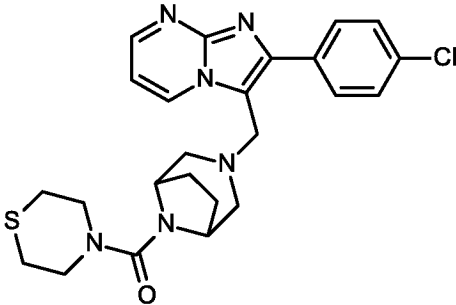
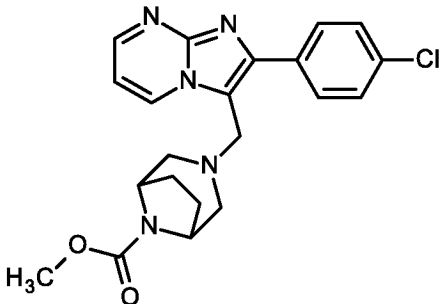
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
112	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-циклогексил-<i>N</i>-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  16.8 мг (100% чистоты, 33% теор. вых.)	$R_t = 1.30$ мин; $m/z = 507$ [M+H]⁺
113	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пирролидин-1-ил)метанон  22.8 мг (98% чистоты, 50% теор. вых.)	$R_t = 1.10$ мин; $m/z = 451$ [M+H]⁺

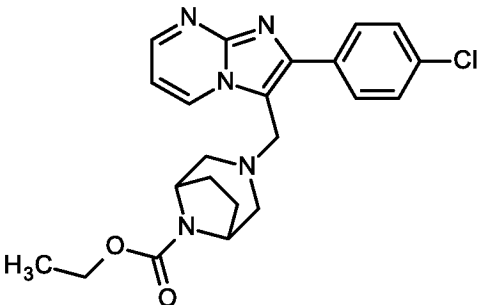
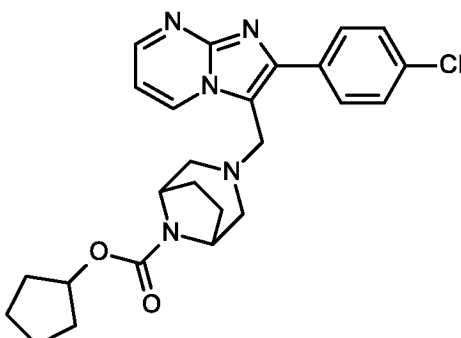
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
114	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-этил-<i>N</i>-фенил-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  14.9 мг (100% чистоты, 30% теор. вых.)	$R_t = 1.25$ мин; $m/z = 501$ [M+H]⁺
115	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-изопропил-<i>N</i>-метил-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  4.3 мг (100% чистоты, 9% теор. вых.)	$R_t = 1.14$ мин; $m/z = 453$ [M+H]⁺

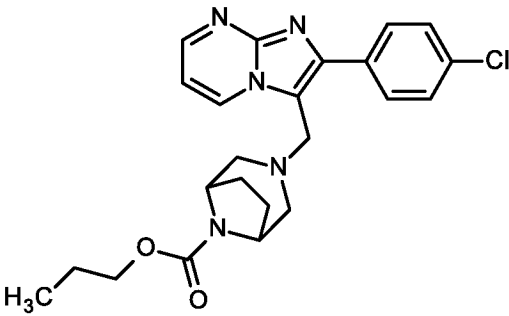
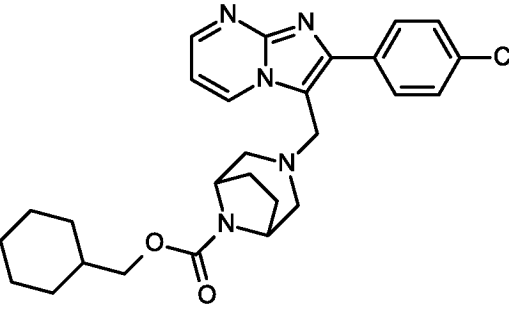
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
116	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пиперидин-1-ил)метанон  3.0 мг (100% чистоты, 6% теор. вых.)	$R_t = 1.16$ мин; $m/z = 465$ [M+H]⁺
117	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-этил-<i>N</i>-(4-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  5.2 мг (98% чистоты, 10% теор. вых.)	$R_t = 1.30$ мин; $m/z = 515$ [M+H]⁺

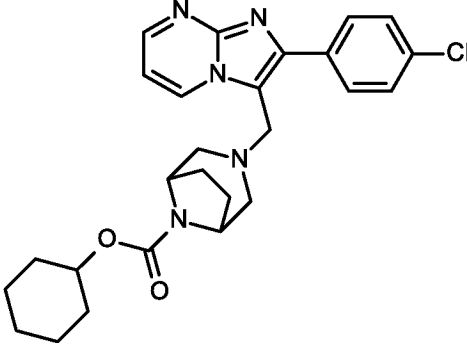
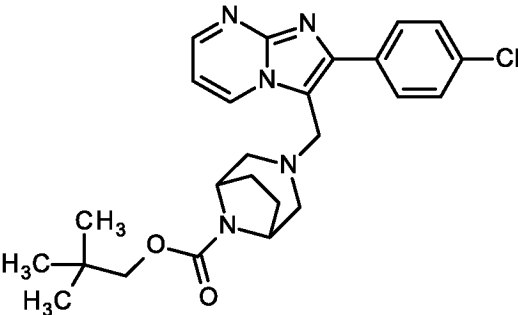
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
118	<i>N</i>-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  3.4 мг (100% чистоты, 6% теор. вых.)	$R_t = 1.33$ мин; $m/z = 549$ [M+H]⁺
119	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N,N</i>-диметил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  6.6 мг (100% чистоты, 16% теор. вых.)	$R_t = 1.05$ мин; $m/z = 425$ [M+H]⁺

Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
120	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(4-этоксифенил)-<i>N</i>-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  35.4 мг (100% чистоты, 67% теор. вых.)	$R_t = 1.26$ мин; $m/z = 531$ [M+H]⁺
121	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(3-метоксибензил)-<i>N</i>-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  35.0 мг (96% чистоты, 63% теор. вых.)	$R_t = 1.23$ мин; $m/z = 531$ [M+H]⁺

Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
122	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(тиоморфолин-4-ил)метанон  5.4 мг (100% чистоты, 11% теор. вых.)	$R_t = 1.13$ мин; $m/z = 483$ [M+H]⁺
123	Метил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  20.7 мг (100% чистоты, 50% теор. вых.)	$R_t = 1.10$ мин; $m/z = 412$ [M+H]⁺

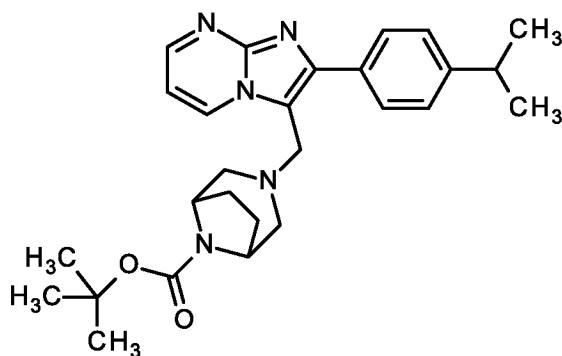
Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
124	Этил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  17.8 мг (98% чистоты, 41% теор. вых.)	$R_t = 1.15$ мин; $m/z = 426$ [M+H]⁺
125	Циклопентил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  19.7 мг (100% чистоты, 42% теор. вых.)	$R_t = 1.26$ мин; $m/z = 466$ [M+H]⁺

Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
126	Пропил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  22.5 мг (98% чистоты, 50% теор. вых.)	$R_t = 1.21$ мин; $m/z = 440$ [M+H]⁺
127	Циклогексилметил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  11.7 мг (92% чистоты, 22% теор. вых.)	$R_t = 1.35$ мин; $m/z = 494$ [M+H]⁺

Пример	Название / структура (Выход, чистота)	ЖХ-МС (Метод 7)
128	Циклогексил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  4.0 мг (91% чистоты, 8% теор. вых.)	$R_t = 1.30$ мин; $m/z = 480$ [M+H]⁺
129	2,2-диметилпропил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  10.9 мг (96% чистоты, 22% теор. вых.)	$R_t = 1.29$ мин; $m/z = 468$ [M+H]⁺

Пример 130

трет-бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



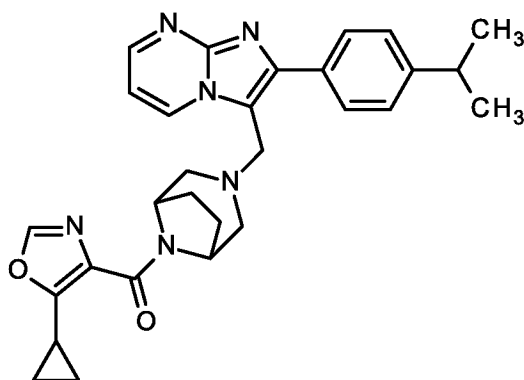
В атмосфере аргона при комнатной температуре 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбальдегида (700 мг, 2.64 ммоль) растворили в 14 мл ТГФ и объединили с *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом (672 мг, 3.17 ммоль). Затем порциями добавили триацетоксиборгидрид натрия (839 мг, 3.96 ммоль), и реакционный раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно добавили каплями воду (Осторожно: образование газа) и затем объединили с этиловым эфиром уксусной кислоты. Полученную органическую фазу отделили, и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и выпарили досуха в вакууме на ротационном выпарном аппарате. Полученный остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (Biotage Isolera, Biotage SNAP-KP-NH-колонка, растворитель циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты-градиент). Получили 896 мг (1.94 ммоль, 74% теор. вых.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 2.14$ мин; $m/z = 462$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.65 (br. s, 4H), 2.26 (br. d, 2H), 2.47-2.60 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.95 (quin, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.99 (dd, 1H).

Пример 131

(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон



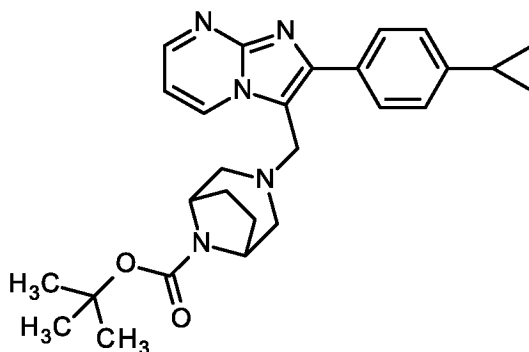
5-циклопропил-1,3-оксазол-4-карбоновую кислоту (39 мг, 0.26 ммоль) растворили в 1.5 мл ДМФ, объединили с 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторфосфатом (НАТУ) (121 мг, 0.32 ммоль) и перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 3-(3,8-диазабicyclo[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида (100 мг), а также *N,N*-диизопропилэтиламин (190 мкл, 1.06 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь непосредственно посредством препаративной ВЭЖХ (Метод 9) разделили на ее компоненты. Получили 65 мг (0.13 ммоль, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.81$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.85-0.99 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.60-2.74 (m, 3H), 2.88-3.01 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.53-4.64 (m, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H).

Пример 132

трет-бутил-3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-8-карбоксилат

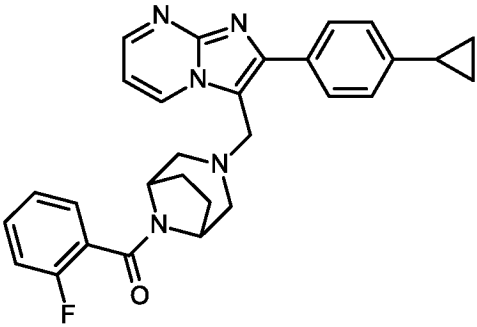
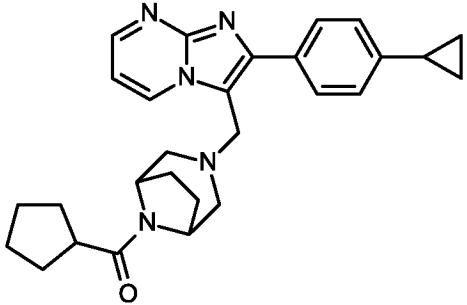


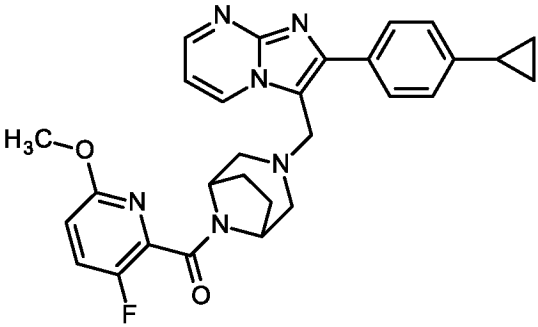
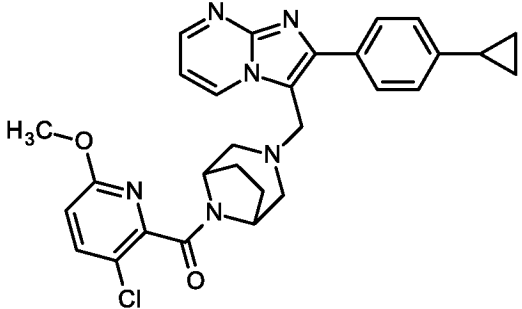
В атмосфере аргона при комнатной температуре 1090 мг (2.19 ммоль) *трет*-бутил-3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата поместили в 15 мл толуола и 3 мл воды в 30 мл микроволновой емкости и затем объединили с циклопропилбороновой кислотой (376 мг, 4.37 ммоль), фосфатом калия (1625 мг, 7.65 ммоль), ацетатом палладия(II) (49 мг, 0.22 ммоль) и трициклогексилфосфином (123 мг, 0.44 ммоль). Микроволновую емкость затем закрыли, и смесь нагрели до 120°C и перемешивали в течение ночи при указанной температуре. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали на кизкльгуре, и остаток дополнительно промыли порциями этиловым эфиром уксусной кислоты. К полученному фильтрату добавили дополнительное количество этилового эфира уксусной кислоты, а также воды, и фазы разделили. Органическую фазу промыли насыщенным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и выпарили досуха. Затем остаток перемешали с диэтиловым эфиром. После фильтрации полученное твердое вещество сушили в течение ночи в высоком вакууме. Получили 667 мг (1.36 ммоль, 62% теор. вых.) целевого соединения.

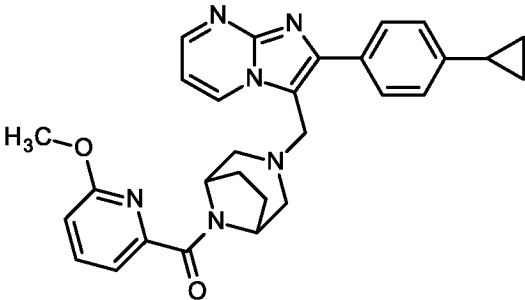
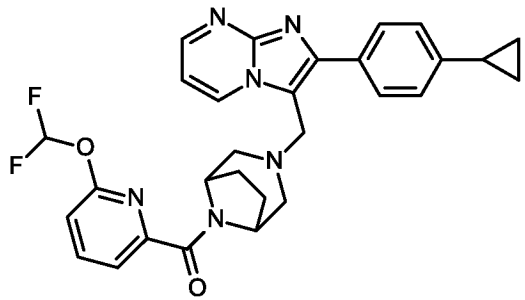
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 2.00$ мин; $m/z = 460$ ($M+H$)⁺.

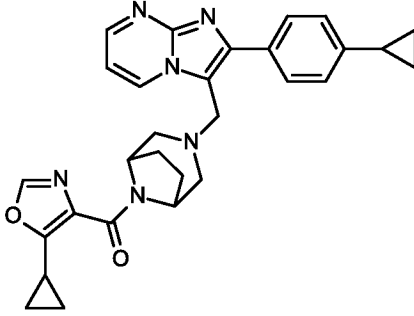
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.69-0.77 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.65 (br. s, 4H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.24 (br. d, 2H), 2.45-2.61 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.97 (s, 2H), 4.02 (br. s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 8.99 (dd, 1H).

По аналогии с Примерами 13-29 получили следующие соединения из указанных эдуктов:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
133	(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(2-фторфенил)метанон  из 2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.70-0.77 (m, 2H), 0.95-1.02 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.24 (br. d, 1H), 2.41 (br. d, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.25-7.32 (br. s, 1H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.55 (dd, 1H), 9.00 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.87 мин; m/z = 482 (M+H)⁺.
134	Циклопентил(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон  из 2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.68-0.79 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 2H), 1.44-1.68 (m, 7H), 1.68-1.78 (m, 5H), 1.97 (tt, 1H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 4.28 (br. s, 1H), 4.41 (br. d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.90 мин; m/z = 456 (M+H)⁺.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
135	(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.69-0.78 (m, 2H), 0.95-1.04 (m, 2H), 1.63-1.84 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.43 (br. t, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.91 (br. s, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.56 (dd, 1H), 9.01 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.86 мин; m/z = 513 $(M+H)^+$.
136	(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон  из 2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.68-0.78 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.75 (dd, 1H), 3.62 (br. s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.00 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.90 мин; m/z = 529/531 $(M+H)^+$.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
137	(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.65-0.79 (m, 2H), 0.94-1.04 (m, 2H), 1.65-1.82 (m, 4H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.43 (br. d, 1H), 2.55-2.64 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.63 (br. s, 1H), 4.69 (br. s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.87 мин; m/z = 495 (M+H)⁺.
138	(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанон  из 2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 6-(дифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.68-0.76 (m, 2H), 0.94-1.02 (m, 2H), 1.67-1.83 (m, 4H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 4.64 (br. s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.44 (s, 0.25H), 7.56-7.64 (m, 1.5H), 7.73 (s, 0.25H), 7.79 (d, 2H), 8.05 (t, 1H), 8.57 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.91 мин; m/z = 531 (M+H)⁺.

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
139	(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанон  из 2-(4-циклопропилфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиримидин-дигидрохлорида и 5-циклопропил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.69-0.77 (m, 2H), 0.87-1.01 (m, 4H), 1.02-1.12 (m, 2H), 1.61-1.85 (m, 4H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.39 (br. t, 2H), 2.60-2.74 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.59 (br. d, 1H), 5.11 (br. s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 9.02 (dd, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.87 мин; m/z = 495 $(\text{M}+\text{H})^+$.

В. Анализ фармакологической эффективности

Фармакологическую активность соединений согласно изобретению можно доказать с помощью исследований *in vitro* и *in vivo*, которые известны специалисту. Следующие примеры применения описывают биологическое действие соединений согласно изобретению, не ограничивая при этом изобретение этими примерами.

В-1. Электрофизиологический анализ *in vitro* человеческих каналов TASK-1 и TASK-3 via техника с фиксацией напряжения с двумя электродами в созревающих яйцеклетках *Xenopus laevis*

Созревающие яйцеклетки *Xenopus laevis* отбирают так, как описано в [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* **492**, 84-89 (2001)]. Затем в яйцеклетки впрыскивают 0.5-5 нг сRNA-раствор, который кодирует TASK-1 или TASK-3. Для электрофизического анализа экспримируемых в яйцеклетках канальных белков использовали метод с фиксацией напряжения с двумя электродами [Stühmer, *Methods Enzymol.* **207**, 319-339 (1992)]. Измерения проводили так, как описано в [Decher *et al.*, *FEBS Lett.* **492**, 84-89 (2001)] при комнатной температуре (21-22°C) с Turbo-TEC-10CD-усилителем (NPI), с принятием 2 кГц и фильтрованием 0.4 кГц. Применение веществ осуществляли с помощью гравитационной перфузионной системы. При этом яйцеклетки находились в измерительной камере и обрабатывали потоком раствора 10 мл/мин. При этом яйцеклетки находились в измерительной камере и обрабатывали потоком раствора 10 мл/мин.

В следующей Таблице 1 представлена определенная во время этого испытания полумаксимальная ингибиция человеческих каналов TASK-1 и TASK-3 (IC₅₀-значение) на основе примеров выполнения изобретения:

Таблица 1

Пример №	TASK-1 IC₅₀ [nM]	TASK-3 IC₅₀ [nM]
19	239.4 ± 2.7	774.2 ± 67.1
21	19.2 ± 4.3	32.9 ± 6.0
26	31.2 ± 5.8	140.0 ± 34.6
27	17.9 ± 2.2	367.1 ± 67.6
28	20.5 ± 2.7	6.6 ± 0.8

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
29	21.0 ± 4.1	42.7 ± 8.4
41	44.4 ± 4.4	71.8 ± 15.5
51	21.7 ± 4.6	35.9 ± 8.2

Из данных в Таблице 1 видно, что достигли как блокады TASK-1, так и TASK-3. Таким образом, результаты в Таблице 1 подтверждают механизм действия соединений согласно изобретению, как дуальных ингибиторов TASK-1/3.

В-2. Ингибция рекомбинантных TASK-1 и TASK-3 *in vitro*

Исследования ингибции рекомбинантных каналов TASK-1 и TASK-3 проводили на стабильно трансфицированных CHO-клетках. При этом соединения согласно изобретению, испытывали с применением 40 мМ хлорида калия в присутствии чувствительного к напряжению красителя с помощью подробно описанному в следующих ссылках методу [Whiteaker *et al.*, Validation of FLIPR membrane potential dye for high-throughput screening of potassium channel modulators, *J. Biomol. Screen.* 6 (5), 305-312 (2001); Molecular Devices FLIPR Application Note: Measuring membrane potential using the FLIPR® membrane potential assay kit on Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR®) systems, <http://www.moleculardevices.com/reagents-supplies/assay-kits/ion-channels/flipr-membrane-potential-assay-kits>]. Активность испытуемых веществ определили, как их способность ингибировать деполяризацию, индуцированную в рекомбинантных клетках с помощью 40 мМ хлорида калия. Концентрацию, которая может блокировать эту деполяризацию наполовину, обозначили как IC₅₀.

В следующей Таблице 2 представлены средние значения IC₅₀, полученные на основе индивидуальных примеров выполнения изобретения из этого испытания (частично в виде средних величин множества независимых отдельных значений):

Таблица 2

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
1	1700	400
4	470	97

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
5	17000	1300
6	1400	41

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
7	8600	570
10	2200	130
11	2500	16
12	220	13
13	1500	33
14	7600	170
15	1100	19
16	670	12
17	1200	33
18	910	8.6
19	22000	59
20	160	38
21	140	4.2
22	340	5.2
23	1600	100
24	410	102
25	1100	71
26	1400	16
27	1200	10
28	290	3.2
29	280	1.8
30	3500	85
31	7100	140
32	370	29
33	190	130
34	76	29
35	6700	1500
36	310	80
37	1500	140
38	9600	320
39	1400	160
40	5700	210

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
41	1500	100
42	1000	340
43	1000	320
44	1000	190
45	1800	120
46	7600	140
47	2800	110
48	400	23
49	260	12
50	3300	430
51	250	8.7
52	1300	52
53	620	19
54	860	13
55	2900	170
56	5600	54
57	6400	57
58	1600	17
59	3000	39
60	670	430
61	3000	640
62	6900	70
63	1700	15
64	1100	8.4
65	3500	670
66	3700	20
67	1200	17
68	9400	87
69	2800	22
70	1900	20
71	14000	110
72	2100	29

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
73	9100	81
74	3400	61
75	3800	51
76	13000	56
77	720	4.9
78	3800	24
81	820	21
82	670	37
83	250	14
84	93	4.6
85	30000	1000
86	7700	430
89	30000	850
91	20000	410
92	15000	270
93	12000	260
94	30000	160
95	3000	41
97	31000	450
98	9000	160
99	30000	750
100	19000	630
101	19000	510
103	30000	690
104	19000	460
106	30000	89
107	30000	750
108	7000	90

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [nM]	TASK-3 IC ₅₀ [nM]
109	24	1.5
110	13000	230
111	6300	290
112	15000	130
113	1100	62
114	6700	140
115	7400	330
116	2700	65
118	19000	220
119	5300	210
120	15000	230
121	12000	120
122	5000	120
123	14000	230
124	790	17
125	230	27
126	280	14
128	2000	110
130	1700	210
131	3500	410
132	1700	410
133	1600	180
134	770	97
135	420	34
136	320	41
137	1100	180
138	3200	290
139	4500	470

Из данных в таблице 2 видно, что достигли как блокады TASK-1, так и в частности, TASK-3. Таким образом, результаты в таблице 2 подтверждают

механизм действия соединений согласно изобретению, как дуальных ингибиторов TASK-1/3.

В-3. Экспериментальная модель обструктивного апноэ сна на свиньях

При использовании отрицательного давления на наркотизированных, самостоятельно дышащих свиньях можно вызвать коллапс и таким образом закупорку верхних дыхательных путей [Wirth *et al.*, *Sleep* 36, 699-708 (2013)].

Для модели использовали немецких свиней местной породы. Свиньям дали наркоз и сделали трахеотомию. В ростральную и каудальную часть трахей соответственно ввели канюлю. Ростральная канюля была соединена с помощью Т-образной части с одной стороны с прибором, который генерирует отрицательное давление, и другой стороны - с каудальной канюлей. Каудальная канюля соединена с помощью Т-образной части с ростральной канюлей, а также с мягкой трубкой, которая в обход верхних дыхательных путей позволяет самостоятельно дышать. С помощью соответствующего закрытия и открытия мягкой трубки свиньи могли переходить от нормального носового дыхания к дыханию через каудальную канюлю, с помощью изолирования верхних дыхательных путей и соединения с прибором для получения отрицательного давления. Мышечную активность *Musculus genioglossus* регистрировали с помощью электромиограммы (ЭМГ).

В определенные моменты времени проверяли состояние коллапса верхних дыхательных путей, в это время свинья дышала через каудальную канюлю и в верхних дыхательных путях создавали пониженное давление от -50, -100 до -150 см водяного столба (см H₂O). Таким образом, верхние дыхательные пути слабели, о чем свидетельствовали остановка потоков воздуха и понижение давления в системе шлангов. Это испытание проводилось перед введением испытуемого вещества и через определенные промежутки времени после введения испытуемого вещества. Испытуемое вещество соответствующего действие может предотвращать этот коллапс верхних дыхательных путей во время фазы вдоха.

После смены носового дыхания на дыхание через каудальную канюлю больше не наблюдали активность ЭМГ *Musculus genioglossus* у наркотизированных свиней. Затем в качестве другого испытания определили пониженное давление, во время которого снова использовали активность ЭМГ. Это пороговое значение при действии испытуемого вещества сдвинулось в положительную сторону.

Испытание также проводилось перед введением испытуемого вещества и через определенные промежутки времени после введения испытуемого вещества. Испытуемое вещество вводили внутриназально, внутривенно, подкожно, внутрибрюшинно или внутривентрикулярно.

С. Примеры выполнения фармацевтических композиций

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать следующим образом в фармацевтические препараты.

Таблетки:

Состав:

100 мг соединения согласно изобретению, 50 мг лактозы (моногидрат), 50 мг кукурузного крахмала (натурального), 10 мг поливинилпирролидона (ПВП 25) (фирмы BASF, Людвигсхафен, Германия) и 2 мг стеарата магния.

Вес таблетки 212 мг. диаметр 8 мм, радиус свода 12 мм.

Изготовление:

Смесь из соединения согласно изобретению, лактозы и крахмала гранулируют 5%-ым раствором (м/м) ПВП в воде. После высушивания гранулят смешивают со стеаратом магния 5 мин. Эту смесь прессуют обычным прессом для таблетирования (размер таблеток см. выше). В качестве ориентировочного значения для прессования используют усилие пресса 15 кН.

Орально применяемые суспензии:

Состав:

1000 мг соединения согласно изобретению, 1000 мг этанола (96%), 400 мг Rhodigel® (ксантановая смола фирмы FMC, Пенсильвания, США) и 99 г воды.

Разовая доза 100 мг соединения согласно изобретению соответствует 10 мл оральной суспензии.

Изготовление:

Rhodigel превращают в суспензию в этаноле, в суспензию добавляют в соединение согласно изобретению. При помешивании добавляют воду. В завершении перемешивают набухший Rhodigel примерно 6 ч.

Орально применяемые растворы:**Состав:**

500 мг соединения согласно изобретению, 2.5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. Разовой доза 100 мг соединения согласно изобретению, соответствует 20 мл орального раствора.

Изготовление:

Соединение согласно изобретению превращают в суспензию в смеси из полиэтиленгликоля и полисорбата при перемешивании. Процесс перемешивания продолжают до полного растворения соединения согласно изобретению.

внутривенный раствор:

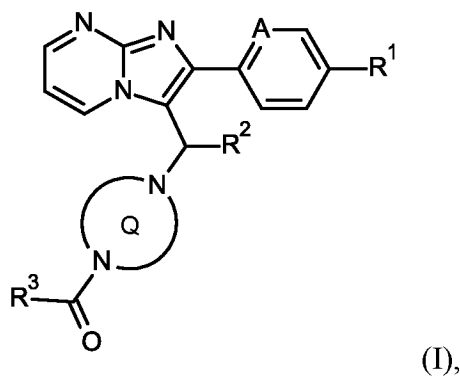
Соединение согласно изобретению в концентрации меньше насыщенной растворимости растворяют в физиологически совместимом растворителе (например, изотоническом растворе поваренной соли, растворе глюкозы 5% и/или ПЭГ 400-растворе 30%). Раствор фильтруют в стерильных условиях и разливают в стерильные и непирогенные сосуды для инъекций.

Назально применяемые растворы:

Соединение согласно изобретению в концентрации меньше насыщенной растворимости растворяют в физиологически совместимом растворителе (например, очищенной воде, фосфатном буферном растворе, цитратном буферном растворе). Раствор может содержать другие добавки для изотонизации, консервации, установления уровня pH, улучшения растворимости и/или для стабилизации.

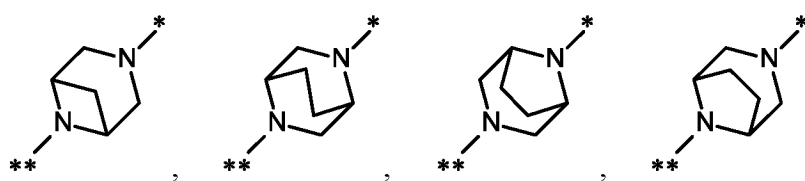
Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)

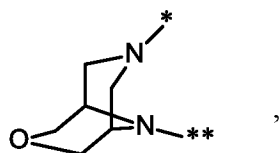


в которой

кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



или



где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

A означает CH или N,

R^1 означает галоген, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, циклопропил или циклобутил, причем $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил может быть до трех раз замещен фтором, и циклопропил и циклобутил могут быть до двух раз замещены фтором,

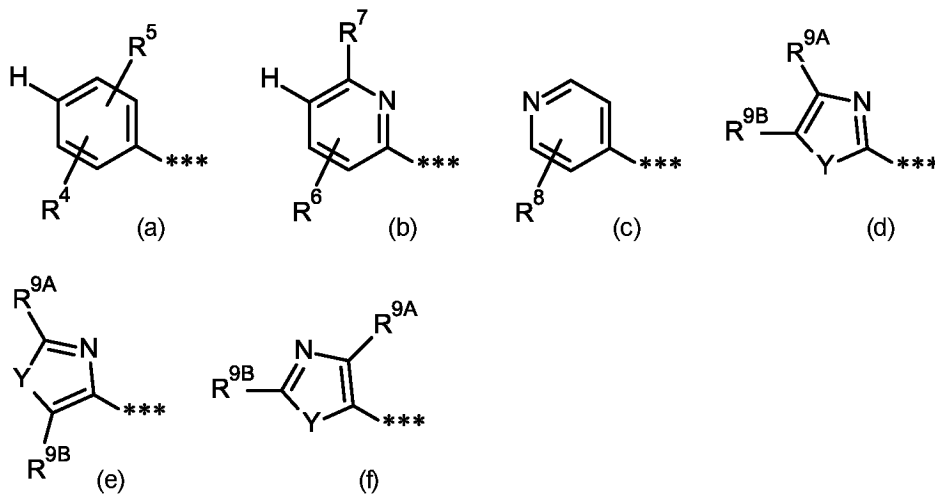
R^2 означает водород или метил,

и

R^3 означает $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -циклоалкил, причем CH_2 -группа кольца может быть замещена -O-,

или

R^3 означает фенильную группу формулы (a), пиридинльную группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



где $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром, циано, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

причем (C_1-C_3) -алкил и (C_1-C_3) -алкокси соответственно могут быть замещены до трех раз фтором,

R^6 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 означает водород, (C_1-C_3) -алкокси, циклобутилокси, оксетан-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси, тетрагидро-2*H*-пиран-4-илокси, моно- (C_1-C_3) -алкииламино, ди- (C_1-C_3) -алкиламино или (C_1-C_3) -алкилсульфанил,

причем (C_1-C_3) -алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

R^8 означает водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

R^{9A} и R^{9B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил, циклопропил или (C_1-C_3) -алкокси,

причем (C₁-C₃)-алкил и (C₁-C₃)-алкокси соответственно могут быть замещены до трех раз фтором,

и

Y означает O или S,

или

R³ означает группу -OR¹⁰ или -NR¹¹R¹², причем

R¹⁰ означает (C₁-C₆)-алкил, (C₄-C₆)-циклоалкил или [(C₃-C₆)-циклоалкил]метил,

R¹¹ означает водород или (C₁-C₃)-алкил,

и

R¹² означает (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, фенил или бензил, причем (C₁-C₆)-алкил может быть до трех раз замещен фтором,

и

причем фенил, а также фенильная группа в бензиле могут быть замещены до трех раз, одинаково или различно, остатком, выбранным из ряда фтора, хлора, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, трифторметокси и (трифторметил)сульфанила,

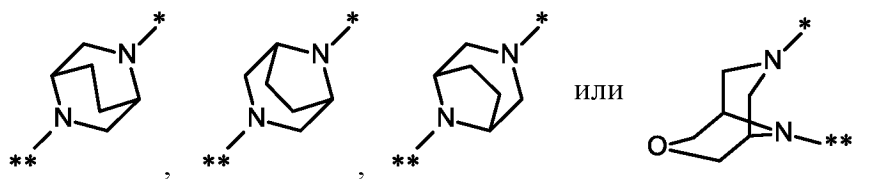
или

R¹¹ и R¹² связаны друг с другом и вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое, пиперидиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, в которой

кольцо Q означает диазгетеробиицикл формулы



где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

A означает CH,

R^1 означает фтор, хлор, бром, метил, изопропил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил,

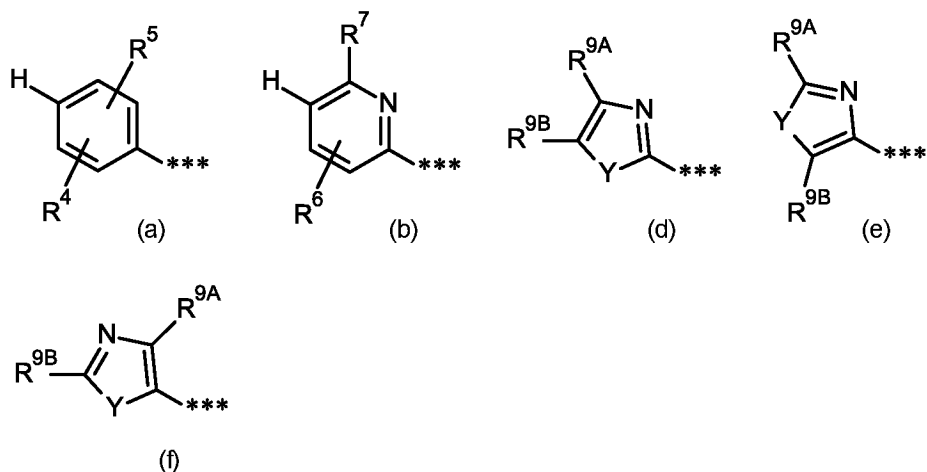
R^2 означает водород,

и

R^3 означает циклобутил, цикlopентил или циклогексил,

или

R^3 означает фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



где *** обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 означает водород, фтор или хлор,

R^5 означает фтор, хлор, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкокси или трифторметокси,

R^6 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 означает $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкокси, циклобутилокси или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкилсульфанил,

причем $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

R^{9A} и R^{9B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил или циклопропил,

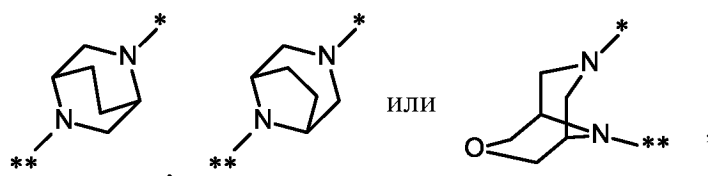
причем (C_1-C_3) -алкил может быть до трех раз замещен фтором,

и

Y означает O или S,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или 2, в которой кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



где * обозначает связь с соседней CHR^2 -группой, и ** обозначает связь с карбонильной группой,

A означает CH ,

R^1 означает хлор, бром, изопропил или циклопропил,

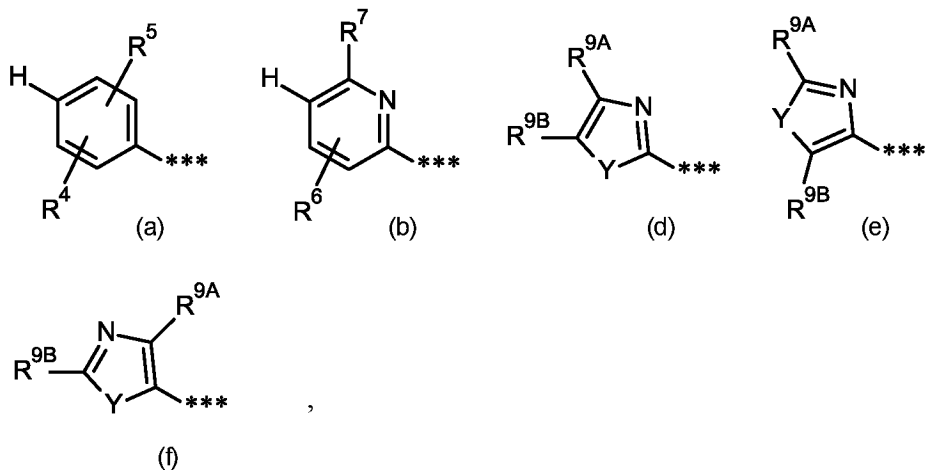
R^2 означает водород,

и

R^3 означает цикlopентил или циклогексил,

или

R^3 означает фенильную группу формулы (a), пиридинную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



где $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 означает водород, фтор или хлор,

R^5 означает фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^6 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 означает метокси, диформетокси, триформетокси, изопропокси, циклобутилокси или метилсульфанил,

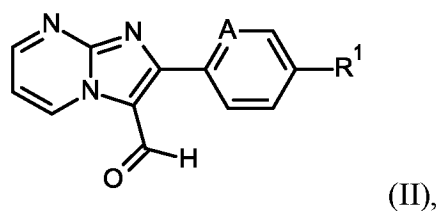
R^{9A} и R^{9B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород, метил, трифторметил, этил, изопропил или циклопропил,

и

Y означает O или S,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

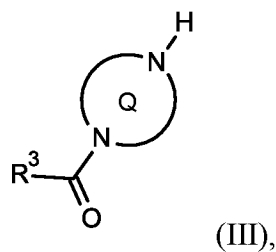
4. Способ получения соединения формулы (I), как определено в пп. 1 - 3, в которой остаток R^2 означает водород, **отличающийся тем**, что соединение формулы (II)



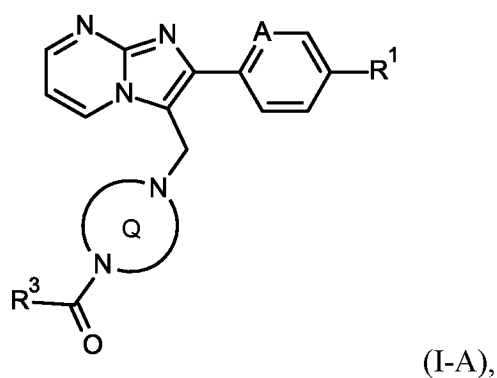
в которой A и R^1 имеют значения, указанные в пп. 1 - 3,

в присутствии пригодного восстановителя либо

[A] с соединением формулы (III)



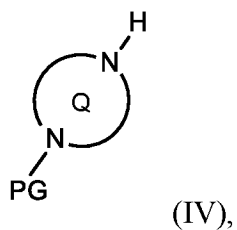
в которой R^3 и кольцо Q имеют значения, указанные в пп. 1 - 3,
превращают в соединение формулы (I-A)



в которой A, R^1 , R^3 и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

или

[B] с защищенным диазгетеробикалом формулы (IV)

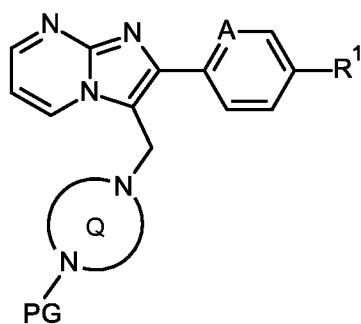


в которой кольцо Q имеет значение, указанное в пп. 1 - 3,

и

PG означает пригодную защитную аминогруппу, как, например, *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонил,

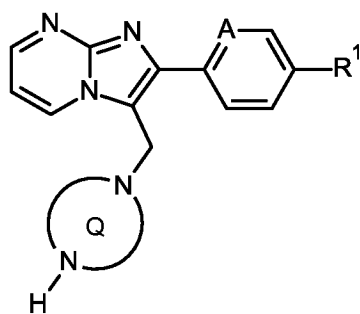
сначала превращают в соединение формулы (V)



(V),

в которой A, PG, R¹ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

затем защитную группу PG отделяют, и полученное соединение формулы (VI)

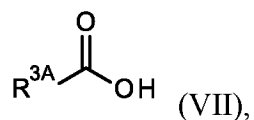


(VI),

в которой A, R¹ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

затем в зависимости от конкретного значения остатка R³

[B-1] с карбоновой кислотой формулы (VII)

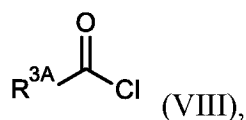


(VII),

в которой

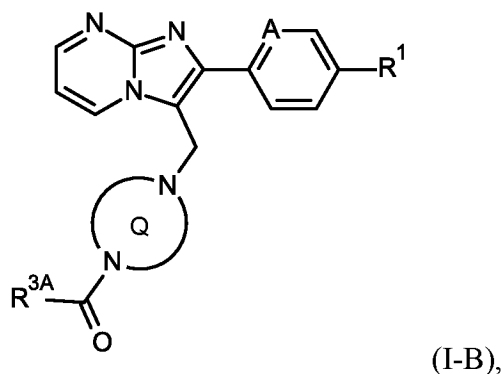
R^{3A} означает (C₄-C₆)-циклоалкил, причем CH₂-группа кольца может быть замещена -O-, или означает фенильную группу формулы (a), пиридинную группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d), (e) или (f), как определено в пп. 1 - 3,

при активации функции карбоновой кислоты в (VII) или с соответствующим хлорангидридом кислоты формулы (VIII)



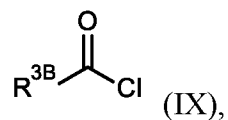
(VIII),

в которой R^{3A} имеет вышеуказанное значение,
превращают в соединение формулы (I-B)



в которой A, R^1 , R^{3A} и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,
или

[B-2] с хлорформиатом, соответственно карбамоилхлоридом формулы (IX)



в которой

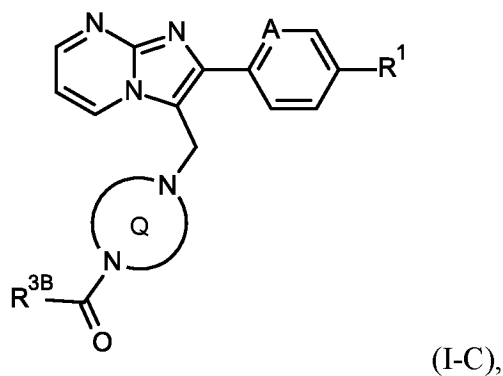
R^{3B} означает группу $-OR^{10}$ или $-NR^{11A}R^{12}$, причем

R^{10} и R^{12} имеют значения, указанные в пп. 1 - 3,

и

R^{11A} имеет значение, указанное в пп. 1 - 3 для R^{11} , однако
отличное от водорода,

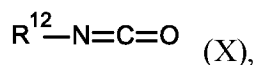
превращают в соединение формулы (I-C)



в которой A, R^1 , R^{3B} и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

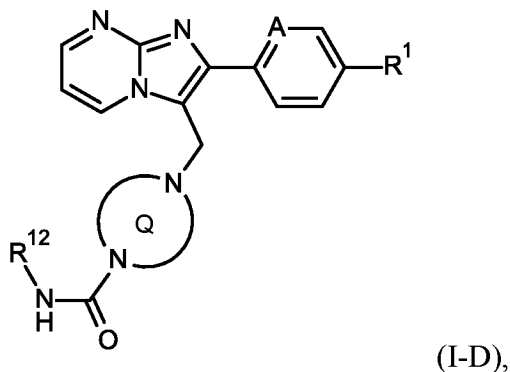
или

[B-3] с изоцианатом формулы (X)



в которой R^{12} имеет значение, указанное в пп. 1 - 3,

превращают в соединение формулы (I-D)



в которой A, R^1 , R^{12} и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

и полученные таким образом соединения формул (I-A), (I-B), (I-C) или (I-D), при необходимости, разделяют на их энантимеры и/или диастереоизомеры и/или, при необходимости, с помощью соответствующих (i) растворителей и/или (ii) кислот превращают в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

5. Соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, для лечения и/или профилактики заболеваний.

6. Соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмии, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

7. Применение соединения, как определено в одном из пп. 1 - 3, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушений

сердечного ритма, аритмии, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

8. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

9. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 1 - 3, в комбинации с одним или более дополнительными биологически активными веществами, выбранными из группы, состоящей из стимуляторов дыхания, психостимулирующих соединений, ингибиторов обратного захвата серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, sGC-стимуляторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных и цитотоксических средств.

10. Лекарственное средство по п. 8 или п. 9 для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмии, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

11. Способ лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания, связанных со сном, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушений сердечного ритма, аритмии, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний у людей и животных с помощью применения эффективного количества, по меньшей мере, одного соединения, как определено в одном из п. 1 - 3, или лекарственного средства, как определено в одном из пп. 8 - 10.