(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 039175 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.14

(21) Номер заявки
201990341

(22) Дата подачи заявки
2017.07.10

(51) Int. Cl. ***C07D 471/08*** (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ДИАЗАГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **16180315.0; 16203964.8**
(32) **2016.07.20; 2016.12.14**
(33) **EP**
(43) **2019.08.30**
(86) **PCT/EP2017/067273**
(87) **WO 2018/015196 2018.01.25**

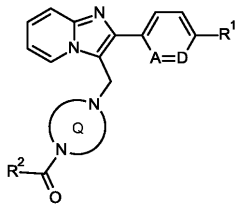
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ; БАЙЕР ФАРМА АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ (DE)

(72) Изобретатель:
Дельбек Мартина, Хан Михаэл, Мюллер Томас, Люстиг Клеменс, Анлар Ёханна, Альбус Удо, Геринг Дорис, Розенштайн Бёрн, Коллинс Карл, Линднер Нильс, Николай Жанин, Бек-Бройхситтер Моритц (DE)

(74) Представитель:
Беляева Е.Н. (BY)

(56) WO-A1-2012130322
WO-A2-2009143156
WO-A1-03095451

(57) Изобретение касается соединения общей формулы (I)



(I),

в которой A, D, Q, R^1 R^2 имеют указанные в п.1 значения, а также его физиологически приемлемых солей. Далее изобретение касается способов получения указанного соединения, его применения для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, лекарственного средства, содержащего указанное соединение отдельно или в комбинациях для лечения и/или профилактики вышеуказанных заболеваний, а также способа лечения и/или предотвращения вышеуказанных заболеваний у людей и животных с помощью применения указанного соединения или указанного лекарственного средства.

039175 B1

039175 B1

Настоящее изобретение касается новых (имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)метилзамещенных диазагетеробициклических соединений, способа их получения, их применения для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний, лекарственного средства, содержащего указанные соединения отдельно или в комбинации для лечения и/или профилактики вышеуказанных заболеваний, а также способа лечения и/или предотвращения вышеуказанных заболеваний у людей и животных с помощью применения действующего количества указанных соединений или указанного лекарственного средства.

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 различаются 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 подразделяются на шесть подсемейств, основанных на подобии 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 норадреналовых Locus caeruleus, а также в серотонинергических нейронах ядра шва. Благодаря pH-независимости TASK-каналы берут на себя функцию сенсора, который переводит внутриклеточное изменение значения pH в соответствующие клеточные сигналы [Bayliss et al., Pflugers Arch. 467, 917-929 (2015)]. Также в Glomus caroticum, периферическом хеморецепторе, который определяет pH, содержание O_2 и CO_2 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-м черепно-мозговом нерве, который обладает важной функцией для сохранения открытия верхних дыхательных путей [Berg et al., J. Neurosci. 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 препятствования сжимания глоточной мускулатуры дыхательного пути и для сенсибилизации отрицательного рефлекса 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 дыхания во время сна, 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 анастезии 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., Ada 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. Центрально 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 (upper airway resistance syndrome, heavy snoring, синдром гипопноэ) вызван повторяющейся частичной закупоркой верхних дыхательных путей во время сна. 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. Патофизиологические 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 дилатирующих глотку мышц во время сна. 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-цимфоцитах улучшило течение болезни на экспериментальной модели рассеянного склероза. Поэтому блокада каналов TASK также имеет значение для лечения аутоимунных заболеваний [Meuth et al., J. Biol. Chem. 283, 14559-14579 (2008)].

TASK-1 и TASK-3 также экспримируются в сердце [Rinne et al., J. Mol. Cell. Cardiol. 81, 71-80 (2015)]. Так как TASK-1 особенно 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)]. На клетках миокарды человека показано, что блокада ионного потока TASK-1 приводит к увеличению потенциала действия [Limberg et al., Cell. Physiol. Biochem. 28, 613-624 (2011)]. Также у TASK-1 нокаутированных мышей обнаружилось 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, особенно 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 азидоиндуцированной 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.,

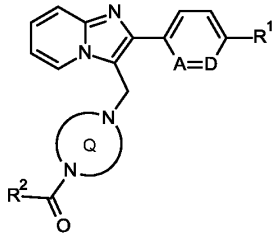
Mol. Endocrinol. 14, 863-874 (2000)].

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 включает 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 настоящего изобретения состоит в получении новых веществ, которые выступают в роли мощных и селективных блокаторов каналов TASK-1 и TASK-3 и особенно подходят для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, включая такие нарушения дыхания во время сна, как обструктивное и центральное апноэ сна, а также и других заболеваний.

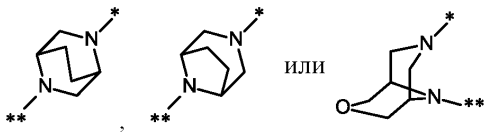
В US 2002/0022624 A1 описаны различные производные азаиндола, среди них также имидазо[1,2-a]пиридины в качестве антагонистов вещества P для лечения заболеваний центральной нервной системы. В WO 02/066478 A1 описаны замещенные имидазо[1,2-a]пиридины как агонисты GnRH для лечения гормонально зависимых заболеваний репродуктивной системы. Из WO 2004/035578 A1 известны производные 3-(аминометил)имидазо[1,2-a]пиридина в качестве блокаторов NO-синтазы, которые можно применять для лечения различных заболеваний. В WO 02/02557 A2 и WO 2009/143156 A2 представлены производные 2-фенилимидазо[1,2-a]пиридина, которые подходят в качестве модуляторов рецепторов $GABA_A$ также для лечения заболеваний ЦНС. В WO 2011/113606 A1 и WO 2012/14 796 A2 описывают бициклические производные имидазола, которые подходят для лечения бактериальных инфекций или воспалительных заболеваний. Из EP 2671582 A1 известны бициклические производные имидазола и их терапевтические возможности применения в качестве ингибиторов калиевых каналов T-типа. В WO 2012/130322 A1 описывают производные 2,6-диарил-3-(пиперазинометил)имидазо[1,2-a]пиридина, которые благодаря их HIF-1 ингибирующей активности особенно подходят для лечения воспалительных и гиперпрофилеративных заболеваний. В WO 2014/187922 A1 описаны различные производные 2-фенил-3-(пиперазинометил)имидазо[1,2-a]пиридина в качестве ингибиторов транспортеров глюкозы (GLUT), которые можно применять для лечения воспалительных, профилеративных, метаболических, неврологических и/или аутоимунных заболеваний. В WO 2015/144605 A1 описаны ацилированные бициклические соединения амина, подходят в качестве ингибиторов аутотаксина и продуктов лизофосфатидной кислоты для лечения различных заболеваний. WO 2016/084866 A1 и WO 2016/088813 A1 обнаруживают ацилированные диазабициклические соединения, которые можно применять благодаря их антагоническому действию на рецепторы орексина для лечения нейродегенеративных заболеваний, ментальных расстройств, пищевых расстройств и расстройств сна, особенно бессонницы.

Предметом настоящего изобретения является соединение общей формулы (I)



(I),

в которой кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



,

причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой,

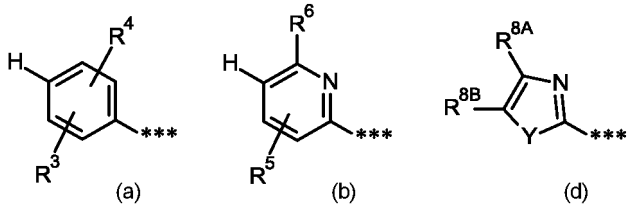
** обозначают связь с карбонильной группой,

A и D соответственно означают CH, или один из этих кольцевых членов означает CH, а другой означает N,

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

R^2 означает циклобутил, циклопентил или циклогексил, или

R^2 означает фенильную группу формулы (a), пиридильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d)



,

причем *** обозначают связь с соседней карбонильной группой,

R^3 означает водород, фтор или хлор,

R^4 означает фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^6 означает метокси, дифторметокси, трифторметокси, изопропокси или циклобутилокси,

R^{8A} и R^{8B} означают в каждом случае водород, и

Y означает $N(CH_3)$,

а также его физиологически приемлемые соли.

Соединениями согласно изобретению являются соединения формулы (I) и их соли, содержащие формулу (I) соединения формулы (I-A) и их соли, а также содержащие формулу (I) названные в последующем как примеры выполнения соединения и их соли, насколько названные в последующем содержащие формулу (I) соединения уже не означают соли.

В качестве солей в рамках настоящего изобретения предпочтительными являются физиологически не вызывающие сомнений соли 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, метансульфокислоты, этансульфокислоты, толуолсульфокислоты, бензолсульфокислоты, нафталиндисульфокислоты, муравьиной, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, янтарной, фумаровой, малеиновой, молочной, винной, яблочной, лимонной, гликоновой, бензойной и эмбоновой кислоты.

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, особенно 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 такие как водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор, бром и йод, 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 настоящего 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.

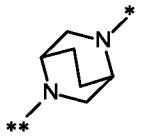
Кроме того, данное изобретение также может содержать пролекарства соединений согласно изобретению. Понятие "пролекарства" при этом обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, однако во время своего время воздействия в организме, например, метаболическим или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

В рамках настоящего изобретения заместители и остатки, если не предусмотрено ничего другого, имеют следующие значения: (C_4-C_6)-циклоалкил означает в рамках изобретения моноцикличную, насыщенную циклоалкильную группу с 4-6 кольцевыми атомами углерода. Например, должны быть названы циклобутил, циклопентил и циклогексил.

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

В рамках настоящего изобретения действует для всех остатков, которые встречаются несколько раз, значение которых является независимым друг от друга. Если остатки в соединениях согласно изобретению являются замещенными, то они могут, если не указано другого, быть одно- или многократно замещенными. Предпочтительным является замещение одним, или двумя, или тремя одинаковыми или различными заместителями. Особенно предпочтительным является замещение одним заместителем.

Одна предпочтительная форма осуществления настоящего изобретения касается соединения формулы (I), в которой кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



,

причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой, и

** обозначают связь с карбонильной группой, а также его физиологически приемлемых солей.

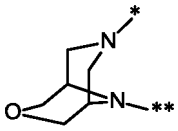
Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединения формулы (I), в которой кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы

,

причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой, и

** обозначают связь с карбонильной группой, а также его физиологически приемлемых солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединения формулы (I), в которой кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



,

причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой, и

** обозначают связь с карбонильной группой, а также его физиологически приемлемых солей.

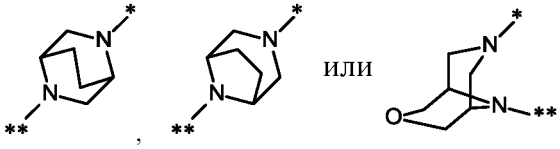
Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединения формулы (I), в которой A и D соответственно означают CH, а также его физиологически приемлемых солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединения формулы (I), в которой A означает N, и D означает CH, а также его физиологически приемлемых солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединения формулы (I), в которой R^1 означает хлор, бром или изопропил, а также его физиологически приемлемых солей.

Еще одна особая форма осуществления настоящего изобретения касается соединения формулы (I), в которой R^2 означает циклобутил, циклопентил или циклогексил, а также его физиологически приемлемых солей.

Еще один особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает соединение формулы (I), в которой кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



,

причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой, и

** обозначают связь с карбонильной группой,

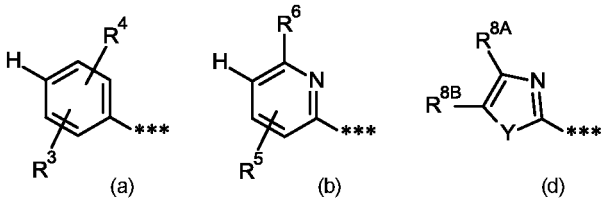
A означает CH или N,

D означает CH,

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

R^2 означает циклобутил, циклопентил или циклогексил, или

R^2 означает фенильную группу формулы (a), пиридильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d)



,

причем *** обозначают связь с соседней карбонильной группой, и

R^3 означает водород, фтор или хлор,

R^4 означает фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

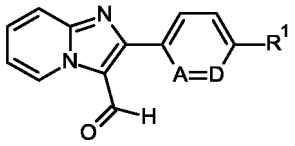
R^6 означает метокси, дифторметокси, трифторметокси, изопропокси или циклобутилокси,

R^{8A} и R^{8B} означают соответственно водород, и

Y означает $N(CH_3)$, а также его физиологически приемлемые соли.

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. Очень предпочтительными являются комбинации двух или нескольких вышеназванных предпочтительных областей.

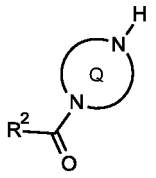
Другим предметом изобретения является способ получения согласно изобретению соединения формулы (I), отличающийся тем, что соединение формулы (II)



(II),

в которой A, D и R^1 имеют вышеуказанные значения,

в присутствии восстановителя, выбранного из боргидрида щелочного металла, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)

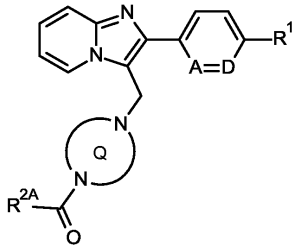


(III),

в которой R^2 и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

в присутствии растворителя, выбранного из группы, включающей спирты, простые эфиры, полярные апротические растворители или их смеси.

Другим предметом изобретения является способ получения соединения формулы (I-A)

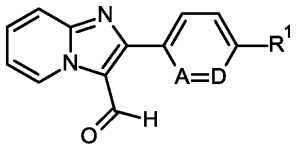


(I-A),

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

R^{2A} означает $(C_4\text{-}C_6)$-циклоалкил или означает фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), как описано выше,

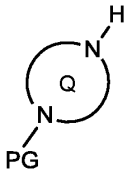
отличающийся тем, что соединение формулы (II)



(II),

в которой A, D и R^1 имеют вышеуказанные значения,

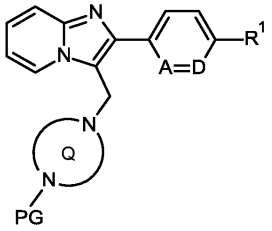
в присутствии восстановителя, выбранного из боргидрида щелочного металла, подвергают взаимодействию с защищенным диазагетеробициклом формулы (IV)



(IV),

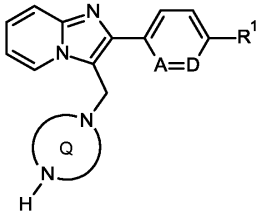
в которой кольцо Q имеет вышеуказанное значение, и

PG означает защитную аминогруппу, выбранную из трет-бутоксикарбонила, бензилоксикарбонила или (9H-фторен-9-илметокси)карбонила, в присутствии растворителя, выбранного из группы, включающей спирты, простые эфиры, полярные апротические растворители или их смеси, с получением соединения формулы (V)



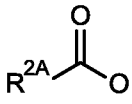
(V),

в которой A, D, PG, R^1 и кольцо Q имеют вышеуказанные значения, затем отделяют защитную группу PG и образовавшееся соединение формулы (VI)



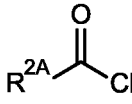
(VI),

в которой A, D, R^1 и кольцо Q имеют вышеуказанные значения, затем подвергают взаимодействию с соединением формулы (VII)



(VII),

в которой R^{2A} имеет вышеуказанное значение, при активации функции карбоновой кислоты в (VII) или с помощью соответствующего хлорангидрида кислоты формулы (VIII)



(VIII),

в которой R^{2A} имеет вышеуказанное значение.

Полученные таким образом соединения формулы (I) или (I-A), в предпочтительном варианте выполнения вышеуказанного способа, разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или соответствующими (i) растворителями и/или (ii) кислотами превращают в их физиологически приемлемые соли.

В качестве восстановителя для стадии технологических процессов (II) + (III) → (I) и (II) + (IV) → (V) [восстановительное аминирование] подходят обычные для такого использования боргидриды щелочного металла, 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 особенно подходят такие спирты, как метанол,

этанол, н-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 - +50°C.

В качестве защитной группы PG в соединении (IV) можно использовать обычную аминную защитную группу, как, например, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или (9H-фторен-9-илметокси)карбонил (Fmoc); предпочтительно применяют трет-бутоксикарбонил (Boc). Отделение защитной группы на стадии технологического этапа [B] (V) → (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. (9H-фторен-9-илметокси)карбонильную группу, в общем, отделяют с помощью такого вторичного аминного основания, как диэтиламин или пиперидин [см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Уайли, Нью-Йорк, 1999; P.J. Kocienski, Protecting Groups, 3-е изд., Thieme, 2005].

Определенные соединения формулы (V), в частности те, в которых PG означает трет-бутоксикарбонил, также обнаруживают значительную ингибиторную активность по отношению к TASK-1 и/или TASK-3.

Стадию технологического этапа (VI) + (VII) → (I-A) [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-диметилааминопропил)-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 н-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-(1H-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-(2H)-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 (HATU) в комбинации с N,N-диизопропилэтиламином в качестве основания.

Альтернативный способ с хлоридом карбоновой кислоты (VIII) [(VI) + (VIII) → (I-A)] проводят обычно в присутствии основания, как, например, карбоната натрия, карбоната 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-метилпирролидинон (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) - (+60)°C, предпочтительно 0 - +40°C.

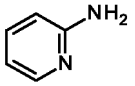
Аминное соединение (VI) можно применять на стадиях технологического этапа (VI) + (VII) или (VIII) → (I-A), также в виде соли, например в виде гидрохлорида или трифорацетата. В этом случае пре-

вращение проводят в присутствии увеличенного количества применяемого вспомогательного основания.

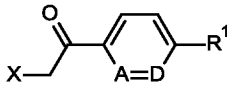
Ранее описанный способ можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, в пределах 0.5-5 бар); обычно работают при нормальном давлении.

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), 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 настоящего 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 способом, известным в литературе, при конденсировании 2-аминопиридина (XI)


(XI)

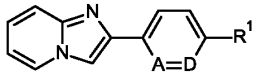
превращают с помощью основания с соединением формулы (XII)


(XII),

в которой A, D и R^1 имеют вышеуказанные значения, и

X означает подходящую летучую группу, как, например, хлор, бром или иод,

конденсируют в производный имидазо[1,2-a]пиридина формулы (XIII)


(XIII),

в которой A, D и R^1 имеют вышеуказанные значения,

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

Реакцию конденсации (XI) + (XII) → (XIII) обычно проводят в таком спиртовом растворителе, как метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол или н-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 50-150°C; предпочтительно в качестве растворителя применяют этанол или воду.

Основаниями, подходящими для этих реакций, особенно 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 (XIII) → (II) проводят при обычных условиях реакции Вильсмейера-Хаака с помощью обработки (XIII) 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 0-100°C.

Соединения формул (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) и (XII) 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

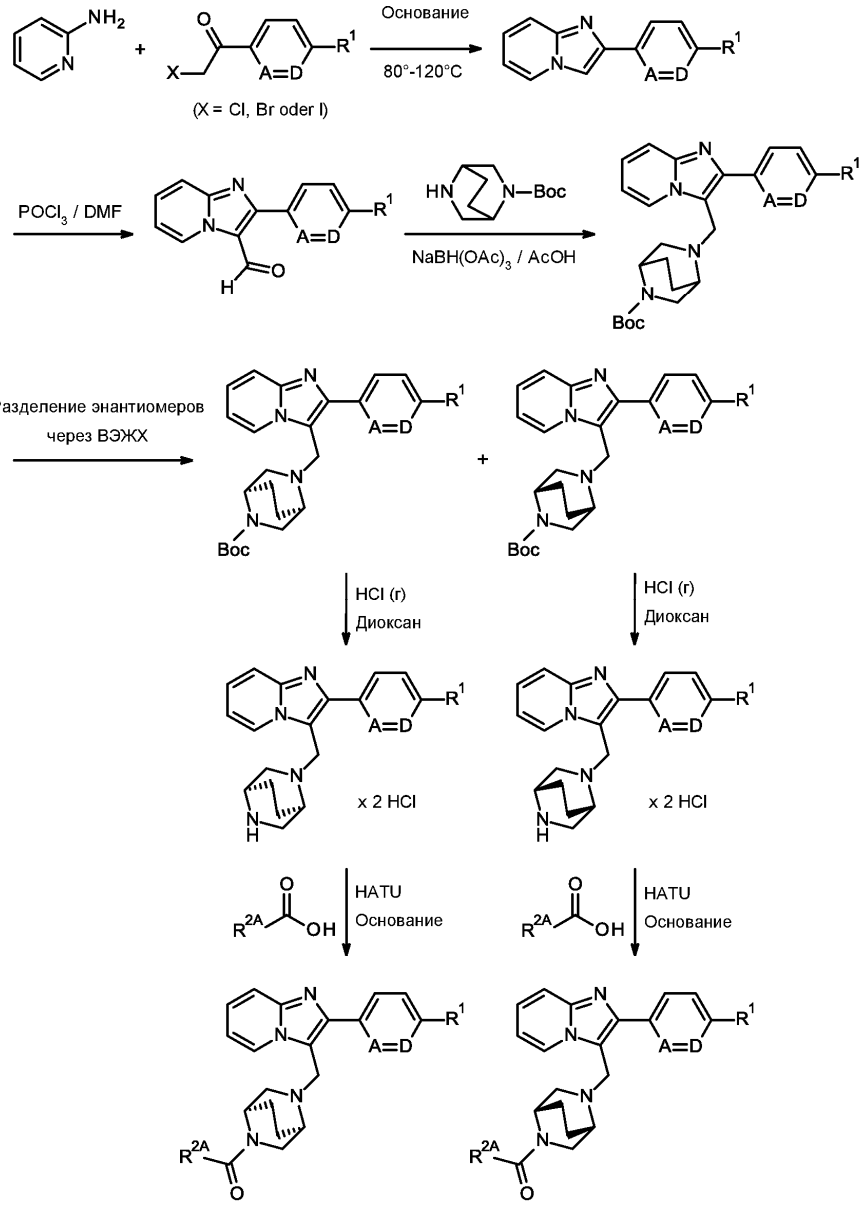
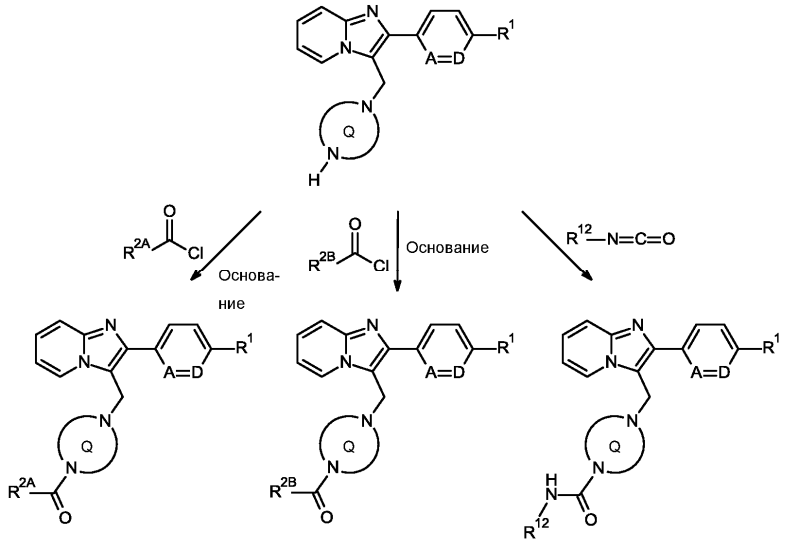


Схема 2



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, особенно 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 настоящего изобретения, в частности, относят заболевания из группы нарушений дыхания и нарушений дыхания во время сна, как обструктивное апноэ сна (у взрослых и детей), первичный храп, обструктивный храп (синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей, сильный 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, нарушение функции центрального дыхательного импульса, 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 время сна 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-льюисова атрофия, амиотрофический латеральный склероз, первичный латеральный склероз, спинальная атрофия мышц, болезнь Крейтцфельдта-Якоба и варианты болезни Крейтцфельдта-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 тахиаритмии, мерцания предсердий, трепетания предсердий, мерцания желудочков, трепетания желудочков, желудочковой тахиаритмии, 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 стенокарция, повышенное кровяное давление (гипертония), легочно-артериальная гипертония (ЛАГ) и другие формы легочной гипертонии (ЛГ), почечная гипертония, периферическая и кардиальная ангиопатия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром(ACS), аутоимунные 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 предотвращения рестеноза, например, после лечения тромбозов, чрескожной транслюминальной ангиопластики (PTA), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (PTCA), трансплантации сердца и операций ко-

ронарного шунтирования.

В значении настоящего 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 миакарда), 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, особенно почечной недостаточности. В значении настоящего 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), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), нарушение опорождения 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, UUI, 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 α-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 особенно печени, дерматологического фиброза и фибротических заболеваний глаз. В значении настоящего 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, скле-

родермия, 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 артериосклероза, нарушений липидного обмена и дислипидемии (гиперлипопротеинемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, комбинированной гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, абеталипопротеинемии, ситостеролемии), ксантоматоза, болезни Танжера, ожирения, тучности, метаболических заболеваний (метаболического синдрома, гипергликемии, инсулинозависимого диабета, инсулинонезависимого диабета, диабета беременных, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы и диабетических последствий ретинопатии, нефропатии и невропатии), анемий, как гемолитических анемий, особенно гемоглобинопатий, как дрепаноцитоза 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 гастроэнтерит, мастоцитоза, болзни 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 группа, 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, особенно при хронических ранах.

Благодаря своим свойствам соединения согласно изобретению предпочтительно подходят для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, особенно нарушений дыхания во время сна, 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 настоящего изобретения.

В данном изобретении такое понятие, как "лечение" или "лечить", включает в себя сдерживание, замедление, задержку, облегчение, ослабление, сокращение, уменьшение, купирование, 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 настоящего изобретения могут использоваться как синонимы и означать предотвращение или снижение риска приобрести, получить, испытывать или иметь болезнь, недуг, заболевание, повреждения или расстройства, связанные со здоровьем, развития, течения или прогрессирования 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 настоящего изобретения является применение соединения согласно изобретению для изготовления лекарственного средства, для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

В предпочтительном варианте выполнения изобретение касается вышеуказанного применения соединения согласно изобретению для изготовления лекарственного средства, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструтивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна и храпа.

Другим предметом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее, соединение согласно изобретению, в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фар-

мацевтически пригодными вспомогательными веществами для лечения и/или профилактики нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

В предпочтительном варианте изобретение касается вышеуказанного лекарственного средства, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ и храпа.

Другим предметом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее, соединение согласно изобретению, в комбинации с одним или несколькими дополнительными биологически активными веществами, выбранными из группы, состоящей из стимуляторов дыхания, психостимулирующих соединений, sGC-стимуляторов восстановления серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, стимуляторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных средств и цитотоксических средств для лечения и/или профилактики нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

В предпочтительном варианте изобретение касается вышеуказанного лекарственного средства, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ и храпа.

Следующим предметом настоящего изобретения является способ лечения и/или предотвращения нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний у людей и животных с помощью применения действующего количества по меньшей мере одного соединения согласно изобретению или вышеуказанных лекарственных средств.

В предпочтительном варианте изобретение касается вышеуказанного способа лечения и/или предотвращения вышеуказанных заболеваний, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ и храпа.

Соединения согласно изобретению можно применять отдельно или, при необходимости, в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами до тех пор, пока эти комбинации не приводят к нежелательным и неприемлемым побочным действиям. В качестве возможных комбинаций биологически активных веществ, например, можно назвать

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;

α2-адренергические агонисты, как, например и предпочтительно, клонидин;

агонисты ГАМК-Б-рецепторов, как, например и предпочтительно, баклофен α-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, ланзопразол 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;

соединениями, 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, описанные в WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 и WO 02/070510 соединения;

NO-независимые, а также гем-независимые активаторы растворимой гуанилатциклазы (sGC), как особенно риоцигуат, верицигуат, а также описанные в WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647 и WO 2012/059549 соединения;

аналоги простациклина 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), особенно ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканазы (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, особенно 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 β-адренергических рецепторов (β-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 AII, блокаторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов α-рецепторов, блокаторов β-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-метилглютарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного холестерилового эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов α-, γ- и/или δ-рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов).

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

Особенно предпочтительными являются комбинации соединений согласно изобретению с одним или несколькими дополнительными биологически активными веществами, выбранными из группы, состоящей из стимуляторов дыхания, психостимулирующих соединений, стимуляторов восстановления серотонина, норадренергических, серотонинергических и трициклических антидепрессантов, sGC-стимуляторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, противовоспалительных средств, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных средств 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, CPAP (англ. continuous positive airway pressure (положительное постоянное давление в дыхательных путях)) приборы, BiPAP (англ. bilevel positive airway pressure (двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях)) приборы и IPPV (англ. intermittent positive pressure ventilation (режим вентиляции при прерывистом положительном давлении)) приборы;

нейростимуляторы Nervus hypoglossus;

вспомогательные вещества для интраорального введения, как, например и предпочтительно, зажимы при протрузии;

носовые одноходовые клапаны; назальные стенты.

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, фарингеальным, 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 вводят в подходящей для этого форме применения.

Для орального способа применения согласно уровню техники 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 вне зависимости от ступени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипоясночно) или включая ступень 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, таблетки, пленки/облатки или капсулы, спреи для орошения полости рта, принимаемые язычным, сублингвальным или буккальным способом, суппозитории, препараты для ушей или для глаз, вагинальные капсулы, водные суспензии (обычные лосьоны, суспензии или лосьоны с небольшим со-

держанием жира), жирорастворимые суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пасты, пенки, присыпки, импланты или стенты.

Предпочтительным является оральное, внутривенное, интраназальное и фарингеальное применение.

Согласно форме выполнения осуществляют применение с помощью интраназального введения. Согласно форме выполнения интраназальное применение осуществляют с помощью капель или спрея для носа. Согласно форме выполнения интраназальное 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 относятся и др. наполнители (например, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, маннитол), растворители (например, жидкие полиэтиленгликоли), эмульгаторы и диспергаторы или смачивающие вещества (например, натрий додецилсульфат, полиоксисорбитанолеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и природные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиокислители, как, например, аскорбиновая кислота), красители (например, неорганические пигменты, как, например, окись железа) и вещества, улучшающие вкус и/или запах.

Предпочтительно при парентеральном применении используют количество 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 массы тела.

Согласно форме выполнения дозировка при интраназальном введении составляет примерно 0.1-500 мкг в день. Согласно другой форме выполнения дозировка при интраназальном введении составляет примерно 1-250 мкг в день. Согласно другой форме выполнения дозировка при интраназальном введении составляет примерно 1-120 мкг в день. Согласно другой форме выполнения дозировка при интраназальном введении 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, 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.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) вызван уменьшением активности мышц верхних дыхательных путей. Musculus genioglossus (мышца в основании языка) является самой важной дилатирующей мышцей верхних дыхательных путей и рефлекторно активизируется отрицательным давлением в верхних дыхательных путях для противодействия коллапсу верхних дыхательных путей. Чувствительные к давлению нервные окончания/механорецепторы в глотке и в верхних дыхательных путях распознают установленное пониженное давление в верхних дыхательных путях во время цикла дыхания. Эта обратная связь механорецепторов отвечает за большинство дилатирующих мышечных реакций в верхних дыхательных путях.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

А. Примеры.
Сокращения и аббревиатуры.

abs.	абсолютно
Ac	ацетил
aq.	водный, водный раствор
Boc	*трет*-бутоксикарбонил
br:	шир. (при ЯМР-сигнале)
Прим.	Пример
Bu	Бутил
c	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	*N,N*-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
dq	дублет квартета (при ЯМР)
dt	дублет триплета (при ЯМР)
d. Th.	теор. выход (во время химического выхода)
EI	ионизация электронным ударом (при МС)
eq.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электроспреем (при МС)
Et	этил
h	час(ы)
HATU	*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-гексафторофосфат
HOBt	1-гидрокси-1*H*-бензотриазол-гидрат
HPLC	ВЭЖХ (жидкостная хроматография высокого давления, высокопроизводительная жидкостная хроматография)

iPr	изопропил
konz.	концентр. (в растворе)
LC	ЖХ (жидкостная хроматография)
LC- MS	ЖХ-МС (жидкостная хроматография, сопряженная с масс-спектрометрией)
Lit.	литературный источник
m	мультиплет (при ЯМР)
Me	метил
мин	минута (минуты)
MS	МС (масс-спектрометрия)
NMR	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)
сек:	синглет (при ЯМР)
t:	триплет (при ЯМР)
tBu	*трет*-бутил
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
об/об	соотношенит объема к объему (раствора)
zus.	вместе

ЖХ-МС- и ВЭЖХ-методы.

Метод 1 (ЖХ-МС).

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 2 1.8 мкм 50 мм×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°С; поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Метод 2 (ЖХ-МС).

Инструмент МС: Thermo Scientific FT-MS; прибор UHPLC: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters AHSS T3 C18 1.8 мкм, 75 мм×2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01% муравьиная кислота, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 2.5 мин 10% В → 1.7 мин 95% В → 23.5 мин 95% В; температура: 50°С; поток: 0.90 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм/оптимальный контур интегрирования 210-300 нм.

Метод 3 (ЖХ-МС).

Инструмент МС: Waters Micromass QM; инструмент ВЭЖХ: Agilent 1100 серия; колонка: Agilent ZORBAX Extend-C18 3.5 мкм, 50 мм×3.0 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01 мл 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°С; поток: 1.75 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 4 (ЖХ-МС).

Инструмент МС: Waters Micromass Quattro Micro; инструмент ВЭЖХ: Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм, 50 мм×2.1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.01 мл 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°С; 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 2.2.1.8 мкм 50 мм×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°С; УФ-детектирование: 205-305 нм.

Метод 6 (препаративная ВЭЖХ).

Прибор: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм×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 7 (ЖХ-МС).

Инструмент МС: Waters SQD; прибор ВЭЖХ: Waters UPLC; колонка: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм×2.1 мм, 1.8 мкм; элюент А: вода + 0.025% муравьиная кислота, элюент В: ацетонитрил + 0.025%-ная муравьиная кислота; 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°С; поток: 0.60 мл/мин; УФ-детектирование: диодноматричный детектор (DAD) 210 нм.

Другие данные.

Последующие описания примеров соединения ^{1}H-ЯМР-сигналов ориентированы на внешние свойствах данных сигналов и, при необходимости, не полностью соответствуют строгой, физически правильной интерпретации. Как правило, данные химического сдвига относятся к центру данного сигнала; при широком мультиплете данные указывают, как правило, через интервал.

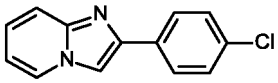
Точки плавления и интервал температур плавления, если не указано иного, не исправляют.

В случаях, в которых продукты реакции получают при вымешивании, размешивании 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.

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 и промежуточные соединения.

Пример 1А. 2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин

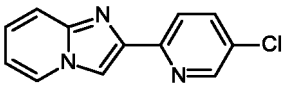


Раствор 20 г (85.65 ммоль) 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанона и 8.87 г (94.22 ммоль) пиридин-2-амина в 200 мл этанола смешали с 10.95 г (130 ммоль) гидрокарбоната натрия и размешивали в течение 5 ч при 80°С. Затем исходную смесь сначала охладили до комнатной температуры и затем до 0°С (ванна со льдом). Образовавшийся осадок отфильтровали и несколько раз промыли смесью этанол/вода (2:1). Затем твердое вещество высушили в течение ночи при температуре 40°С. Получили 19.8 г целевого соединения, которое стали использовать без дальнейшей очистки в последующих реакциях.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.87-6.94 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (d, 1H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.58 мин; m/z = 229/231 $(M+H)^+$.

Пример 2А. 2-(5-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин



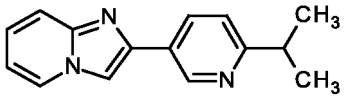
5 г (32.14 ммоль) 1-(5-хлорпиридин-2-ил)этанона, 6.96 г (73.92 ммоль) пиридин-2-амина и 9.79 г (38.56 ммоль) йода перемешивали в течение 2 ч при 120°С. После охлаждения до комнатной температуры добавили 15 мл воды, а также 1.93 г (48 ммоль) гидроксида натрия и затем еще раз перемешали реакционную смесь в течение 1 ч при 100°С. После этого охладили смесь до комнатной температуры, отфильтровали образовавшийся осадок и несколько раз промыли водой. Твердое вещество растворили в циклогексане/этиловом эфире уксусной кислоты (1:1), смешали с силикагелем, снова сгустили смесь до

сухого состояния и очистили остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Получили 4.32 г (18.81 ммоль, 59% теор. вых.) целевого соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.95 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.65 (d, 1H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.50 мин; m/z = 230/232 $(M+H)^+$.

Пример 3А. 2-(6-Изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин

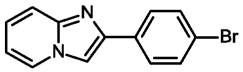
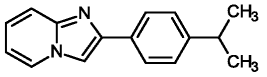


5 г (30.63 ммоль) 1-(6-изопропилпиридин-3-ил)этанона [регистрационный номер CAS 80394-97-4], 6.63 г (70.46 ммоль) пиридин-2-амина и 9.33 г (36.76 ммоль) йода размешивали в течение 2 ч при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры добавили 50 мл воды, а также 46 мл (46 ммоль) 1М натрового щелока и затем еще раз перемешали реакционную смесь в течение 1 ч при 100°C. Потом охладили смесь до комнатной температуры, причем отделилась маслянистая жидкость. Реакционную смесь распределили между водой и этиловым эфиром уксусной кислоты и отделили органическую фазу. Напоследок дважды промыли водой, высушили над сульфатом магния и затем сгустили. Образовавшееся масло очистили хроматографией с помощью нейтрального оксида алюминия (элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Затем образовавшееся вещество дважды очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP-Cartridge KP-NH-колонка; растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:2). Получили 1.62 г (6.83 ммоль, 22% теор. вых.) целевого соединения.

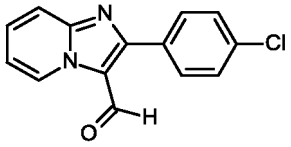
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.27 (d, 6H), 2.98-3.12 (m, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 0.86 мин; m/z = 238 $(M+H)^+$.

По аналогии с примером 1А получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
4А	2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин  из 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона и пиридин-2-амина	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 6.88-6.94 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.63 мин; m/z = 273/275 $(M+H)^+$.
5А	2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин  из 2-бром-1-(4-изопропилфенил)этанона и пиридин-2-амина	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.23 (d, 6H), 2.85-2.96 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.51 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.68 мин; m/z = 237 $(M+H)^+$.

Пример 6А. 2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегид

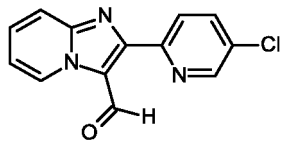


300 мл ДМФ охладили до 0°C. Затем медленно каплями добавили 44 мл (470.08 ммоль) оксихлорида фосфора. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение часа. Затем частями добавили 43 г (188.03 ммоль) 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридина. При этом реакционный раствор нагрелся до 35°C. После завершения добавления реакционную смесь нагрели до 80°C и перемешивали в течение 2 ч при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры раствор медленно вылили на 3 л ледяной воды. Откачали образовавшееся твердое вещество, несколько раз промыли водой и высушивали в течение ночи в высоковакуумном сушильном шкафу при температуре 40°C. Получили 39.6 г (154.27 ммоль, 82% теор. выхода) целевого соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.37 (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.90-7.99 (m, 3H), 9.58 (d, 1H), 10.02 (s, 1H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.97 мин; m/z = 257/259 $(M+H)^+$.

Пример 7A. 2-(5-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегид

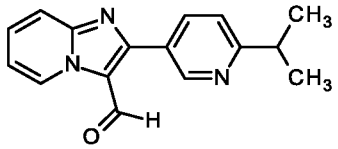


80 мл ДМФ охладили до 0°C. Затем медленно каплями добавили 4.4 мл (47.02 ммоль) оксихлорида фосфора. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение часа. Затем частями добавили 4.32 г (18.81 ммоль) 2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридина. После завершения добавления реакционную смесь нагрели до 80°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры раствор медленно вылили на ледяную воду. Добавили этиловый эфир уксусной кислоты, тщательно встряхнули и отделили органическую фазу. Остаток промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушили над сульфатом магния и сгустили до сухого состояния. Образовавшийся остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 2:1). Получили 4.46 г (17.31 ммоль, 92% теор. вых.) целевого соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.36 (td, 1H), 7.76 (ddd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.60 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.92 мин; m/z = 258/260 $(M+H)^+$.

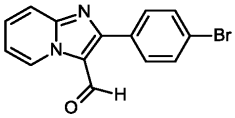
Пример 8A. 2-(6-Изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегид

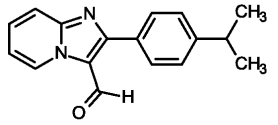


20 мл ДМФ охладили до 0°C. Затем медленно каплями добавили 1.6 мл (17.07 ммоль) оксихлорида фосфора. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение часа. Затем частями добавили 1.62 г (6.83 ммоль) 2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридина. После завершения добавления реакционную смесь нагрели до 80°C и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. После охлаждения до комнатной температуры раствор медленно вылили на ледяную воду. При медленном помешивании и добавлении 1M натрового щелока изменили значение pH раствора с pH 1 на pH 4. Затем раствор несколько раз экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты и высушили объединенные органические фазы над сульфатом магния и сгустили до сухого состояния. Образовавшийся остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP-Cartridge KP-NH-колонка; растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Таким образом изолировали две фракции целевого соединения. Фракция 1: 850 мг (чистая), фракция 2: 640 мг (еще неочищенная). Последнюю фракцию еще раз очистили при таких же хроматографических условиях, благодаря чему получили еще 350 мг чистого целевого соединения. Всего получили 1.20 г (4.52 ммоль, 66% теор. вых) целевого соединения.

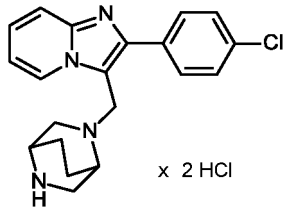
LC-MS (метод 2): R_t = 1.37 мин; m/z = 266 $(M+H)^+$.

По аналогии с примером 6A получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

Пример	**Название / структура / эдукт**	**Аналитические данные**
9A	2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегид  из 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридина	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7.35 (t, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.85-7.95 (m, 3H), 9.58 (d, 1H), 10.02 (s, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.76 мин; m/z = 301/303 $(M+H)^+$.

10A	2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегид  из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридина	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.27 (d, 6H), 2.93-3.05 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 9.58 (d, 1H), 10.03 (s, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 1.03 мин; m/z = 265 $(M+H)^+$.

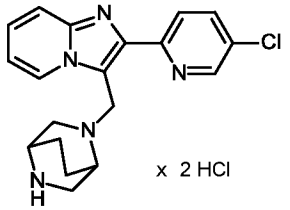
Пример 11A. 2-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 1)



2.64 г (5.83 ммоль) трет-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 1) при помешивании смешали с 14.6 мл 4М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся твердое вещество, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 3.55 г твердого соединения, которое стали использовать без дальнейшей очистки в последующих реакциях.

LC-MS (метод 5): R_t = 0.44 мин; m/z = 353/355 $(M+H)^+$.

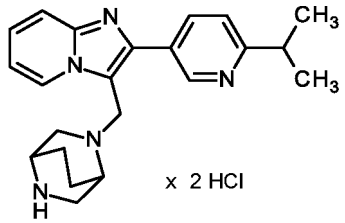
Пример 12A. 2-{[2-(5-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло [2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 1)



450 мг (0.99 ммоль) трет-бутил-5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 1) при помешивании смешали с 1.49 мл 4М раствора хлороводорода в диоксане, а также еще с 5 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся твердое вещество, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 464 мг твердого соединения, которое стали использовать без дальнейшей очистки в последующих реакциях.

LC-MS (метод 2): R_t = 0.70 мин; m/z = 354 $(M+H)^+$.

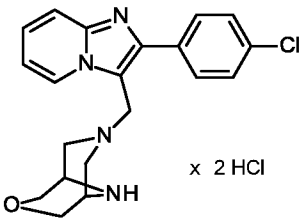
Пример 13A. 2-{[2-(6-Изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (рацемат)



820 мг (1.78 ммоль) трет-бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) при помешивании смешали с 4.44 мл 4М раствора хлороводорода в диоксане, а также еще с 10 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся твердое вещество, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 883 мг твердого соединения, которое стали использовать без дальнейшей очистки в последующих реакциях.

LC-MS (метод 1): R_t = 0.40 мин; m/z = 362 $(M+H)^+$.

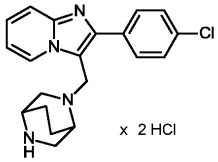
Пример 14A. 7-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло [3.3.1]нонан-дигидрохлорид

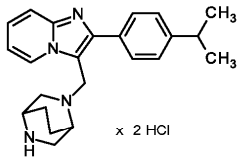
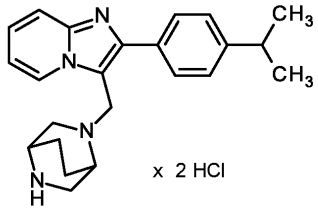
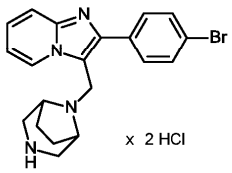


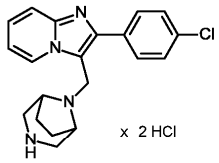
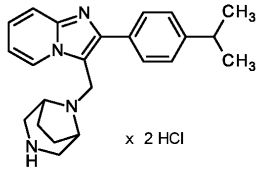
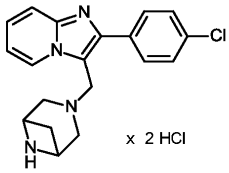
1.87 г (3.99 ммоль) трет-бутил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата при помешивании смешали с 10 мл 4М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся твердое вещество, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 1.99 г твердого соединения, которое стали использовать без дальнейшей очистки в последующих реакциях.

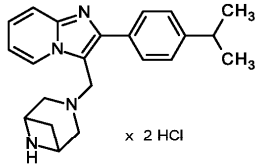
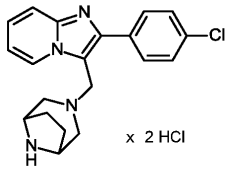
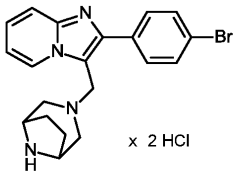
LC-MS (метод 4): R_t = 1.30 мин; m/z = 369/371 $(M+H)^+$.

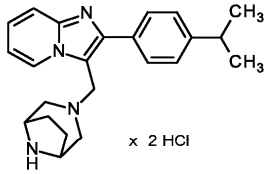
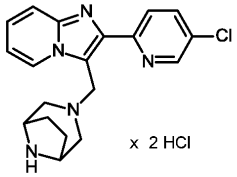
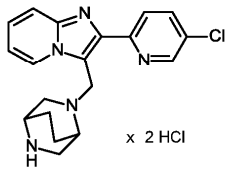
По аналогии с примерами 11A-14A получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

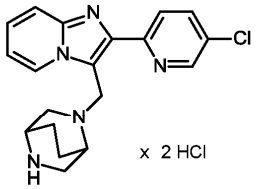
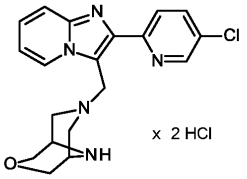
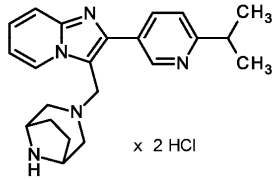
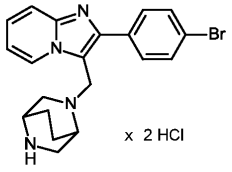
Пример	**Название / структура / эдукт**	**Аналитические данные**
15A	2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*энантиомер 2*)  из *трет*-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*энантиомер 2*)	LC-MS (Метод 5): R_t = 0.40 мин; m/z = 353/355 $(M+H)^+$.

16A	2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*энантиомер 1*)  из *трет*-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*энантиомер 1*)	LC-MS (Метод 1): R_t = 0.48 мин; m/z = 361 $(M+H)^+$.
17A	2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*энантиомер 2*)  из *трет*-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*энантиомер 2*)	LC-MS (Метод 1): R_t = 0.49 мин; m/z = 361 $(M+H)^+$.
18A	8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	LC-MS (Метод 1): R_t = 0.48 мин; m/z = 397/399 $(M+H)^+$.

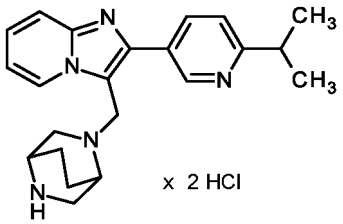
19A	8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	LC-MS (Метод 4): R_t = 1.24 мин; m/z = 353/355 $(M+H)^+$.
20A	8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	LC-MS (Метод 4): R_t = 1.41 мин; m/z = 361 $(M+H)^+$.
21A	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорид  из *трет*-Бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата	LC-MS (Метод 4): R_t = 1.22 мин; m/z = 339/341 $(M+H)^+$.

22A	3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата	LC-MS (Метод 4): R_t = 1.33 мин; m/z = 347 $(M+H)^+$.
23A	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата	LC-MS (Метод 4): R_t = 1.23 мин; m/z = 353/355 $(M+H)^+$.
24A	3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата	LC-MS (Метод 1): R_t = 0.46 мин; m/z = 397/399 $(M+H)^+$.

25A	3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата	LC-MS (Метод 4): R_t = 1.38 мин; m/z = 361 $(M+H)^+$.
26A	3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид  из *трет*-бутил-3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата	LC-MS (Метод 2): R_t = 0.74 мин; m/z = 354 $(M+H)^+$.
27A	2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*Рацемат*)  из *трет*-бутил-5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*Рацемат*)	LC-MS (Метод 4): R_t = 1.27 мин; m/z = 354/356 $(M+H)^+$.

28A	2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*энантиомер 2*)  x 2 HCl из *трет*-бутил-5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*энантиомер 2*)	LC-MS (Метод 2): R_t = 0.70 мин; m/z = 354 $(M+H)^+$.
29A	7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид  x 2 HCl из *трет*-бутил-7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата	LC-MS (Метод 2): R_t = 0.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 370 $[M+H]^+$.
30A	3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорид  x 2 HCl из *трет*-бутил-3-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата	LC-MS (Метод 2): R_t = 0.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 362 $[M+H]^+$.
31A	2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорид (*Рацемат*)  x 2 HCl из *трет*-бутил-5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*Рацемат*)	LC-MS (Метод 5): R_t = 0.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 397 $[M+H]^+$.

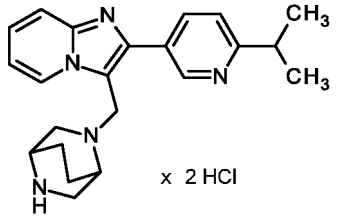
Пример 32A. 2-{[2-(6-Изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 1)



1090 мг (2.36 ммоль) трет-бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 1) при помешивании смешали с 8.86 мл 4М раствора хлороводорода в диоксане, а также еще с 10 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся твердое вещество, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 1195 мг твердого соединения, которое стали использовать без дальнейшей очистки в последующих реакциях.

LC-MS (метод 2): R_t = 0.61 мин; m/z = 362 $(M+H)^+$.

Пример 33A. 2-{[2-(6-Изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 2)

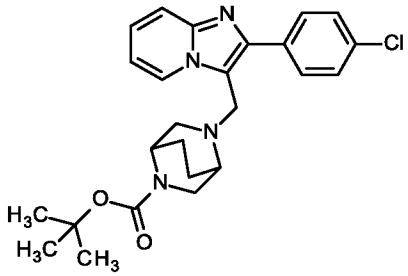


1010 мг (2.19 ммоль) трет-бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 2) при помешивании смешали с 8.86 мл 4М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся твердое вещество, несколько раз промыли диэтиловым эфиром и высушили в высоком вакууме при 40°C. Получили 1050 мг твердого соединения, которое стали использовать без дальнейшей очистки в последующих реакциях.

LC-MS (метод 2): R_t = 0.63 мин; m/z = 362 $(M+H)^+$.

Примеры выполнения.

Пример 1. трет-Бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (рацемат)

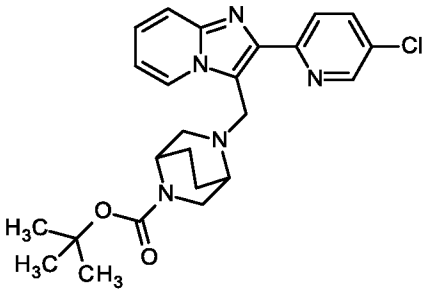


В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 5 г (19.48 ммоль) 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида в 100 мл ТГФ и смешали с 8.27 г (38.96 ммоль) трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) и 2.23 мл (38.96 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 6.19 г (29.22 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и перемешивали реакционный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно по каплям добавили воду (внимание: возможно образование газов) и затем смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты. Образовавшуюся органическую фазу отделили и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме в ротационном выпарном аппарате до получения сухого вещества. Образовавшийся остаток поместили на силикагель и очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Получили 6.58 г (13.70 ммоль, 70% теор. вых.) целевого соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.36 (2 s, 9H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 3H), 3.13 (br. t, 1H), 3.50 (br. t, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.16-4.27 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.57 (d, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.50 мин; m/z = 453/455 $(M+H)^+$.

Пример 2. трет-Бутил-5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (рацемат)

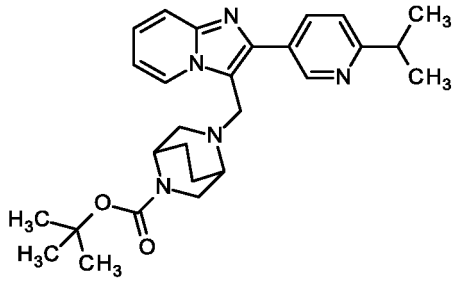


В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 1.1 г (4.27 ммоль) 2-5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида в 35 мл ТГФ и смешали с 1.36 г (6.40 ммоль) трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) и 0.49 мл (8.54 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 1.36 г (6.40 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и перемешивали реакционный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно по каплям добавили воду (внимание: возможно образование газов) и затем смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты. Образовавшуюся 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 сгустили в вакууме в ротационном выпарном аппарате до получения сухого вещества. Образовавшийся остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP-Cartridge KP-NH-колонка; растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Получили 1.57 г (3.46 ммоль, 81% теор. вых.) целевого соединения.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.39 (2 s, 9H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.70 (br. t, 2H), 1.85-2.01 (m, 1H), 2.70 (br. s, 0.5H), 2.78 (br. s, 0.5H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.14 (br. d, 1H), 3.63 (br. dd, 1H), 3.81 (br. s, 0.5H), 3.87 (br. s, 0.5H), 4.55-4.71 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.01 (br. d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.27 мин; m/z = 454/456 $(M+H)^+$.

Пример 3. трет-Бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (рацемат)

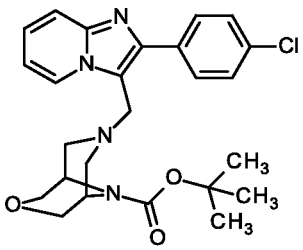


В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 670 мг (2.53 ммоль) 2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида в 15 мл ТГФ и смешали с 643 мг (3.03 ммоль) трет-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) и 0.29 мл (5.05 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 803 мг (3.79 ммоль) риацетоксиборгидрида натрия и перемешивали реакционный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно по каплям добавили воду (внимание: возможно образование газов) и затем смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты. Образовавшуюся органическую фазу отделили и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме в ротационном выпарном аппарате до получения сухого вещества. Остаток поместили в дихлорметан и отфильтровали. Образовавшийся фильтрат снова сгустили до сухого состояния. Образовавшийся таким образом остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP-Cartridge KP-NH-колонка; растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Получили 720 мг (1.56 ммоль, 62% теор. вых.) целевого соединения.

^{1}H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.28 (d, 6H), 1.36 (2 s, 9H), 1.43-1.55 (m, 1H), 1.57-1.75 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 3H), 3.01-3.19 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.13 (dt, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.41 мин; m/z = 462 $(M+H)^+$.

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



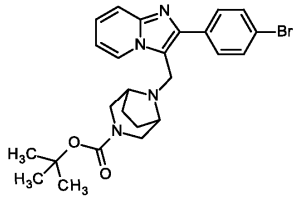
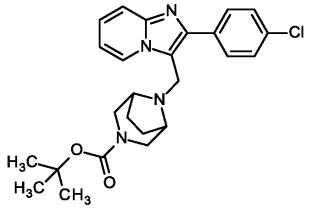
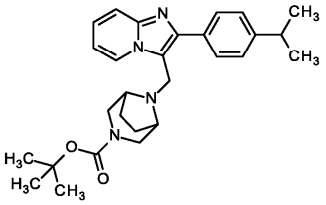
В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 1.406 г (5.48 ммоль) 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида в 25 мл ТГФ и смешали с 1.5 г (6.57 ммоль) трет-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата и 0.63 мл (10.95 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 1.74 г (8.21 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и перемешивали реакционный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Затем медленно и осторожно по каплям добавили воду (внимание: возможно образование газов) и затем смешали с этиловым эфиром уксусной кислоты. Образовавшуюся органическую фазу отделили и водную фазу дважды экстрагировали этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили в вакууме в ротационном выпарном аппарате до получения сухого вещества. Образовавшийся остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP-Cartridge KP-NH-колонка; растворитель: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1).

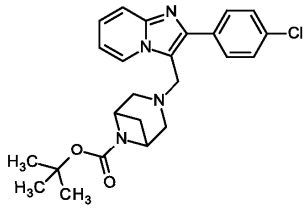
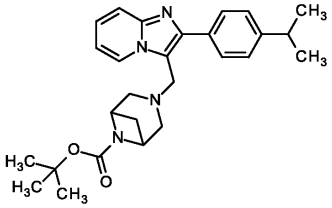
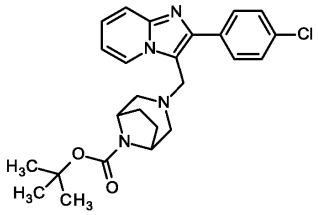
Получили 1.87 г (3.99 ммоль, 73% теор. вых.) целевого соединения.

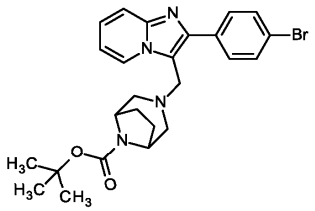
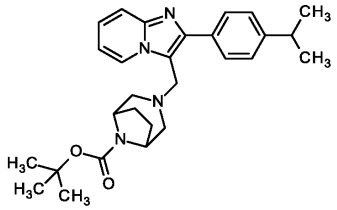
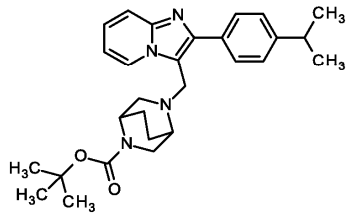
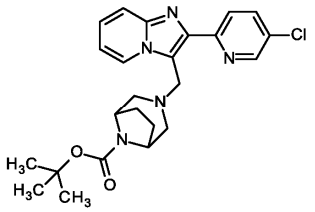
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.35-1.46 (m, 9H), 2.43 (br. d, 2H), 2.85 (br. d, 2H), 3.57 (br. d, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 6.93 (td, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.81 (d, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.52 мин; m/z = 469/471 $(M+H)^+$.

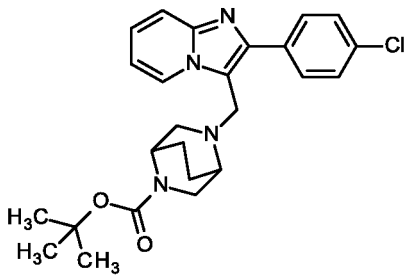
По аналогии с примерами 1-4 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
5	*трет*-бутил-8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат  из 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-3-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.36 (s, 9H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.44-3.61 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.98 (td, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.64 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.64 мин; m/z = 497/499 $(M+H)^+$.
6	*трет*-бутил-8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат  из 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-3-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.35 (s, 9H), 1.46 (q, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.63-2.76 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.00-3.14 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.98 (td, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.64 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.84 мин; m/z = 453/455 $(M+H)^+$.
7	*трет*-бутил-8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат  из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-3-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.24 (d, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.46 (q, 2H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.43-3.62 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 8.64 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.63 мин; m/z = 461 $(M+H)^+$.

8	*трет*-Бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло-[3.1.1]гептан-6-карбоксилат  из 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,6-диазабицикло-[3.1.1]гептан-6-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.27 (s, 9H), 1.62 (d, 1H), 2.20 (q, 1H), 2.57-3.04 (m, 4H), 3.83-3.98 (m, 2H), 4.09-4.26 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.47 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.87 мин; m/z = 439/441 $(M+H)^+$.
9	*трет*-Бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат  из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,6-диазабицикло-[3.1.1]гептан-6-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.25 (d, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.65 (d, 1H), 2.20 (q, 1H), 2.56-3.02 (m, 5H), 3.81-4.03 (m, 2H), 4.05-4.24 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.24-7.35 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.44 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.88 мин; m/z = 447 $(M+H)^+$.
10	*трет*-Бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  из 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-8-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.39 (s, 9H), 1.64 (br. s, 4H), 2.27 (br. d, 2H), 2.48-2.58 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.97 (br. s, 2H), 4.03 (br. s, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.58 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.81 мин; m/z = 453/455 $(M+H)^+$.

11	*трет*-Бутил-3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  из 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-8-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.39 (s, 9H), 1.64 (br. s, 4H), 2.27 (br. d, 2H), 2.46-2.58 (m, 2H, скрыт сигналом DMSO), 3.97 (s, 2H), 4.03 (br. s, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.58 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.86 мин; m/z = 497/499 $(M+H)^+$.
12	*трет*-Бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-8-карбоксилата	^{1}H-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), 2.46-2.59 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.03 (br. s, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.55 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.74 мин; m/z = 461 $(M+H)^+$.
13	*трет*-Бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (*Рацемат*)  из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-2,5-диазабицикло-[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*Рацемат*)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.25 (d, 6H), 1.36 (2 s, 9H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.77-1.93 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 3H), 2.87-3.01 (m, 1H), 3.13 (br. t, 1H), 3.52 (br. d, 1H), 3.82 (br. d, 1H), 4.21 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.55 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.60 мин; m/z = 461 $(M+H)^+$.
14	*трет*-Бутил-3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  из 2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-Бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.38 (s, 9H), 1.62 (br. s, 4H), 2.25 (br. d, 2H), 2.45-2.59 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.98 (br. s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.01 (td, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.65 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; m/z = 454/456 $(M+H)^+$.

Примеры 15 и 16. трет-Бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомеры 1 и 2)



5.86 г (12.94 ммоль) рацемических трет-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилатов (пример 1) с помощью препаративной ВЖЭХ хиральной фазы разделили на энантиомеры [колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: изогексан/этанол 80:20; поток: 15 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм; температура: 30°C].

Пример 15 (энантиомер 1): выход: 2640 мг;

R_t = 9.85 мин; химическая чистота >99%; >99% ее

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/этанол 80:20; поток: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детектирование: 220 нм];

LC-MS (метод 2): R_t = 1.52 мин; m/z = 453/455 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.36 (2 s, 9H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 3H), 3.13 (br. t, 1H), 3.50 (br. t, 1H), 3.80 (br. d, 1H), 4.16-4.27 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.57 (d, 1H).

Пример 16 (энантиомер 2): выход: 2430 мг;

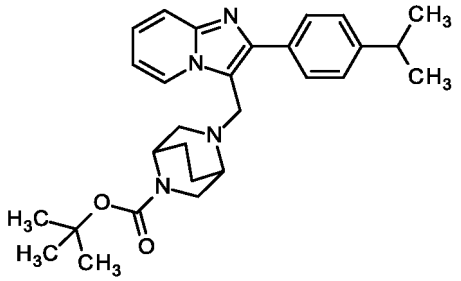
R_t = 10.62 мин; химическая чистота >99%; >99% ее

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/этанол 80:20; поток: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 453/455 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.36 (2 s, 9H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 1H), 2.61-2.79 (m, 3H), 3.13 (br. t, 1H), 3.50 (br. t, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.16-4.26 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 8.57 (d, 1H).

Примеры 17 и 18. трет-Бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомеры 1 и 2)



3.91 г (14.79 ммоль) рацематного трет-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (пример 13) разделили с помощью препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) хиральной фазы на энантиомеры [колонка: Daicel Chiralpak ID-H, 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: диоксид углерода/этанол 67:33 (об/об); поток: 175 мл/мин; давление: 135 бар; УФ-детектирование: 210 нм; температура: 38°C].

Пример 17 (энантиомер 1): выход: 1889 мг;

R_t = 3.39 мин; химическая чистота >99%; >99% ее

[колонка: Daicel Chiralpak IAD-H, 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: диоксид углерода/метанол 55:95 → 50:50 (об/об); поток: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 1): R_t = 0.88 мин; m/z = 461 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.25 (d, 6H), 1.36 (2 s, 9H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.77-1.93 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 3H), 2.87-3.01 (m, 1H), 3.13 (br. t, 1H), 3.52 (br. d, 1H), 3.82 (br. d, 1H), 4.21 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.55 (d, 1H).

Пример 18 (энантиомер 2): выход: 1860 мг;

Rt = 33.72 мин; химическая чистота >99%; >99% ее

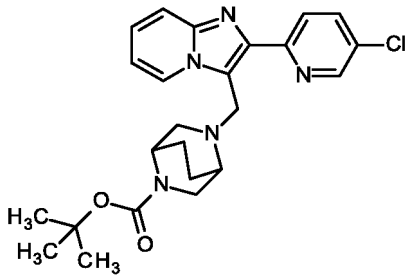
[колонка: Daicel Chiralpak IAD-H, 3 мкм, 50 мм×4.6 мм; элюент: диоксид углерода/метанол 55:95 → 50:50 (об/об); поток: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C; УФ-детектирование: 220 нм].

LC-MS (метод 1): R_t = 0.87 мин; m/z = 461 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.25 (d, 6H), 1.36 (2 s, 9H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.58-1.75 (m, 2H),

1.79-1.92 (m, 1H), 2.64-2.83 (m, 3H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.13 (br. t, 1H), 3.52 (br. d, 1H), 3.82 (br. d, 1H), 4.21 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.55 (d, 1H).

Примеры 19 и 20. трет-Бутил-5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомеры 1 и 2)



950 мг (2.09 ммоль) рацематного трет-бутил-5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (пример 2) разделили с помощью препаративной ВЭЖХ хиральной фазы на энантиомеры [колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: изогексан/изопропанон 50:50 + 0.2% диэтиламин; поток: 15 мл/ мин; УФ-детектирование: 220 нм; температура: 40°C].

Пример 19 (энантиомер 1): выход: 450 мг;

R_t = 6.48 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: н-гептан/изопропанол 70:30 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.39 (2 s, 9H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.70 (br. t, 2H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.70 (br. s, 0.5H), 2.78 (br. s, 0.5H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.14 (br. d, 1H), 3.63 (br. dd, 1H), 3.81 (br. s, 0.5H), 3.87 (br. s, 0.5H), 4.55-4.72 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.01 (dt, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.71 мин; m/z = 454/456 $(M+H)^+$.

Пример 20 (энантиомер 2): выход: 448 мг;

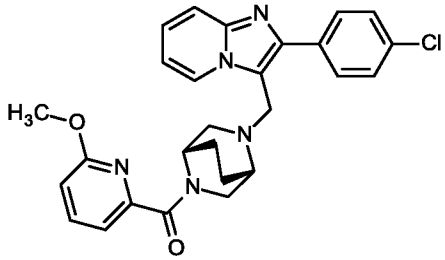
R_t = 7.70 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: н-гептан/изопропанол 70:30 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.39 (2 s, 9H), 1.44-1.58 (m, 1H), 1.70 (br. t, 2H), 1.85-2.01 (m, 1H), 2.70 (br. s, 0.5H), 2.78 (br. s, 0.5H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.14 (br. d, 1H), 3.63 (br. dd, 1H), 3.81 (br. s, 0.5H), 3.87 (br. s, 0.5H), 4.55-4.71 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.71 мин; m/z = 454/456 $(M+H)^+$.

Пример 21. (-)-[(1S,4S)-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)



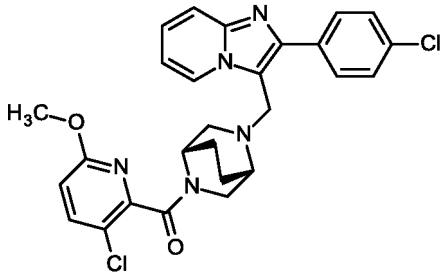
59 мг (0.39 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 2 мл ДМФ, смешали с 201 мг (0.53 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 150 мг (0.35 ммоль) 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 307 мкл (1.76 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 100 мг (0.2 ммоль, 58% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1): R_t = 0.73 мин; m/z = 488/490 $(M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20}$ = -40.83° (c = 0.320, метанол).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47-1.99 (m, 4H), 2.64 (br. s, 0.25H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.38 (dd, 0.75H), 3.47 (dd, 0.25H), 3.70-3.78 (m, 3H), 3.80 (s, 0.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.84-7.02 (m, 2H), 7.17 (d, 0.75H), 7.25-7.36 (m, 1.25H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.75-7.91 (m, 3H), 8.54-8.64 (m, 1H).

Абсолютную конфигурацию соединения определили с помощью колебательной спектроскопии кругового дихроизма (VCD) [ср. Kuppens, T., Bultinck, P., Langenaeker, W., "Determination of absolute configuration via vibrational circular dichroism", Drug Discovery Today: Technologies 1 (3), 269-275 (2004); Stephens, P. J, "Vibrational circular dichroism spectroscopy: A new tool for the stereochemical characterization of chiral molecules", Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery, 699-725 (2004)].

Пример 22. (-)-(3-Хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[(1S,4S)-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил]метанон (энантиомер 1)

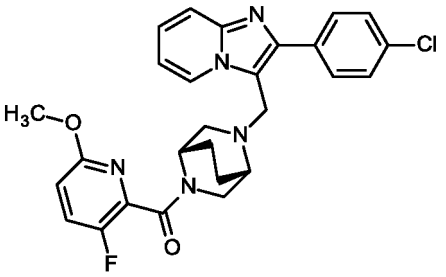


363 мг (1.94 ммоль) 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 10 мл ДМФ, смешали с 1005 мг (2.64 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 750 мг (1.76 ммоль) 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло [2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 1.53 мл (8.8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор вылили на ледяную воду, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, несколько раз промыли водой и затем высушили в высоком вакууме при температуре 40°C. Водную фазу несколько раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили до сухого состояния. Предварительно очистили остаток с образовавшимся твердым веществом, затем провели последующую очистку с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP-Cartridge KP-NH-колонка; элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Таким образом получили 685 мг (1.24 ммоль, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Одну часть (100 мг) еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 6) и определили специфическое оптическое вращение этого образца.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.38 мин; m/z = 522/523/524 $(M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20}$ = -62.64° (c = 0.455, метанол).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.51-1.99 (m, 4H), 2.61 (br. d, 0.7H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.81 (br. s, 0.6H), 2.93-3.00 (m, 1H), 3.20 (br. s, 0.7H), 3.37 (br. d, 0.3H), 3.42 (br. d, 0.7H), 3.71-3.85 (m, 3.7H), 4.16-4.42 (m, 2.3H), 6.85-7.02 (m, 2H), 7.31 (br. t, 1H), 7.46-7.64 (m, 3H), 7.77-7.99 (m, 3H), 8.53-8.65 (m, 1H).

Пример 23. (-)-[(1S,4S)-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло [2.2.2]окт-2-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)



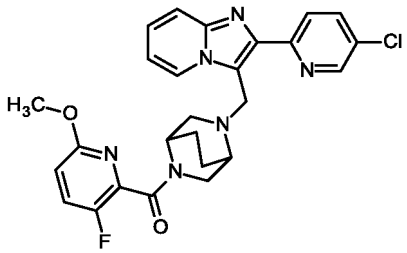
332 мг (1.94 ммоль) 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 10 мл ДМФ, смешали с 1005 мг (2.64 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 750 мг (1.76 ммоль) 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло [2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 1.53 мл (8.8 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор вылили на ледяную воду, откачали твердое вещество, выпавшее в осадок, несколько раз промыли водой и затем высушили в высоком вакууме при температуре 40°C. Водную фазу несколько раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над сульфатом магния, отфильтровали и сгустили до сухого состояния. Предварительно очистили остаток с образовавшимся твердым веществом, затем провели последующую очистку с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP-Cartridge KP-NH-колонка; элюент: циклогексан/этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Таким образом получили 581 мг (1.15 ммоль, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения. Одну часть (100 мг) еще раз очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 6) и определили специфическое оптиче-

ское вращение этого образца.

LC-MS (метод 1): R_t = 0.74 мин; m/z = 505/506 $(M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20}$ = -47.17° (c = 0.460, метанол).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.51-2.10 (m, 4H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.42 (br. d, 1H), 3.48 (br. s, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.22-4.41 (m, 2H), 6.89-7.04 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 8.54-8.63 (m, 1H).

Пример 24. (5-{[2-(5-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)



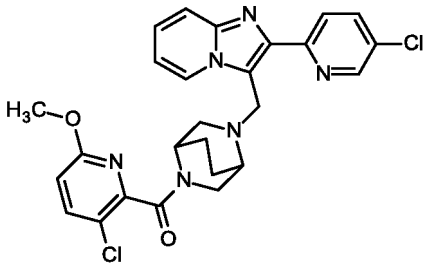
41 мг (0.24 ммоль) 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 123 мг (0.32 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.22 ммоль) 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 188 мкл (1.08 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 79 мг (0.16 ммоль, 72% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.13 мин; m/z = 507/509 $(M+H)^+$.

$[\alpha]_D^{20}$ = -77.15° (c = 0.270, метанол).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.52-2.09 (m, 4H), 2.76 (br. s, 0.3H), 2.83-3.08 (m, 2.7H), 3.15 (br. d, 0.3H), 3.42 (br. d, 0.7H), 3.50 (br. s, 0.7H), 3.73-3.89 (m, 4H), 4.42 (br. s, 0.3H), 4.58-4.75 (m, 2H), 6.93 (dd, 0.7H), 6.96-7.05 (m, 1.3H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.76 (t, 0.7H), 7.84 (t, 0.3H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.17-8.26 (m, 1H), 8.44-8.53 (m, 1.3H), 8.66 (d, 0.7H).

Пример 25. (3-Хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)

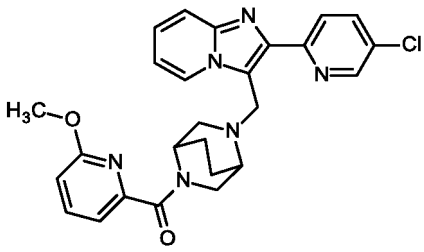


45 мг (0.24 ммоль) 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 123 мг (0.32 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.22 ммоль) 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 188 мкл (1.08 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 84 мг (0.16 ммоль, 74% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.21 мин; m/z = 523/524/525 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.51-2.08 (m, 4H), 2.74 (br. s, 0.3H), 2.83 (br. d, 0.7H), 2.90-3.08 (m, 2.3H), 3.24 (br. s, 0.7H), 3.44 (br. d, 0.7H) 3.66 (br. d, 0.3H), 3.76 (s, 2.3H), 3.82-3.90 (m, 1.4H), 4.43 (br. s, 0.3H), 4.62-4.74 (m, 2H), 6.90 (d, 0.7H), 6.94-7.06 (m, 1.3H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 7.85 (d, 0.7H), 7.95 (d, 0.3H), 7.97-8.05 (m, 1H), 8.16-8.27 (m, 1H), 8.44 (d, 0.3H), 8.46-8.53 (m, 1H), 8.65 (d, 0.7H).

Пример 26. (-)-(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)



Смесь 1. 40 мг (0.26 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.7 мл ДМФ, смешали с 137 мг (0.36 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 111 мг (0.24 ммоль) 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 210 мкл (1.20 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Из-за потерь в колонке во время очистки получили только 16 мг (0.03 ммоль, 14% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

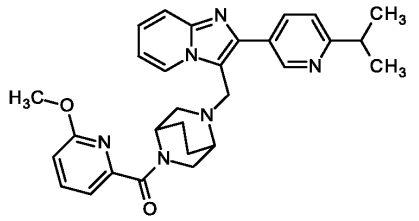
LC-MS (метод 2): R_t = 1.12 мин; m/z = 489/491 $(M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20}$ = -74.46° (c = 0.295, метанол).

Смесь 2: 36 мг (0.24 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 123 мг (0.32 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.22 ммоль) 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 188 мкл (1.08 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 87 мг (0.18 ммоль, 82% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.14 мин; m/z = 489/491 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.50-2.07 (m, 4H), 2.68-2.73 (m, 0.3H), 2.85-2.94 (m, 1.4H), 2.99-3.09 (m, 1.3H), 3.37 (dd, 0.7H), 3.49 (dd, 0.3H), 3.77 (s, 2.3H), 3.81-3.89 (m, 1.4H), 4.01 (br. s, 0.7H), 4.08 (br. d, 0.3H), 4.42 (br. s, 0.3H), 4.57-4.76 (m, 2H), 6.89 (d, 0.7H), 6.94 (d, 0.3H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.21 (d, 0.7H), 7.30-7.39 (m, 1.3H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.43 (d, 0.3H), 8.47-8.53 (m, 1H), 8.63 (d, 0.7H).

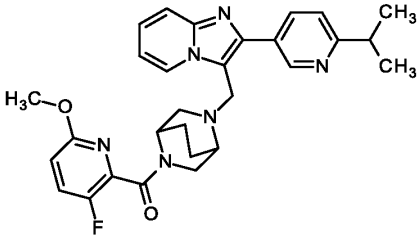
Пример 27. (5-{[2-(6-Изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (рацемат)



79 мг (0.51 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 2.5 мл ДМФ, смешали с 266 мг (0.70 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 220 мг (0.47 ммоль) 2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (рацемат), а также 410 мкл (2.34 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 150 мг (0.30 ммоль, 65% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.18 мин; m/z = 497 $(M+H)^+$.

Пример 28. (3-Фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (рацемат)

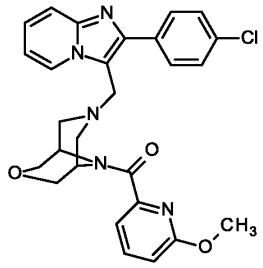


88 мг (0.51 ммоль) -фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 2.5 мл ДМФ, сме-

шали с 266 мг (0.70 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 220 мг (0.47 ммоль) 2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (рацемат), а также 410 мкл (2.34 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 147 мг (0.29 ммоль, 61% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.19 мин; m/z = 515 $(M+H)^+$.

Пример 29. (7-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон

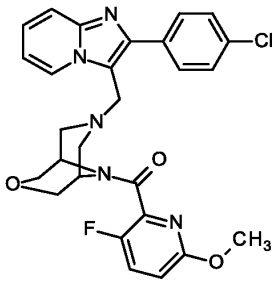


35 мг (0.23 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 119 мг (0.31 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида, а также 150 мкл (0.84 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 71 мг (0.14 ммоль, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 1): R_t = 0.72 мин; m/z = 504/506 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.56-2.69 (m, 2H), 2.90 (br. d, 1H), 3.04 (br. d, 1H), 3.66-3.78 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.21 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.83 (d, 1H).

Пример 30. (7-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон

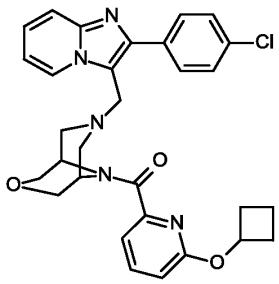


39 мг (0.243 ммоль) 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 119 мг (0.31 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида, а также 146 мкл (0.84 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ на компоненты [оборудование: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм, 100 мм×30 мм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; профиль градиента: 0-2 мин 10% B, 2-2.2 мин на 30% B, 2.2-7 мин на 70% B, 7-7.5 мин на 92% B, 7.5-9 мин 92% B; поток: 65 мл/мин; кроме того, постоянно 5 мл/мин 2% аммиака в воде; комнатная температура; УФ-детектирование: 200-400 нм]. Таким образом получили 77 мг (0.15 ммоль, 71% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.33 мин; m/z = 522/524 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.47-2.62 (m, 2H, частично перекрыт сигналом ДМСО), 2.88 (br. d, 1H), 3.04 (br. d, 1H), 3.59-3.76 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.30 (ddd, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.82 (d, 1H).

Пример 31. (7-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(циклобутилокси)пиридин-2-ил]метанон

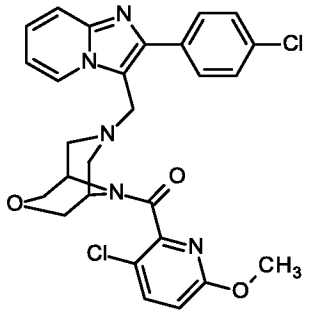


44 мг (0.23 ммоль) 6-(циклобутилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 119 мг (0.31 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида, а также 146 мкл (0.84 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ на компоненты [оборудование: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм, 100 мм×30 мм; элюент A: вода, элюент B: ацетонитрил; профиль градиента: 0-2 мин 10% B, 2-2.2 мин на 30% B, 2.2-7 мин на 70% B, 7-7.5 мин на 92% B, 7.5-9 мин 92% B; поток: 65 мл/мин; кроме того, постоянно 5 мл/мин 2% аммиака в воде; комнатная температура; УФ-детектирование: 200-400 нм]. Таким образом получили 79 мг (0.14 ммоль, 69% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.60 мин; m/z = 544/546 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.45-1.61 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.93-2.10 (m, 2H), 2.23-2.38 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.87 (br. d, 1H), 3.07 (br. d, 1H), 3.63-3.77 (m, 3H), 3.87-4.01 (m, 3H), 4.14 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 4.98-5.09 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.84 (d, 1H).

Пример 32. (3-Хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1] нон-9-ил)метанон

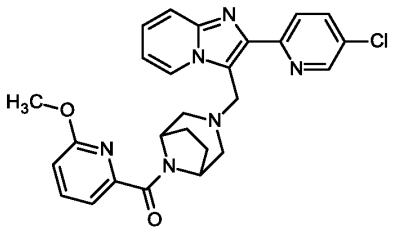


43 мг (0.23 ммоль) 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.4 мл ДМФ, смешали с 119 мг (0.31 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида, а также 182 мкл (1.05 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 86 мг (0.16 ммоль, 76% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.39 мин; m/z = 538/539/540 $(M+H)^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.46-2.60 (m, 2H, частично перекрыт сигналом ДМСО), 2.86 (br. d, 1H), 3.04 (br. d, 1H), 3.34 (br. s, 1H), 3.59-3.76 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.46 (br. s, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.81 (d, 1H).

Пример 33. (3-{[2-(5-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон

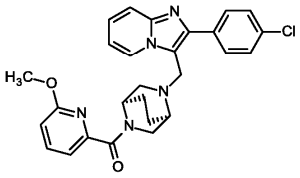
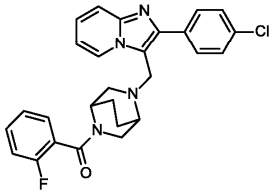
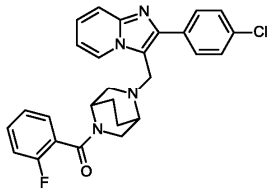


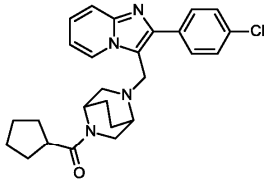
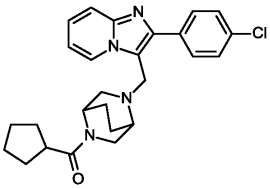
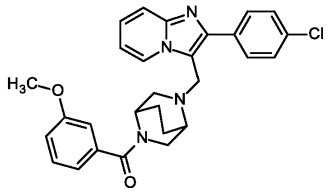
39 мг (0.26 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 134 мг (0.35 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.23 ммоль) 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида, а также 200 мкл (1.17 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 93 мг (0.19 ммоль, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

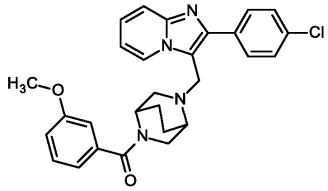
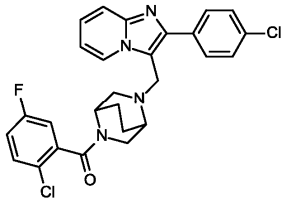
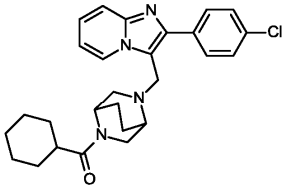
LC-MS (метод 2): R_t = 1.31 мин; m/z = 489/491 $(M+H)^+$.

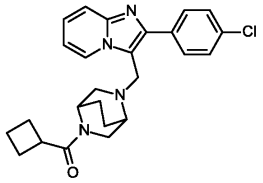
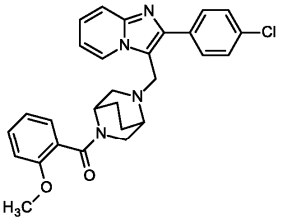
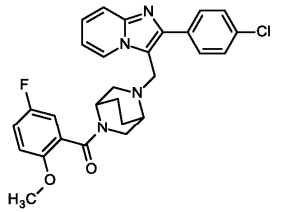
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.62-1.80 (m, 4H), 2.40 (br. d, 1H), 2.46-2.69 (m, 2H, частично перекрыт сигналом ДМСО), 2.76 (br. d, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.44-4.64 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 7.02 (td, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

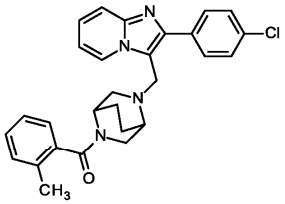
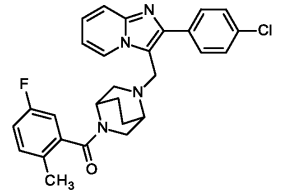
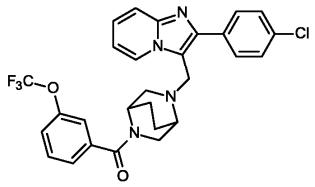
По аналогии с примерами 21 и 33 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

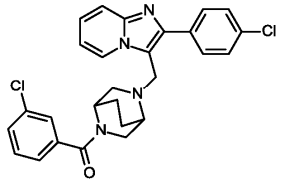
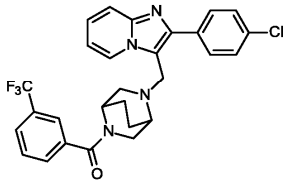
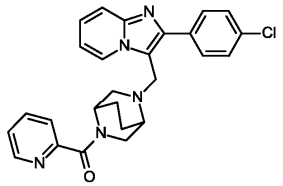
Пример	**Название / структура / эдукт**	**Аналитические данные**
34	(+)-[(1*R*,4*R*)-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло-[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 6-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ [ppm] = 1.48-2.00 (m, 4H), 2.64 (br. s, 0.25H), 2.71 (dd, 0.75H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.38 (dd, 0.75H), 3.47 (dd, 0.25H), 3.70-3.78 (m, 3H), 3.80 (s, 0.75H), 3.92 (br. d, 0.25H), 3.98 (br. s, 0.75H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-7.02 (m, 2H), 7.17 (d, 0.75H), 7.25-7.35 (m, 1.25H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.75-7.92 (m, 3H), 8.55-8.63 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +46.13° (c = 0.250, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.73 мин; m/z = 488/490 $(M+H)^+$. Абсолютная конфигурация была настроена с помощью спектроскопии колебательного кругового дихроизма (ср. Пример 21)
35	(-)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (*энантиомер 1*)  aus 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 2-фтор-бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ [ppm] = 1.48-1.97 (m, 4H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.74-2.88 (m, 1.25H), 2.90 (br. s, 0.75H), 3.01 (d, 0.25H), 3.27-3.36 (m, 0.75H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.42 (br. d, 1H), 3.76 (br. d, 0.75H), 4.17-4.32 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 4H), 7.42-7.63 (m, 4H), 7.84 (d, 0.5H), 7.88 (d, 1.5H), 8.54-8.63 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -29.87° (c = 0.250, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 475/477 $(M+H)^+$.
36	(+)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 2-фтор-бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ [ppm] = 1.48-1.97 (m, 4H), 2.62-2.71 (m, 1H), 2.74-2.88 (m, 1.25H), 2.90 (br. s, 0.75H), 3.01 (d, 0.25H), 3.27-3.36 (m, 0.75H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.42 (br. d, 1H), 3.76 (br. d, 0.75H), 4.17-4.32 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 4H), 7.41-7.63 (m, 4H), 7.83 (d, 0.5H), 7.88 (d, 1.5H), 8.54-8.63 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +19.64° (c = 0.275, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.74 мин; m/z = 475/477 $(M+H)^+$.

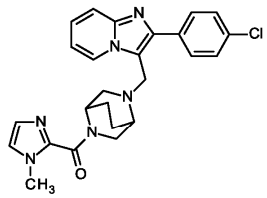
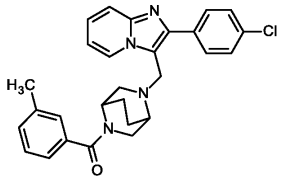
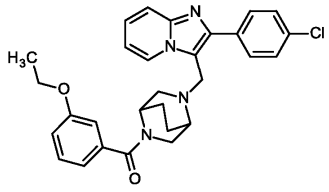
37	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(циклопентил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и циклопентан-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.39-1.79 (m, 11H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 4H), 3.18 (dd, 0.5H), 3.36 (br. d, 0.5H), 3.54 (br. d, 0.5H), 3.73 (br. d, 0.5H), 3.93 (br. s, 0.5H), 4.15-4.29 (m, 2.5H), 6.97 (t, 1H), 7.25-7.36 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.54-8.62 (m, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.74 мин; m/z = 449/451 $(M+H)^+$.
38	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(циклопентил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.38-1.78 (m, 11H), 1.80-1.95 (m, 1H), 2.64-2.86 (m, 4H), 3.18 (dd, 0.5H), 3.36 (br. d, 0.5H), 3.54 (br. d, 0.5H), 3.73 (br. d, 0.5H), 3.93 (br. s, 0.5H), 4.16-4.30 (m, 2.5H), 6.97 (t, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.53-8.62 (m, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 449/451 $(M+H)^+$.
39	(-)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 3-метокси-бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.67 (m, 1.75H), 1.69-1.98 (m, 2.25H), 2.68 (br. d, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.88 (br. s, 0.75H), 2.92 (br. d, 0.25H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.62 (br. d, 0.25H), 3.67-3.82 (m, 3.75H), 4.19-4.32 (m, 2.25H), 6.80-6.87 (m, 1.5H), 6.91-7.06 (m, 2.5H), 7.26-7.40 (m, 2H), 7.46-7.64 (m, 3H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -36.15° (c = 0.260, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 487/489 $(M+H)^+$.

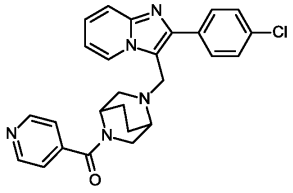
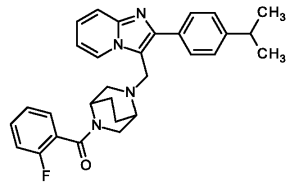
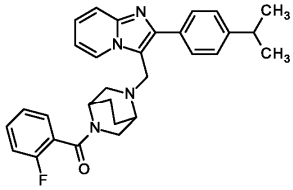
40	(+)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 3-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.67 (m, 1.75H), 1.70-1.97 (m, 2.25H), 2.68 (br. d, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.88 (br. s, 0.75H), 2.92 (br. d, 0.25H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.53 (br. s, 0.75H), 3.62 (br. d, 0.25H), 3.68-3.82 (m, 3.75H), 4.20-4.32 (m, 2.25H), 6.80-6.87 (m, 1.5H), 6.92-7.06 (m, 2.5H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.47-7.63 (m, 3H), 7.84-7.92 (m, 2H), 8.56-8.64 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +43.73° (c = 0.250, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 487/489 $(M+H)^+$.
41	(2-хлор-5-фторфенил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 2-хлор-5-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.56-3.01 (m, 3.6H), 3.14 (br. s, 0.4H), 3.23 (br. s, 0.4H), 3.41 (br. t, 0.6H), 3.77 (br. t, 0.6H), 4.17-4.33 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.4H), 6.92-7.03 (m, 1H), 7.14-7.38 (m, 3H), 7.46-7.64 (m, 4H), 7.77-7.93 (m, 2H), 8.53-8.64 (m, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.79 мин; m/z = 509/511 $(M+H)^+$.
42	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(циклогексил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и циклогексанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.04-1.38 (m, 5H), 1.42-1.78 (m, 8H), 1.79-1.94 (m, 1H), 2.23-2.45 (m, 1H), 2.61-2.84 (m, 3H), 3.16 (dd, 0.6H), 3.27-3.39 (m, 0.4H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.51 (d, 0.6H), 3.72 (d, 0.4H), 3.89 (br. s, 0.6H), 4.15-4.29 (m, 2.4H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.57 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.77 мин; m/z = 463/465 $(M+H)^+$.

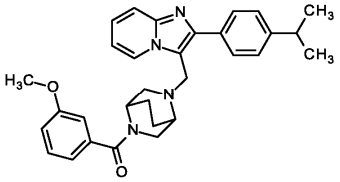
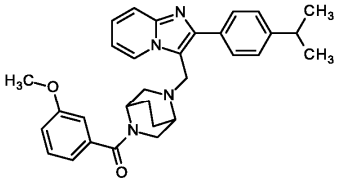
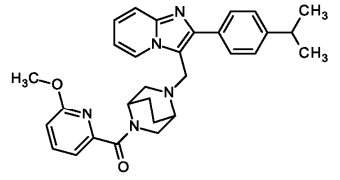
43	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(cyclобутил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и циклобутанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.41-1.55 (m, 1H), 1.56-2.18 (m, 9H), 2.64-2.83 (m, 3H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 3.63 (br. s, 0.6H), 4.15-4.28 (m, 2.4H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.81-7.90 (m, 2H), 8.57 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.69 мин; m/z = 435/437 $(M+H)^+$.
44	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-метоксифенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 2-метокси-бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.45-1.67 (m, 2.2H), 1.69-1.95 (m, 1.8H), 2.46-2.84 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.90 (br. s, 1H), 3.18 (br. s, 0.8H), 3.28-3.47 (m, 1H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.58 (br. s, 1.2H), 3.74 (br. s, 1.8H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.33-4.39 (m, 0.2H), 6.86-7.14 (m, 4H), 7.26-7.41 (m, 2H), 7.47-7.63 (m, 3H), 7.79-7.94 (m, 2H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.33 мин; m/z = 487/489 $(M+H)^+$.
45	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47-1.97 (m, 4H), 2.69 (br. d, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 3.03 (br. d, 0.25H), 3.34-3.48 (m, 1.75H), 3.68-3.80 (m, 3.75H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.80-6.91 (m, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.81-7.92 (m, 2H), 8.54-8.63 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.41 мин; m/z = 505/507 $(M+H)^+$.

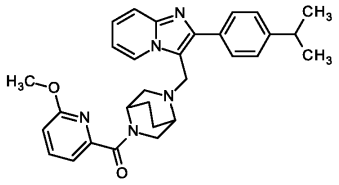
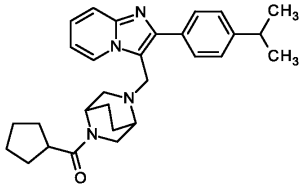
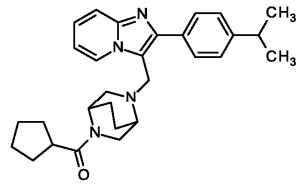
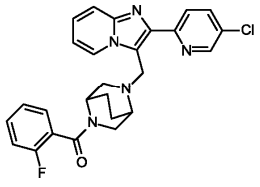
46	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-метилфенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 2-метилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.97 (m, 4H), 2.00-2.22 (m, 3H), 2.56-2.69 (m, 1.5H), 2.73-2.80 (m, 0.5H), 2.86 (br. t, 0.5H), 2.94 (br. s, 0.75H), 3.12-3.27 (m, 1H), 3.40 (d, 0.75H), 3.80 (br. d, 0.75H), 4.16-4.30 (m, 2H), 4.40 (br. s, 0.25H), 6.91-7.02 (m, 1.3H), 7.09-7.36 (m, 4.7H), 7.46-7.63 (m, 3H), 7.79-7.91 (m, 2H), 8.52-8.62 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.40 мин; m/z = 471/473 $(M+H)^+$.
47	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 5-фтор-2-метилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.48-1.96 (m, 4H), 1.97-2.20 (m, 3H), 2.57-2.69 (m, 1.4H), 2.74-3.01 (m, 2H), 3.13-3.29 (m, 1H), 3.40 (dd, 0.7H), 3.78 (br. d, 0.6H), 4.16-4.31 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.3H), 6.90-7.17 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.81-7.92 (m, 2H), 8.53-8.63 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.45 мин; m/z = 489/491 $(M+H)^+$.
48	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 3-(трифторметокси)бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.84 (br. d, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.18 (br. d, 0.3H), 3.39 (dd, 0.7H), 3.47 (br. s, 0.7H), 3.63 (br. d, 0.3H), 3.74 (br. d, 0.7H), 4.20-4.35 (m, 2.3H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 2.4H), 7.40-7.63 (m, 5.6H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.56-8.64 (m, 1H). LC-MS (Метод 4): R_t = 2.09 мин; m/z = 541/543 $(M+H)^+$.

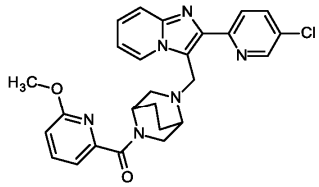
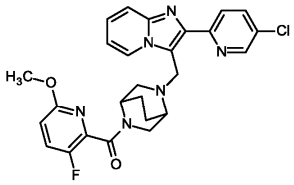
49	(3-хлорфенил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 3-хлорбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.48-1.98 (m, 4H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 2.87-2.95 (m, 1H), 3.17 (br. d, 0.3H), 3.38 (dd, 0.7H), 3.49 (br. s, 0.7H), 3.65 (br. d, 0.3H), 3.73 (br. d, 0.7H), 4.19-4.32 (m, 2.3H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.22-7.63 (m, 8H), 7.84-7.92 (m, 2H), 8.56-8.64 (m, 1H). LC-MS (Метод 4): R_t = 2.00 мин; m/z = 491/493 $(M+H)^+$.
50	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-[3-(трифторметил)фенил]метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер *1*) и 3-(Трифторметил)бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47-1.99 (m, 4H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.80-2.99 (m, 2H), 3.19 (br. d, 0.3H), 3.41 (d, 0.7H), 3.47 (br. s, 0.7H), 3.63 (br. d, 0.3H), 3.75 (br. d, 0.7H), 4.19-4.36 (m, 2.3H), 6.92-7.03 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.45-7.73 (m, 5H), 7.76-7.92 (m, 4H), 8.56-8.65 (m, 1H). LC-MS (Метод 4): R_t = 2.05 мин; m/z = 525/527 $(M+H)^+$.
51	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(пиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*энантиомер 1*) и пиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47-1.99 (m, 4H), 2.68 (dd, 1H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.87 (br. s, 0.75H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.41-7.66 (m, 5H), 7.81-7.97 (m, 3H), 8.50-8.64 (m, 2H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.64 мин; m/z = 458/460 $(M+H)^+$.

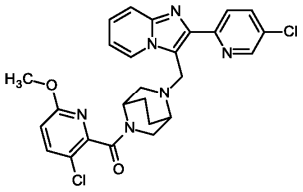
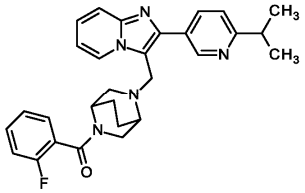
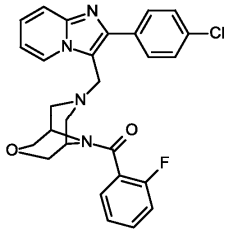
52	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.48-1.98 (m, 4H), 2.64-2.93 (m, 3H), 3.36 (dd, 1H), 3.66-3.81 (m, 3.75H), 4.09 (d, 0.25H), 4.19-4.31 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 4.74 (br. s, 0.75H), 6.87-7.02 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.60 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.61 мин; m/z = 461/463 $(M+H)^+$.
53	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метилфенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 3-метилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.45-1.98 (m, 4H), 2.30 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.16 (br. d, 0.3H), 3.37 (br. d, 0.7H), 3.52 (br. d, 0.7H), 3.62 (br. d, 0.3H), 3.74 (br. d, 0.7H), 4.20-4.32 (m, 2.3H), 6.92-7.13 (m, 2.4H), 7.18-7.36 (m, 3.6H), 7.46-7.64 (m, 3H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.56-8.63 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.41 мин; m/z = 471/473 $(M+H)^+$.
54	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(3-этоксифенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 3-этоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.22-1.38 (m, 3H), 1.44-1.96 (m, 4H), 2.62-2.97 (m, 3H), 3.16 (br. d, 0.3H), 3.36 (br. d, 0.7H), 3.52 (br. s, 0.7H), 3.63 (br. d, 0.3H), 3.73 (br. d, 0.7H), 3.95-4.10 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 2.3H), 6.77-6.85 (m, 1.4H), 6.91-7.03 (m, 2.6H), 7.23-7.38 (m, 2H), 7.46-7.63 (m, 3H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.55-8.64 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.43 мин; m/z = 501/503 $(M+H)^+$.

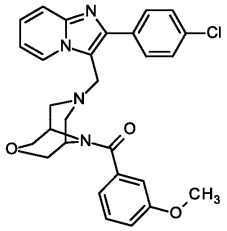
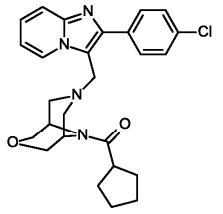
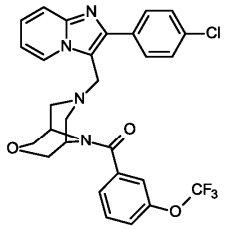
55	(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(пиридин-4-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и изоникотиновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.47-1.99 (m, 4H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.91 (br. s, 1H), 3.14 (br. d, 0.3H), 3.36-3.46 (m, 1.4H), 3.58 (br. d, 0.3H), 3.74 (br. d, 0.7H), 4.18-4.36 (m, 2.3H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.25 (m, 2.5H), 7.38-7.44 (m, 0.5H), 7.47-7.63 (m, 3H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.55-8.64 (m, 2.5H), 8.65-8.70 (m, 0.5H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.06 мин; m/z = 458/460 $(M+H)^+$.
56	(-)-(2-фторфенил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло-[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.49-1.99 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1.25H), 2.88-3.06 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 0.75H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.22 (s, 0.5H), 4.26 (s, 1.5H), 4.40 (br. s, 0.25H), 6.91-7.00 (m, 1H), 7.18-7.39 (m, 6H), 7.41-7.53 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.73 (d, 0.5H), 7.76 (d, 1.5H), 8.52-8.61 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -27.07° (c = 0.250, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 483 $(M+H)^+$.
57	(+)-(2-фторфенил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.48-1.97 (m, 4H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1.25H), 2.89-3.05 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 0.75H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.38-3.51 (m, 1H), 3.77 (br. d, 0.75H), 4.22 (s, 0.5H), 4.26 (s, 1.5H), 4.40 (br. s, 0.25H), 6.90-7.00 (m, 1H), 7.17-7.40 (m, 6H), 7.40-7.53 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.73 (d, 0.5H), 7.76 (d, 1.5H), 8.51-8.61 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +26.29° (c = 0.265, метанол). LC-MS (Метод 4): R_t = 2.02 мин; m/z = 483 $(M+H)^+$.

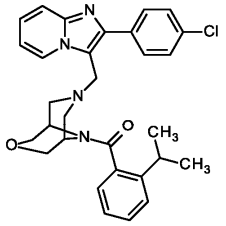
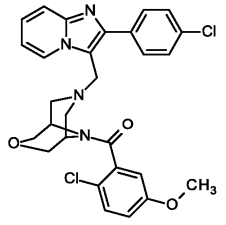
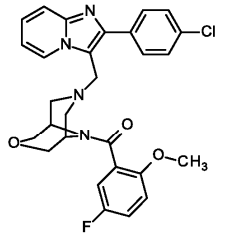
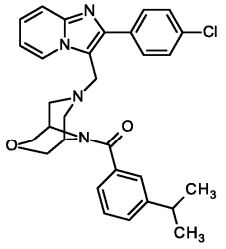
58	(-)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло-[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 3-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.20-1.30 (m, 6H), 1.47-1.69 (m, 1.75H), 1.71-1.98 (m, 2.25H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.82 (br. d, 1H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.54 (br. s, 0.75H), 3.64 (br. d, 0.25H), 3.70-3.82 (m, 3.75H), 4.22 (s, 0.5H), 4.26 (s, 1.5H), 4.31 (br. s, 0.25H), 6.80-6.87 (m, 1.5H), 6.90-7.06 (m, 2.5H), 7.24-7.39 (m, 4H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 8.53-8.62 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -27.50° (c = 0.280, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 495 $(M+H)^+$.
59	(+)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 3-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.19-1.30 (m, 6H), 1.47-1.69 (m, 1.75H), 1.71-1.98 (m, 2.25H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.82 (br. d, 1H), 2.87-3.02 (m, 2H), 3.17 (br. d, 0.25H), 3.37 (br. d, 0.75H), 3.54 (br. s, 0.75H), 3.64 (br. d, 0.25H), 3.69-3.82 (m, 3.75H), 4.22 (s, 0.5H), 4.26 (s, 1.5H), 4.31 (br. s, 0.25H), 6.80-6.87 (m, 1.5H), 6.89-7.05 (m, 2.5H), 7.23-7.39 (m, 4H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.71-7.82 (m, 2H), 8.53-8.62 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +30.79° (c = 0.275, метанол). LC-MS (Метод 4): R_t = 2.02 мин; m/z = 495 $(M+H)^+$.
60	(-)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}II-NMR (400 MIIz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.24 (d, 6H), 1.49-2.00 (m, 4H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.84-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.46 (d, 0.25H), 3.71-3.78 (m, 3H), 3.82 (s, 0.75H), 3.94-4.03 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.17 (d, 0.75H), 7.24-7.38 (m, 3.25H), 7.58 (d, 1H), 7.70-7.86 (m, 3H), 8.54-8.61 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = -32.98° (c = 0.285, метанол). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.34 мин; m/z = 496 $(M+H)^+$.

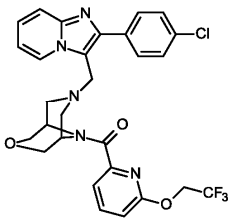
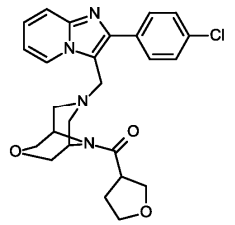
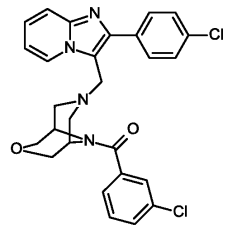
61	(+)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.24 (d, 6H), 1.49-2.01 (m, 4H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.84-3.01 (m, 3H), 3.39 (dd, 0.75H), 3.46 (d, 0.25H), 3.71-3.78 (m, 3H), 3.82 (s, 0.75H), 3.94-4.03 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.17 (d, 0.75H), 7.23-7.38 (m, 3.25H), 7.58 (d, 1H), 7.70-7.85 (m, 3H), 8.54-8.61 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20}$ = +36.23° (c = 0.265, метанол). LC-MS (Метод 4): R_t = 2.02 мин; m/z = 496 $(M+H)^+$.
62	Циклопентил(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.39-1.79 (m, 11H), 1.80-1.96 (m, 1H), 2.64-2.86 (m, 4H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.19 (dd, 0.5H), 3.27-3.38 (m, 0.5H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.55 (br. d, 0.5H), 3.73 (br. d, 0.5H), 3.94 (br. s, 0.5H), 4.17-4.30 (m, 2.5H), 6.95 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.56 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.44 мин; m/z = 457 $(M+H)^+$.
63	Циклопентил(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.38-1.80 (m, 11H), 1.80-1.96 (m, 1H), 2.64-2.86 (m, 4H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.19 (dd, 0.5H), 3.27-3.38 (m, 0.5H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.55 (br. d, 0.5H), 3.73 (br. d, 0.5H), 3.94 (br. s, 0.5H), 4.17-4.30 (m, 2.5H), 6.95 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 8.56 (d, 1H). LC-MS (Метод 4): R_t = 2.10 мин; m/z = 457 $(M+H)^+$.
64	(-)-(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.49-1.93 (m, 3.3H), 1.94-2.07 (m, 0.7H), 2.65-2.73 (m, 0.3H), 2.87 (br. d, 0.7H), 2.91-3.09 (m, 2.3H), 3.36 (br. s, 0.7H), 3.43 (dd, 0.7H), 3.73 (br. d, 0.3H), 3.85 (br. d, 0.7H), 4.43 (br. s, 0.3H), 4.53-4.75 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 3.7H), 7.41-7.57 (m, 1.3H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.94-8.05 (m, 1H), 8.19 (d, 0.3H), 8.22 (d, 0.7H), 8.41 (d, 0.3H), 8.45-8.52 (m, 1H), 8.66 (d, 0.7H). $[\alpha]_D^{20}$ = -55.55° (c = 0.270, метанол). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; m/z = 476/478 $(M+H)^+$.

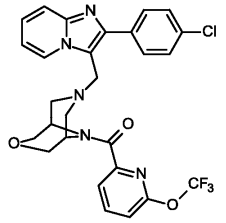
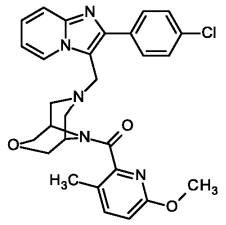
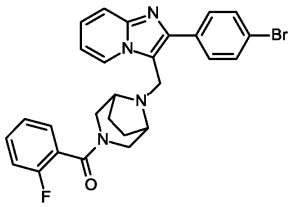
65	(+)-(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.50-2.07 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 0.3H), 2.85-2.95 (m, 1.4H), 3.00-3.09 (m, 1.3H), 3.37 (dd, 0.7H), 3.49 (dd, 0.3H), 3.77 (s, 2.3H), 3.81-3.89 (m, 1.4H), 4.01 (br. s, 0.7H), 4.08 (br. d, 0.3H), 4.42 (br. s, 0.3H), 4.57-4.76 (m, 2H), 6.89 (d, 0.7H), 6.94 (d, 0.3H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.21 (d, 0.7H), 7.31-7.39 (m, 1.3H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.77-7.89 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 1H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.43 (d, 0.3H), 8.47-8.53 (m, 1H), 8.63 (d, 0.7H). $[\alpha]_D^{20}$ = +76.24° (c = 0.275, метанол). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.16 мин; m/z = 489/491 $(M+H)^+$.
66	(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.53-2.08 (m, 4H), 2.76 (br. s, 0.3H), 2.87 (dd, 0.7H), 2.91-3.09 (m, 2H), 3.15 (br. d, 0.3H), 3.42 (dd, 0.7H), 3.50 (br. s, 0.7H), 3.72-3.89 (m, 4H), 4.42 (br. s, 0.3H), 4.58-4.76 (m, 2H), 6.93 (dd, 0.7H), 6.96-7.04 (m, 1.3H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.76 (t, 0.7H), 7.84 (t, 0.3H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.16-8.25 (m, 1H), 8.44-8.52 (m, 1.3H), 8.65 (d, 0.7H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; m/z = 507/509 $(M+H)^+$.

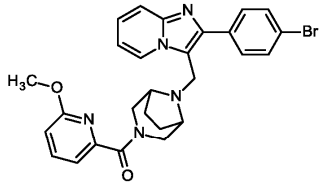
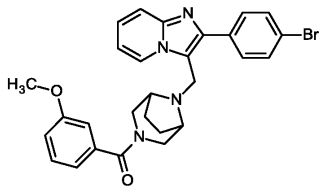
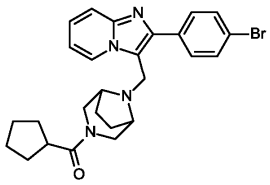
67	(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*энантиомер 2*)  из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (*энантиомер 2*) и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.51-2.08 (m, 4H), 2.74 (br. s, 0.3H), 2.83 (dd, 0.7H), 2.91-3.08 (m, 2.3H), 3.24 (br. s, 0.7H), 3.44 (br. d, 0.7H), 3.66 (br. d, 0.3H), 3.76 (s, 2.3H), 3.82-3.90 (m, 1.4H), 4.43 (br. s, 0.3H), 4.62-4.74 (m, 2H), 6.90 (d, 0.7H), 6.93-7.06 (m, 1.3H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H), 7.85 (d, 0.7H), 7.95 (d, 0.3H), 7.97-8.05 (m, 1H), 8.16-8.27 (m, 1H), 8.44 (d, 0.3H), 8.46-8.53 (m, 1H), 8.65 (d, 0.7H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.21 мин; m/z = 523/524/525 $(M+H)^+$.
68	(2-фторфенил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*Рацемат*)  из 2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*Рацемат*) и 2-фторбензойной кислоты	LC-MS (Метод 2): R_t = 1.19 мин; m/z = 484 $(M+H)^+$.
69	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-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-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.45 (br. d, 1H), 2.57 (br. d, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.86 (br. d, 1H), 3.00 (br. d, 1H), 3.39 (br. s, 1H), 3.59 (br. d, 1H), 3.70 (br. t, 2H), 3.86 (d, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.49 (br. s, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.82 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.73 мин; m/z = 491/493 $(M+H)^+$.

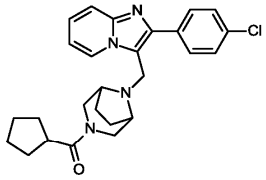
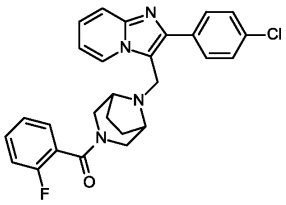
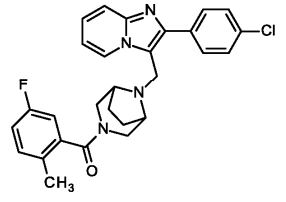
70	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-метоксифенил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.46-2.57 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.61 (br. d, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.56-3.75 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.84 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 6.88-7.06 (m, 4H), 7.30 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.83 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.74 мин; m/z = 503/505 $(M+H)^+$.
71	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(циклопентил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.43-1.81 (m, 8H), 2.40 (br. d, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.83-2.96 (m, 3H), 3.51 (br. d, 1H), 3.60 (br. d, 1H), 3.76 (dd, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 4.34 (br. s, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.82 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.74 мин; m/z = 465/467 $(M+H)^+$.
72	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-(трифторметокси)бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.47-2.58 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.64 (br. d, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.53 (br. s, 1H), 3.63-3.77 (m, 3H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.42 (br. s, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40-7.55 (m, 5H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.82 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.60 мин; m/z = 557/559 $(M+H)^+$.

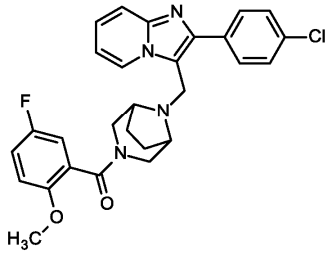
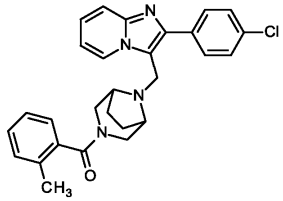
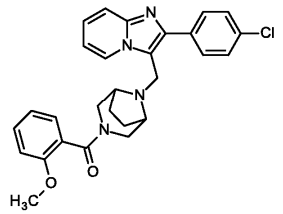
73	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(2-изопропилфенил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-изопропилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.11-1.26 (m, 6H), 2.26 (br. d, 0.5H), 2.46-2.59 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.62 (br. d, 0.5H), 2.77-2.89 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.44 (br. d, 0.5H), 3.61-3.76 (m, 2.5H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.88-4.01 (m, 2H), 4.52 (br. s, 1H), 6.94 (td, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.30 (ddd, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.76 (d, 0.5H), 8.83 (d, 0.5H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.60 мин; m/z = 515/517 $(M+H)^+$.
74	(2-хлор-5-метоксифенил)(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-хлор-5-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.47-2.60 (m, 1.5H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.65 (br. d, 0.5H), 2.77-2.92 (m, 1H), 2.92-3.04 (m, 1H), 3.26 (br. d, 1H), 3.62-3.98 (m, 9H), 4.46 (br. s, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.97 (t, 2H), 8.82 (t, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.44 мин; m/z = 537/538/539 $(M+H)^+$.
75	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.38-2.60 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.75-2.89 (m, 1H), 2.89-3.04 (m, 1H), 3.26 (br. s, 1H), 3.47-3.97 (m, 9H), 4.44 (br. s, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.23 (tt, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.82 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.35 мин; m/z = 521/523 $(M+H)^+$.
76	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-изопропилфенил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-изопропилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.19 (d, 6H), 2.47-2.57 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.63 (br. d, 1H), 2.80-3.00 (m, 3H), 3.55-3.75 (m, 4H), 3.84 (br. d, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.42 (br. s, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.83 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.62 мин; m/z = 515/517 $(M+H)^+$.

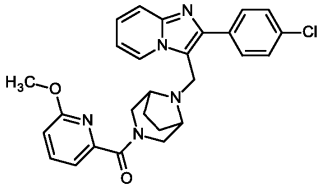
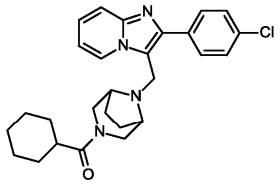
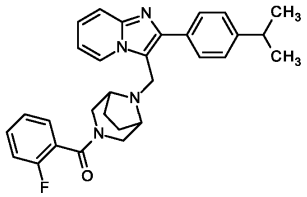
77	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]-метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 6-(2,2,2-Трифторэтокси)пиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.58-2.69 (m, 2H), 2.87 (br. d, 1H), 3.07 (br. d, 1H), 3.66-3.76 (m, 3H), 3.87-4.00 (m, 3H), 4.16 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 4.92 (q, 2H), 6.92 (td, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.91-8.01 (m, 3H), 8.84 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.60 мин; m/z = 572/574 $(M+H)^+$.
78	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.73-2.16 (m, 4H), 2.42 (br. t, 1H), 2.46-2.59 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.91 (br. d, 2H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.64 (br. d, 1H), 3.68-3.82 (m, 4H), 3.84-3.96 (m, 2H), 4.09 (br. s, 1H), 4.28 (br. s, 1H), 4.60 (td, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.51 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 8.82 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; m/z = 467/469 $(M+H)^+$.
79	(3-хлорфенил)(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-хлорбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.46-2.58 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.63 (d, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.56 (br. s, 1H), 3.62-3.76 (m, 3H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.83 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.54 мин; m/z = 507/508/509 $(M+H)^+$.

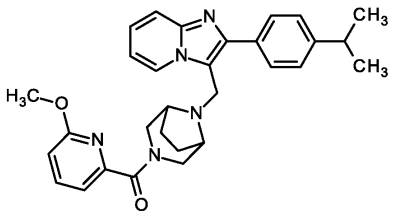
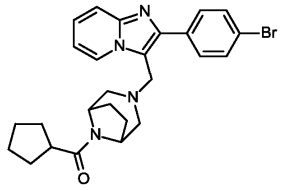
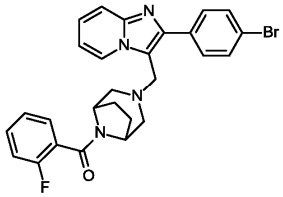
80	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 6-(трифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.56-2.64 (m, 2H), 2.88 (br. d, 1H), 3.03 (br. d, 1H), 3.64-3.79 (m, 3H), 3.88 (d, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.01 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.18 (t, 1H), 8.81 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.47 мин; m/z = 558/560 $(M+H)^+$.
81	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон  из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 2.21 (s, 3H), 2.46-2.61 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.86 (br. d, 1H), 3.03 (br. d, 1H), 3.38 (br. s, 1H), 3.57-3.74 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (d, 1H), 3.93 (s, 2H), 4.48 (br. s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.93 (td, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.81 (d, 1H). LC-MS ((Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 518/520 $(M+H)^+$.
82	(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-фторфенил)метанон  из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.33-1.60 (m, 2H), 1.78-1.97 (m, 2H), 2.79 (br. d, 1H), 2.99 (br. d, 1H), 3.05 (br. s, 1H), 3.12 (br. d, 1H), 3.21 (br. s, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 4.16 (br. d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.25 (t, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.46 (q, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.67 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.80 мин; m/z = 519/521 $(M+H)^+$.

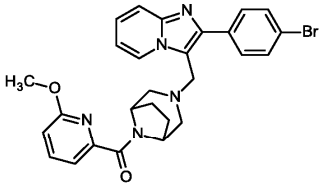
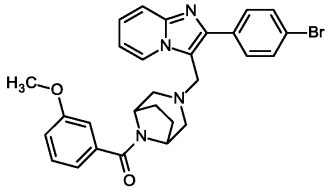
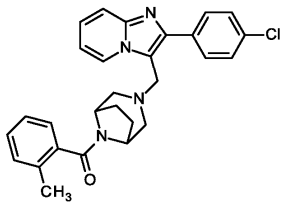
83	(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.49-1.60 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 2H), 2.81 (d, 1H), 3.05 (br. s, 1H), 3.11 (br. d, 1H), 3.23 (br. s, 1H), 3.39 (br. d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.93-4.07 (m, 2H), 4.13 (br. d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.41 мин; m/z = 532/534 $(M+H)^+$.
84	(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(3-метоксифенил)метанон  из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.33-1.47 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 2H), 2.77 (br. d, 1H), 3.05 (br. s, 1H), 3.16 (br. s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.98 (br. s, 2H), 4.16 (br. d, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 531/533 $(M+H)^+$.
85	(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-(циклопентил)метанон  из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.29-1.39 (m, 1H), 1.39-1.92 (m, 11H), 2.44-2.61 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.78-2.90 (m, 1H), 3.01 (br. d, 1H), 3.08 (br. s, 1H), 3.13 (br. s, 1H), 3.58 (br. d, 1H), 3.95 (br. d, 1H), 4.01 (s, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.48 мин; m/z = 493/495 $(M+H)^+$.

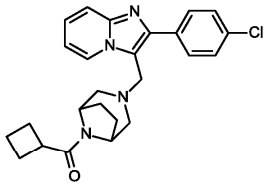
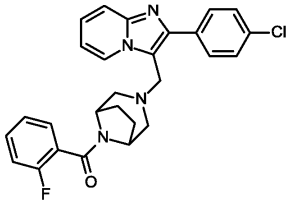
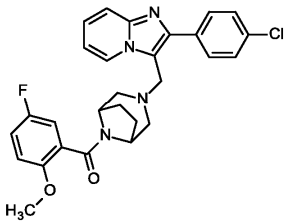
86	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-(циклопентил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.31-1.38 (m, 1H), 1.41-1.68 (m, 8H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.57 (br. d, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.01 (br. d, 1H), 3.08 (br. s, 1H), 3.13 (br. s, 1H), 3.58 (br. d, 1H), 3.95 (br. d, 1H), 4.01 (s, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.80 мин; m/z = 449/451 $(M+H)^+$.
87	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-фторфенил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.38-1.49 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.77-1.95 (m, 2H), 2.79 (br. d, 1H), 2.99 (br. d, 1H), 3.05 (br. s, 1H), 3.12 (br. d, 1H), 3.21 (br. d, 1H), 4.00 (q, 2H), 4.15 (br. d, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.25 (br. t, 2H), 7.32 (ddd, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.78 мин; m/z = 475/477 $(M+H)^+$.
88	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метил-5-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.27-1.41 (m, 0.5H), 1.41-1.66 (m, 1.5H), 1.77-1.97 (m, 2H), 2.04 (br. s, 1.5H), 2.21 (br. s, 1.5H), 2.79 (br. d, 1H), 2.87 (br. s, 1H), 3.02 (br. s, 1.5H), 3.09-3.19 (m, 0.5H), 3.22 (br. s, 1H), 3.92-4.07 (m, 2H), 4.14 (br. d, 1H), 6.93-7.06 (m, 2H), 7.10 (td, 1H), 7.20-7.37 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.65 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.85 мин; m/z = 489/491 $(M+H)^+$.

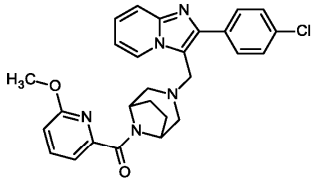
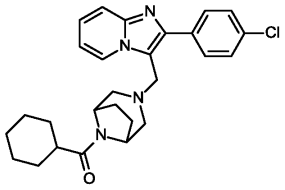
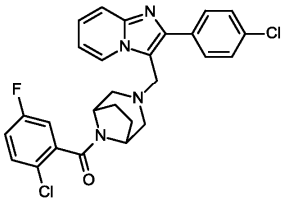
89	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метокси-5-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.32-1.43 (m, 0.5H), 1.53 (br. d, 1H), 1.60-1.70 (m, 0.5H), 1.74-1.95 (m, 2H), 2.75 (br. d, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 2H), 3.20 (br. s, 1H), 3.70 (br. s, 1.6H), 3.77 (br. s, 1.4H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.05 (br. d, 0.5H), 4.12 (br. d, 0.5H), 6.93-7.11 (m, 3H), 7.13-7.24 (m, 1H), 7.32 (br. t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.81-7.90 (m, 2H), 8.65 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 505/506 $(M+H)^+$.
90	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-метилфенил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.28-1.42 (m, 0.5H), 1.42-1.65 (m, 1.5H), 1.76-1.97 (m, 2H), 2.08 (br. s, 1.5H), 2.24 (br. s, 1.5H), 2.78 (br. d, 1H), 2.88 (br. d, 1H), 2.96-3.15 (m, 2H), 3.22 (br. s, 1H), 3.92-4.07 (m, 2H), 4.17 (br. d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.02-7.29 (m, 4H), 7.32 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.65 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.82 мин; m/z = 471/473 $(M+H)^+$.
91	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-метоксифенил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.27-1.41 (m, 0.5H), 1.53 (br. t, 1H), 1.61-1.72 (m, 0.5H), 1.73-1.95 (m, 2H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.82-3.08 (m, 3H), 3.19 (br. s, 1H), 3.71 (s, 1.7H), 3.78 (s, 1.3H), 3.92-4.05 (m, 2H), 4.08 (br. d, 0.5H), 4.18 (br. d, 0.5H), 6.89-7.08 (m, 3.5H), 7.18 (br. d, 0.5H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.65 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.78 мин; m/z = 487/489 $(M+H)^+$.

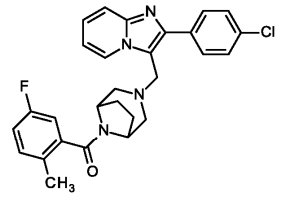
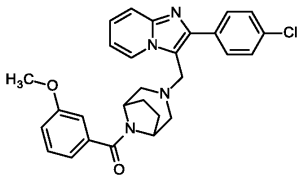
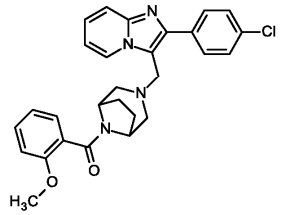
92	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.50-1.60 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 2H), 2.81 (br. d, 1H), 3.05 (br. s, 1H), 3.11 (br. d, 1H), 3.23 (br. s, 1H), 3.39 (br. d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.13 (br. d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.68 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 488/490 $(M+H)^+$.
93	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-(циклогексил)метанон  из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклогексанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.04-1.41 (m, 6H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.55-1.72 (m, 4H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.48-2.58 (br. d, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.03 (br. d, 1H), 3.10 (br. d, 2H), 3.55 (br. d, 1H), 3.94 (br. d, 1H), 4.01 (s, 2H), 6.99 (td, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 463/465 $(M+H)^+$.
94	(2-фторфенил)(8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)метанон  из 8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.24 (d, 6H), 1.36-1.61 (m, 2H), 1.76-1.97 (m, 2H), 2.80 (br. d, 1H), 2.87-3.04 (m, 2H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.93-4.06 (m, 2H), 4.16 (br. d, 1H), 6.97 (td, 1H), 7.20-7.39 (m, 6H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 483 $(M+H)^+$.

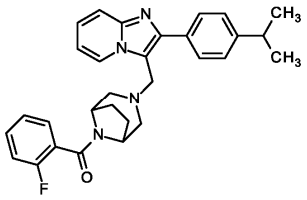
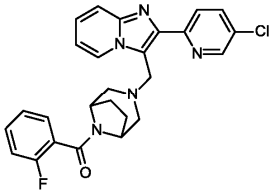
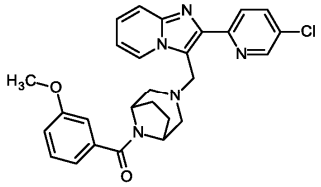
95	(8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.24 (d, 6H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 2H), 2.81 (br. d, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.40 (br. d, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.13 (br. d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.97 (td, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.67 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.45 мин; m/z = 496 $(M+H)^+$.
96	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(циклопентил)метанон  из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.43-1.67 (m, 7H), 1.67-1.80 (m, 5H), 2.27 (br. dd, 2H), 2.55 (br. d, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.61 (br. d, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.29 (br. s, 1H), 4.42 (br. d, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.61 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.89 мин; m/z = 493/495 $(M+H)^+$.
97	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон  из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.63-1.80 (m, 4H), 2.26 (br. d, 1H), 2.43 (br. d, 1H), 2.55 (br. d, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.66 (br. d, 1H), 3.67 (br. s, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.60 (br. d, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.41-7.54 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.60 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.86 мин; m/z = 519/521 $(M+H)^+$.

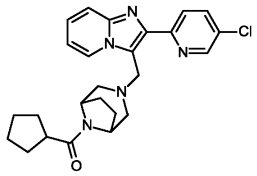
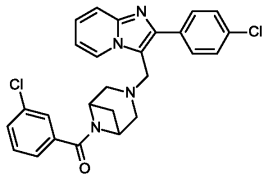
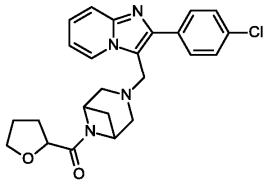
98	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.65-1.84 (m, 4H), 2.46 (br. d, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.67 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.62 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.86 мин; m/z = 532/534 $(M+H)^+$.
99	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанон  из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.64-1.79 (m, 4H), 2.36-2.69 (m, 4H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.78 (s, 3H), 3.94 (br. s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.56 (br. s, 1H), 6.94-7.06 (m, 4H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.62 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.86 мин; m/z = 531/533 $(M+H)^+$.
100	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-метилфенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.62-1.80 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.43 (br. d, 1H), 2.53 (br. d, 1H), 2.66 (br. d, 1H), 3.52 (br. s, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.60 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.83 мин; m/z = 471/473 $(M+H)^+$.

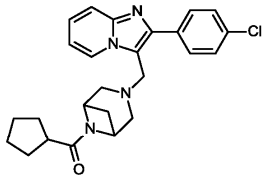
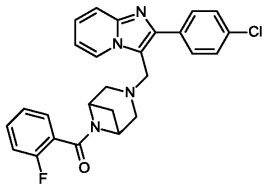
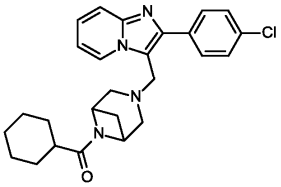
101	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(циклобутил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклобутанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.51-1.79 (m, 5H), 1.81-1.96 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 3H), 2.17-2.30 (m, 3H), 2.48-2.63 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.21-3.34 (m, 1H, частично скрыт H_2O-сигналом), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.06 (br. s, 1H), 4.38 (br. d, 1H), 6.98 (td, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.59 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 435/437 $(M+H)^+$.
102	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.63-1.79 (m, 4H), 2.26 (br. d, 1H), 2.43 (br. d, 1H), 2.46-2.59 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.66 (br. d, 1H), 3.66 (br. s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.23-7.35 (m, 3H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.60 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; m/z = 475/477 $(M+H)^+$.
103	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.61-1.77 (m, 4H), 2.26 (br. d, 1H), 2.40 (br. d, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.63 (br. d, 1H), 3.54 (br. s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.55 (br. s, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.59 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 505/507 $(M+H)^+$.

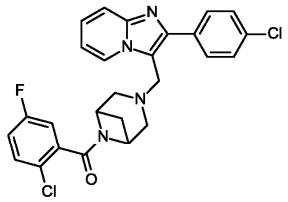
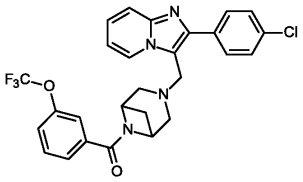
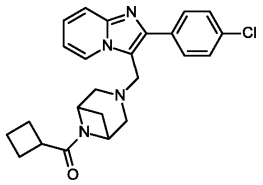
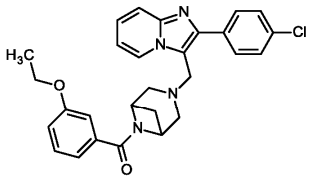
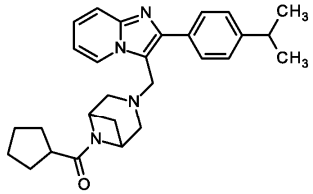
104	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.62-1.82 (m, 4H), 2.45 (br. d, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.73 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.67 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.62 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.52 мин; m/z = 488/490 $(M+H)^+$.
105	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(циклогексил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклогексанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.02-1.46 (m, 5H), 1.50-1.79 (m, 9H), 2.25 (br. dd, 2H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.48-2.65 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.93-4.06 (m, 2H), 4.26 (br. s, 1H), 4.41 (br. d, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.61 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.65 мин; m/z = 463/465 $(M+H)^+$.
106	(2-хлор-5-фторфенил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-хлор-5-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.64-1.86 (m, 4H), 2.34 (br. d, 1H), 2.44 (br. d, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.64 (br. d, 1H), 3.55 (br. s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.58 (br. s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 1H), 7.51-7.63 (m, 4H), 7.91 (d, 2H), 8.59 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.61 мин; m/z = 509/510/511 $(M+H)^+$.

107	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 5-фтор-2-метилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.64-1.81 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.29 (br. d, 1H), 2.44 (br. d, 1H), 2.54 (br. d, 1H), 2.63 (br. d, 1H), 3.54 (br. s, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.58 (br. s, 1H), 7.00 (td, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.60 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.84 мин; m/z = 489/491 $(M+H)^+$.
108	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.62-1.79 (m, 4H), 2.35-2.69 (m, 4H, частично скрыт сигналом DMSO), 3.78 (s, 3H), 3.94 (br. s, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.56 (br. s, 1H), 6.94-7.07 (m, 4H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.62 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.51 мин; m/z = 487/489 $(M+H)^+$.
109	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-метоксифенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.57-1.80 (m, 4H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.39 (br. d, 1H), 2.43-2.57 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.65 (br. d, 1H), 3.52 (br. s, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.56 (br. s, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.59 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 487/489 $(M+H)^+$.

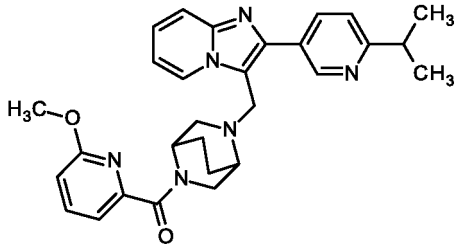
110	(2-фторфенил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон  из 3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.25 (d, 6H), 1.66-1.80 (m, 4H), 2.27 (br. d, 1H), 2.42 (br. d, 1H), 2.58 (br. d, 1H), 2.67 (br. d, 1H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.68 (br. s, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.97 (td, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.58 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 483 $(M+H)^+$.
111	(3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон  из 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.61-1.77 (m, 4H), 2.23 (br. d, 1H), 2.39 (br. d, 1H), 2.57 (br. d, 1H), 2.71 (dd, 1H), 3.63 (br. s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 7.01 (td, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.34 (ddd, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.68 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.47 мин; m/z = 476/478 $(M+H)^+$.
112	(3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)-метанон  из 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метокси-бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.60-1.76 (m, 4H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.55-2.76 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.91 (br. s, 1H), 4.51 (br. s, 3H), 6.95 dd, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.34 (t, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.68 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.45 мин; m/z = 488/490 $(M+H)^+$.

113	(3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)-метанон  из 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло-[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.43-1.78 (m, 12H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.83 (quin, 1H), 4.25 (br. s, 1H), 4.38 (br. d, 1H), 4.42-4.52 (m, 2H), 7.02 (td, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.39 мин; m/z = 450/452 $(M+H)^+$.
114	(3-хлорфенил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил] метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и 3-хлорбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.70 (d, 1H), 2.47-2.60 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.73 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.25 (br. d, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H, частично скрыт H_2O-сигналом), 4.20 (s, 2H), 4.32 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.44-7.55 (m, 5H), 7.59 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.44 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.82 мин; m/z = 477/479 $(M+H)^+$.
115	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанон (*Рацемат*)  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (*Рацемат*)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.65-2.05 (m, 5H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.70-2.93 (m, 3.5H), 3.01 (br. d, 0.5H), 3.61-3.75 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 3.5H), 4.26 (dd, 0.5H), 4.41-4.50 (m, 1H), 6.96 (td, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.51 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.64 мин; m/z = 437/439 $(M+H)^+$.

116	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(циклопентил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.34-1.62 (m, 7H), 1.65-1.77 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.41-2.52 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.70-2.82 (m, 3H), 2.97 (br. d, 1H), 4.08-4.24 (m, 3H), 4.29-4.37 (m, 1H), 6.96 (td, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.48 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.76 мин; m/z = 435/437 $(M+H)^+$.
117	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(2-фторфенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.82 (d, 1H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.14 (d, 1H), 4.07 (br. s, 1H), 4.15-4.27 (m, 2H), 4.37 (br. s, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.15-7.27 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.49 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 461/463 $(M+H)^+$.
118	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(циклогексил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и циклогексанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.01-1.40 (m, 6H), 1.52-1.67 (m, 4H), 1.71 (d, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.28 (q, 1H), 2.65 (br. d, 1H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.91 (br. d, 1H), 4.09 (br. s, 1H), 4.12-4.25 (m, 2H), 4.33 (br. s, 1H), 6.96 (td, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.48 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.80 мин; m/z = 449/451 $(M+H)^+$.

119	(2-хлор-5-фторфенил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и 2-хлор-5-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.92 (d, 1H), 2.40-2.52 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.74 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.99 (br. s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.52 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.79 мин; m/z = 495/497 $(M+H)^+$.
120	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и 3-(трифторметокси)бензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.73 (d, 1H), 2.47-2.60 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.74 (br. d, 1H), 2.82 (br. d, 1H), 3.26 (br. d, 1H), 4.14-4.25 (m, 2H), 4.35 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.41-7.61 (m, 7H), 7.85 (d, 2H), 8.46 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.90 мин; m/z = 527/529 $(M+H)^+$.
121	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(cyclобутил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и циклобутанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.62-1.89 (m, 4H), 1.91-2.13 (m, 3H), 2.31 (q, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.70-2.81 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H), 4.08-4.24 (m, 4H), 6.95 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.46 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.71 мин; m/z = 421/423 $(M+H)^+$.
122	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(3-этоксифенил)метанон  из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и 3-этоксибензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.30 (t, 3H), 1.72 (d, 1H), 2.47-2.61 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.73 (br. d, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 3.27 (br. d, 1H), 3.83-3.99 (dq, 2H), 4.11-4.23 (m, 2H), 4.31 (br. s, 1H), 4.43 (br. s, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.49 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.56 мин; m/z = 487/489 $(M+H)^+$.
123	Циклопентил(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанон  из 3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло-[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.25 (d, 6H), 1.35-1.63 (m, 7H), 1.66-1.79 (m, 2H), 2.31 (q, 1H), 2.42-2.57 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.70-2.83 (m, 3H), 2.87-3.01 (m, 2H), 4.07-4.24 (m, 3H), 4.34 (br. s, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.44 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.48 мин; m/z = 443 $(M+H)^+$.

Примеры 124 и 125. (5-{[2-(6-Изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомеры 1 и 2)



139 мг (0.28 ммоль) рацематного (5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона (пример 27) разделили с помощью препаративной ВЭЖХ хиральной фазы на энантиомеры [колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: н-гептан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 15 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм; температура: 55°C].

Пример 124 (энантиомер 1): выход: 65 мг;

R_t = 14.77 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанон 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.28 (d, 6H), 1.47-2.00 (m, 4H), 2.74 (br. d, 1H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.07 (dt, 1H), 3.39 (br. d, 0.7H), 3.50 (br. d, 0.3H), 3.71-3.81 (m, 3H), 3.84 (s, 0.7H), 3.99 (br. s, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.3H), 6.84-7.03 (m, 2H), 7.17 (d, 0.7H), 7.27-7.41 (m, 2.3H), 7.62 (d, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H), 8.09-8.18 (m, 1H), 8.55-8.65 (m, 1H), 8.88-8.98 (m, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.19 мин; m/z = 497 $(M+H)^+$.

Пример 125 (энантиомер 2): выход: 66 мг;

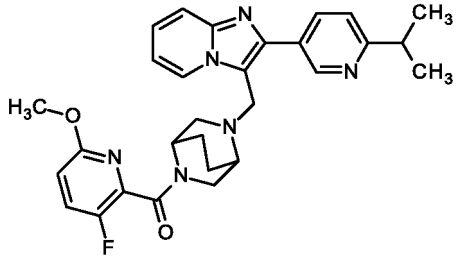
R_t = 19.54 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанон 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.28 (d, 6H), 1.48-2.00 (m, 4H), 2.74 (br. d, 1H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.08 (dt, 1H), 3.39 (br. d, 0.7H), 3.50 (br. d, 0.3H), 3.71-3.81 (m, 3H), 3.84 (s, 0.7H), 4.00 (br. s, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.3H), 6.85-7.03 (m, 2H), 7.17 (d, 0.7H), 7.27-7.42 (m, 2.3H), 7.62 (d, 1H), 7.74-7.85 (m, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 8.56-8.65 (m, 1H), 8.88-8.98 (m, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.19 мин; m/z = 497 $(M+H)^+$.

Примеры 126 и 127. (3-Фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомеры 1 и 2)



134 мг (0.26 ммоль) рацематного (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона (пример 28) разделили с помощью препаративной ВЭЖХ хиральной фазы на энантиомеры [колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: н-гептан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 15 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм; температура: 55°C].

Пример 126 (энантиомер 1): выход: 60 мг;

R_t = 15.10 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанон 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.22-1.31 (m, 6H), 1.50-1.99 (m, 4H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1.3H), 2.94 (br. s, 0.7H), 3.01-3.18 (m, 1.3H), 3.39-3.51 (m, 1.4H), 3.60 (br. d, 0.3H), 3.68-3.85 (m, 3.7H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.40 (br. s, 0.3H), 6.87-7.03 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70-7.83 (m, 1H), 8.07-8.18 (m, 1H), 8.55-8.64 (m, 1H), 8.86-8.98 (m, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.22 мин; m/z = 515 $(M+H)^+$.

Пример 127 (энантиомер 2): выход: 57 мг;

R_t = 20.80 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанон 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.21-1.33 (m, 6H), 1.50-1.99 (m, 4H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1.3H), 2.94 (br. s, 0.7H), 3.01-3.18 (m, 1.3H), 3.39-3.51 (m, 1.4H), 3.60 (br. d, 0.3H), 3.69-3.86 (m, 3.7H), 4.19-4.34 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.3H), 6.88-7.04 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70-7.83 (m, 1H), 8.07-8.18 (m, 1H), 8.56-8.64 (m, 1H), 8.87-8.98 (m, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.22 мин; m/z = 515 $(M+H)^+$.

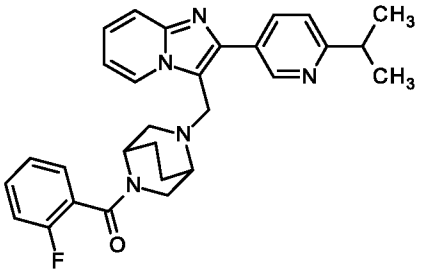
Не содержащее энантиомеры соединение из примера 126 (энантиомер 1) смогли получить с помощью альтернативного метода следующим образом: 80 мг (0.26 ммоль) фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 2 мл ДМФ, смешали с 242 мг (0.64 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 200 мг (0.43 ммоль) 2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1; пример 32A), а также 370 мкл (2.12 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты.

Получили 126 мг (0.24 ммоль, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

$[\alpha]_D^{20}$ = -92.16° (c = 0.285, метанол).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.27 мин; m/z = 515 $(M+H)^+$.

Примеры 128 и 129. (2-Фторфенил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомеры 1 и 2)



121 мг (0.25 ммоль) рацемического (2-фторфенил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона (пример 68) с помощью препаративной ВЭЖХ хиральной фазы разделили на энантиомеры [колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: н-гептан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 15 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм; температура: 55°C].

Пример 128 (энантиомер 1): выход: 57 мг;

R_t = 14.26 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.24-1.32 (m, 6H), 1.48-1.98 (m, 4H), 2.65-2.89 (m, 2.3H), 2.94 (br. s, 0.7H), 3.00-3.16 (m, 1.3H), 3.28-3.36 (m, 0.7H, частично скрыт водным сигналом), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.78 (br. d, 0.7H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.3H), 6.94-7.03 (m, 1H), 7.19-7.53 (m, 6H), 7.58-7.65 (m, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 8.55-8.64 (m, 1H), 8.90 (d, 0.3H), 8.94 (d, 0.7H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.68 мин; m/z = 484 $(M+H)^+$.

Пример 129 (энантиомер 2): выход: 60 мг;

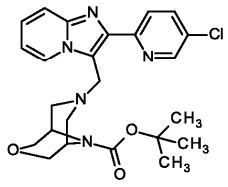
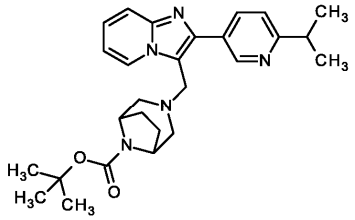
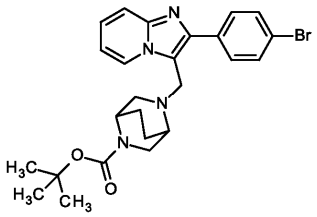
R_t = 23.23 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

[колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

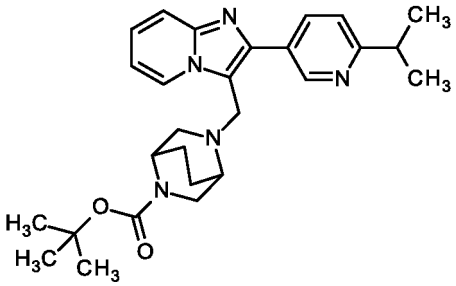
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.22-1.32 (m, 6H), 1.52-1.97 (m, 4H), 2.65-2.89 (m, 2.3H), 2.94 (br. s, 0.7H), 3.01-3.14 (m, 1.3H), 3.27-3.36 (m, 0.7H, частично скрыт водным сигналом), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.78 (br. d, 0.7H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.3H), 6.93-7.04 (m, 1H), 7.18-7.53 (m, 6H), 7.58-7.65 (m, 1H), 8.08-8.18 (m, 1H), 8.55-8.64 (m, 1H), 8.90 (d, 0.3H), 8.94 (d, 0.7H).

LC-MS (метод 1): R_t = 0.67 мин; m/z = 484 $(M+H)^+$.

По аналогии с примерами 1-4 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
130	*трет*-Бутил-7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат  aus 2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.39 (s, 9H), 2.38 (br. s, 2H), 2.85 (br. d, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.83 (br. d, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.93 (td, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.22 мин; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$.
131	*трет*-Бутил-3-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  aus 2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата	LC-MS (Метод 2): R_t = 1.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$.
132	*трет*-Бутил-5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (*Рацемат*)  aus 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбальдегида и *трет*-бутил-2,5-диазабицикло-[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*Рацемат*)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.13-1.25 (m, 1H), 1.33-1.40 (m, 9H), 1.50 (br. d, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.85 (br. s, 1H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.62-2.77 (m, 3H), 3.13 (br. t, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.58-7.69 (m, 3H), 7.74-7.83 (m, 2H), 8.57 (d, 1H). LC-MS (Метод 5): R_t = 1.16 мин; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$.

Примеры 133 и 134. трет-Бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (энантиомеры 1 и 2)



4700 мг (10.38 ммоль) рацематного трет-бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо [1,2a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (пример 3) разделили с помощью препаративной ВЭЖХ хиральной фазы на энантиомеры [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм×20 мм; элюент: изогексан/изопропанон 50:50 + 0.2% диэтиламин; поток: 15 мл/мин; УФ-детектирование: 220 нм; температура: 50°C].

Пример 133 (энантиомер 1): выход: 2310 мг;

R_t = 8.97 мин; химическая чистота >99%; >99% ее

[колонка: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 60:40 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.28 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 3H), 3.01-3.19 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.09-8.16 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H).

LC-MS (метод 2): R_t = 1.44 мин; m/z = 462 $(M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20}$ = +8.89° (c = 0.270, метанол).

Пример 134 (энантиомер 2): выход: 2110 мг;

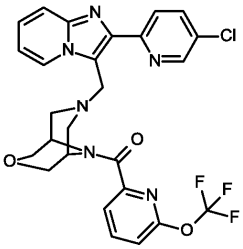
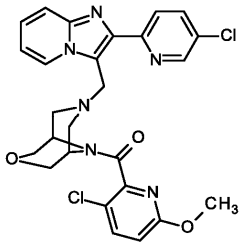
R_t = 7.28 мин; химическая чистота >99%; >99% ее

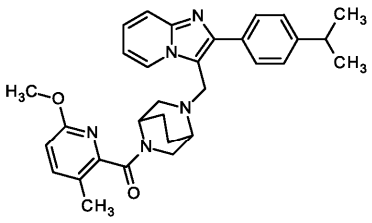
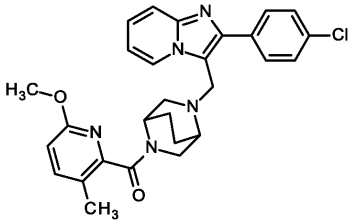
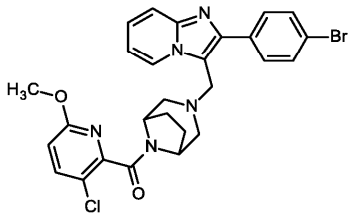
[колонка: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250 мм×4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 60:40 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

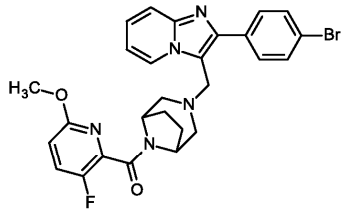
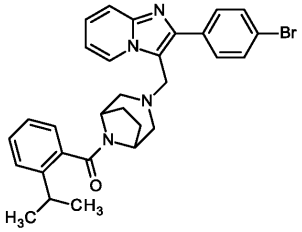
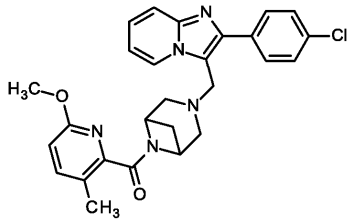
^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.28 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 3H), 3.01-3.19 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.09-8.16 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.92 (dd, 1H).

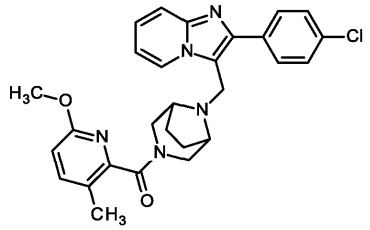
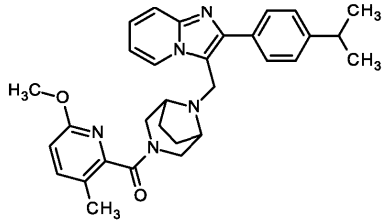
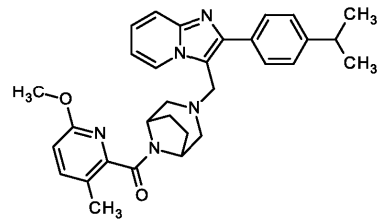
LC-MS (метод 2): R_t = 1.44 мин; m/z = 462 $(M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20}$ = -10.53° (c = 0.285, метанол).

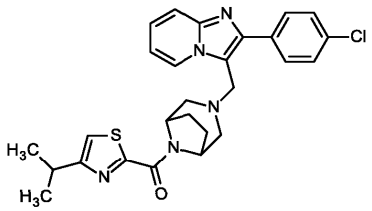
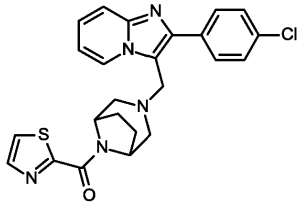
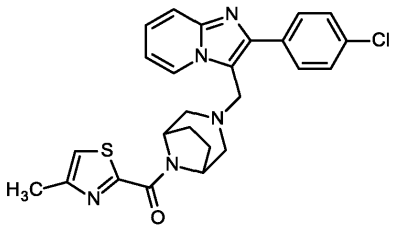
По аналогии с примером 21 и 33 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

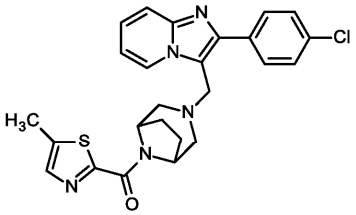
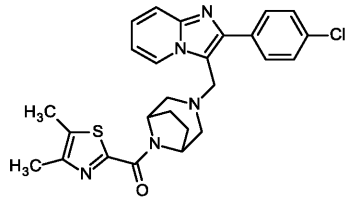
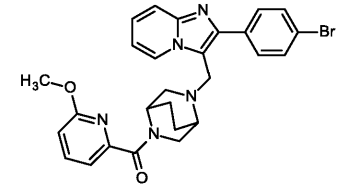
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
135	(7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанон  из 7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 6-(трифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.87 (br. d, 1H), 3.07 (br. d, 1H), 3.59-3.73 (m, 3H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (br. s, 1H), 4.39-4.53 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 8.11-8.24 (m, 2H), 8.66 (d, 1H), 8.82 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$.
136	(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)-метанон  из 7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.57 (br. t, 1H), 3.67 (br. t, 1H), 3.74-3.85 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.10 (br. d, 1H), 4.25 (br. d, 1H), 4.82 (br. s, 1H), 4.93-5.10 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.19-8.31 (m, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.90 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.21 мин; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$.

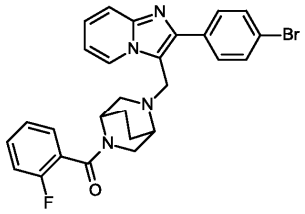
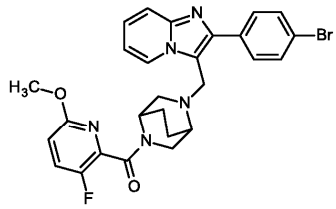
137	5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 3-[2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил]-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	LC-MS (Метод 2): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$.
138	5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон (*энантиомер 1*)  из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин- дигидрохлорида (*энантиомер 1*) и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.50-1.97 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 3H), 2.59-2.86 (m, 2.3H), 2.89-3.00 (m, 1H), 3.23 (br. s, 0.7H), 3.33-3.45 (m, 1H), 3.66-3.82 (m, 3.75H), 4.16-4.31 (m, 2H), 4.39 (m, 0.25H), 6.71-6.80 (m, 1H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 4H), 7.79-7.91 (m, 2H), 8.53-8.62 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 502/504 $[M+H]^+$.
139	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон  из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.62-1.82 (m, 4H), 2.37-2.55 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.73 (m, 1H), 3.63 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.86 (t, 3H), 8.59 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.58 мин; MS (ESIpos): m/z = 566/568/569 $[M+H]^+$.

140	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-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-a]пиридин-дигидрохлорида и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (br. d, 1H), 1.63-1.82 (m, 4H), 2.41-2.54 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.70-2.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.92 (br. s, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 4.61 (br. s, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 8.61 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 550 $[M+H]^+$.
141	(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-изопропилфенил)метанон  из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 2-изопропилбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.16 (br. d, 6H), 1.51-1.83 (m, 4H), 2.25-2.57 (m, 3H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.67 (br. s, 1H), 2.78-3.15 (m, 1H), 3.50 (br. s, 1H), 4.02 (br. s, 2H), 4.62 (br. s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 7.25-7.42 (m, 4H), 7.57-7.72 (m, 3H), 7.84 (br. s, 2H), 8.59 (br. d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$.
142	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.89 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.17-4.26 (m, 2H), 4.34-4.41 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.52 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 488/490 $[M+H]^+$.

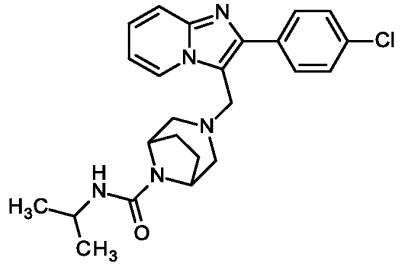
143	(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.49-1.70 (m, 2H), 1.79-1.97 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 2H), 3.24 (br. d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.14 (br. d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 502/504 $[M+H]^+$.
144	(8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон  из 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.24 (d, 6H), 1.49-1.70 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.81 (br. d, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.14 (br. d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.97 (td, 1H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.66 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$.
145	(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон  из 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.25 (d, 6H), 1.61-1.84 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.43 (br. d, 2H), 2.47-2.56 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.75 (dd, 1H), 2.88-3.01 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 4.62 (br. s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.97 (td, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.57 (d, 1H). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$.

146	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(4-изопропил-1,3-тиазол-2-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 4-изопропил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.24 (d, 6H), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.44 (br. d, 1H), 2.48-2.56 (m, 1H, скрыт сигналом DMSO), 2.64 (br. d, 1H), 2.74 (br. d, 1H), 2.98-3.12 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.60 (br. s, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.63 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 506/508 $[M+H]^+$.
147	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(1,3-тиазол-2-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 1,3-Тиазол-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.67-1.92 (m, 4H), 2.42-2.57 (m, 1H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.70 (br. t, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.62 (br. s, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.02 (q, 2H), 8.63 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 464/466 $[M+H]^+$.
148	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 4-метил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.67-1.77 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.42- 2.57 (m, 2H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.64 (br. d, 1H), 2.72 (br. d, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 5.64 (br. s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.63 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 478/480 $[M+H]^+$.

149	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 5-метил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.64-1.90 (m, 4H), 2.40-2.57 (m, 5H, частично скрыт сигналом DMSO), 2.68 (br. t, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.59 (br. s, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 6.99 (td, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.62 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.68 мин; MS (ESIpos): m/z = 478/480 $[M+H]^+$.
150	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)метанон  из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида и 4,5-Диметил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.65-1.89 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (br. d, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.57 (br. s, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.63 (d, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.75 мин; MS (ESIpos): m/z = 492/494 $[M+H]^+$.
151	5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*Рацемат*)  из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин- дигидрохлорида (*Рацемат*) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.46-1.99 (m, 4H), 2.62-2.75 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 3.75H), 3.89-4.01 (m, 1H), 4.20- 4.41 (m, 2.25H), 6.83-7.02 (m, 2H), 7.17 (d, 0.75H), 7.25-7.35 (m, 1.25H), 7.55-7.70 (m, 3H), 7.73-7.86 (m, 3H), 8.54-8.64 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.39 мин; MS (ESIpos): m/z = 532/534 $[M+H]^+$.

152	5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-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-a]пиридин- дигидрохлорида (*Рацемат*) и 2-фторбензойной кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.48-1.97 (m, 4H), 2.61-3.04 (m, 4H), 3.42 (br. d, 1H), 3.76 (br. d, 0.75H), 4.16-4.29 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.92-7.02 (m, 1H), 7.20-7.39 (m, 4H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.56-7.72 (m, 3H), 7.74-7.86 (m, 2H), 8.54-8.63 (m, 1H). LC-MS (Метод 5): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$.
153	5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*Рацемат*)  из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин- дигидрохлорида (*Рацемат*) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.51-2.00 (m, 4H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.91 (br. s, 0.75H), 3.14 (br. d, 0.25H), 3.38-3.59 (m, 2H), 3.69-3.83 (m, 3.75H), 4.17-4.32 (m, 2H), 4.39 (br. s, 0.25H), 6.87-7.03 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.56-7.69 (m, 3H), 7.71-7.86 (m, 3H), 8.54-8.64 (m, 1H). LC-MS (Метод 5): R_t = 1.07 мин; MS (ESIpos): m/z = 550/552 $[M+H]^+$.

Пример 154. 3-{[2-(4-Хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-N-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид



8.5 мг (0.10 ммоль) изопропилизоцианата поместили в углубления микротитрационного планшета с 96 ячейками и охладили до 0°C. Отдельно растворили 42.6 мг (0.10 ммоль) 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида в 0.8 мл 1,2-дихлорэтана, смешали с 0.052 мл (0.3 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и охладили до 8°C. Оба раствора объединили на микротитрационном планшете и сначала встряхивали в течение 1 ч при 0°C. Затем оставили нагреваться до комнатной температуры и встряхивали далее в течение ночи при комнатной температуре. Затем полностью удалили растворитель с помощью центробежной сушилки. Остаток растворили в 0.6 мл ДМФ, отфильтровали и разделили фильтрат с помощью препаративной ЖХ-МС с помощью одного из следующих методов на компоненты.

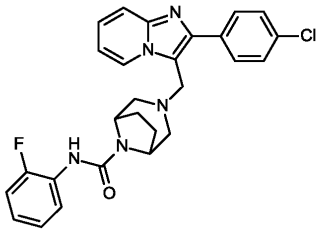
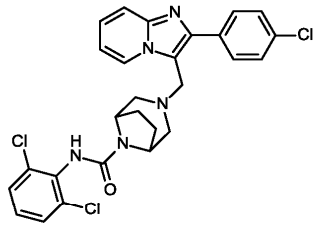
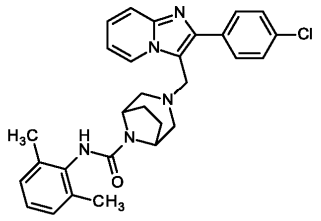
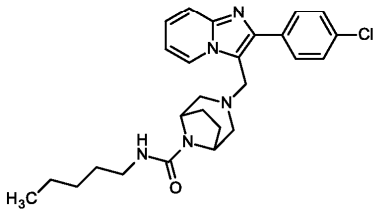
Инструмент МС: Waters, прибор ВЭЖХ: Waters; Колонка: Waters X-Bridge C18, 19 мм×50 мм, 5 мкм; элюент A: вода + 0.375% аммиака, элюент B: ацетонитрил + 0.375% аммиак, с градиентом элюента; поток: 40 мл/мин; УФ-детектирование: диодноматричный детектор (DAD) 210-400 нм. или

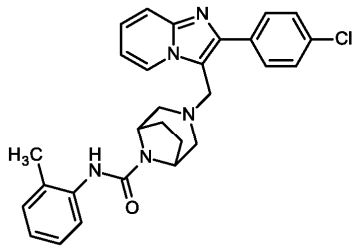
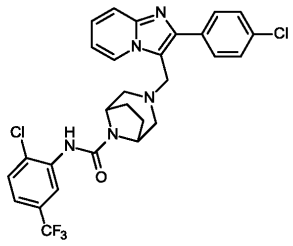
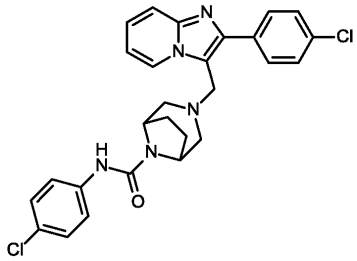
инструмент МС: Waters, прибор ВЭЖХ: Waters; колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C 18(2) 100A, AXIA Tech., 50 мм×21.2 мм; элюент A: вода + 0.0375% муравьиная кислота, элюент B: ацетонитрил + 0.0375% муравьиной кислоты, с градиентом элюента; поток: 40 мл/мин; УФ-детектирование: диодноматричный детектор (DAD) 210-400 нм.

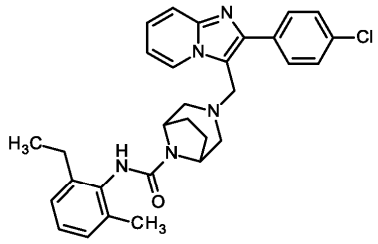
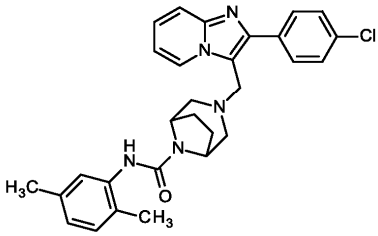
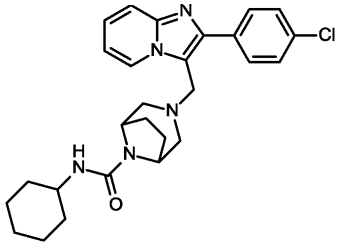
Таким образом получили 2.8 мг (6% теор. вых., чистота 100%) упомянутого в заголовке соединения.

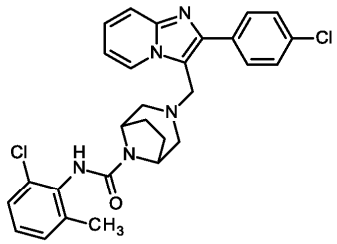
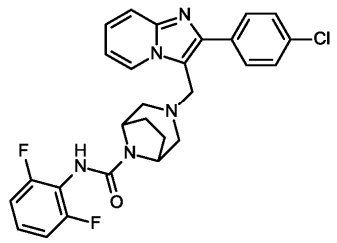
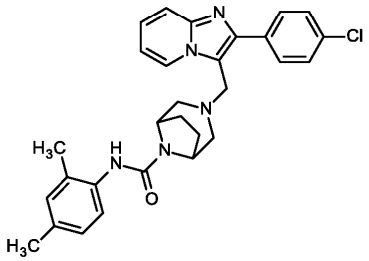
LC-MS (метод 7, ESIpos): R_t = 0.85 мин; m/z = 438 $(M+H)^+$.

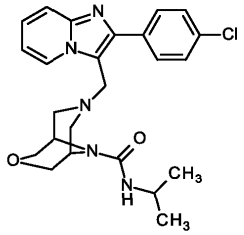
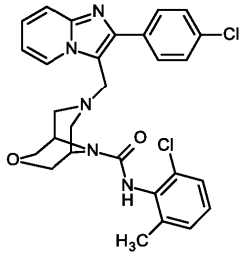
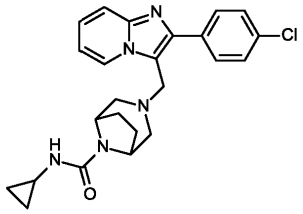
Аналогично примеру 154 параллельно-синтетическим способом получили следующие соединения из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида (у примеров 155-167 и 170-187) или 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида (у примеров 168, 169 и 188-198) и соответствующего изоцианата, карбамоилхлорида или хлорформиата:

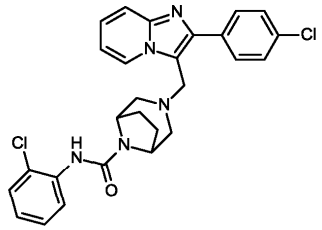
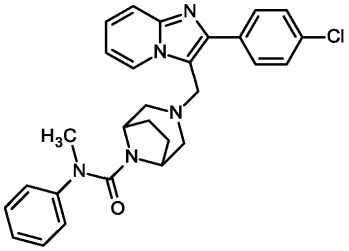
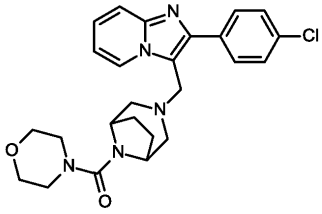
Пример	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
155	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (38% теор. вых.; чистота 97%)	R_t = 0.91 мин; m/z = 490 $(M+H)^+$
156	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (8% теор. вых.; чистота 96%)	R_t = 0.93 мин; m/z = 540 $(M+H)^+$
157	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (14% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.92 мин; m/z = 500 $(M+H)^+$
158	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-пентил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (15% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.93 мин; m/z = 466 $(M+H)^+$

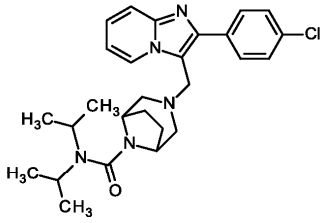
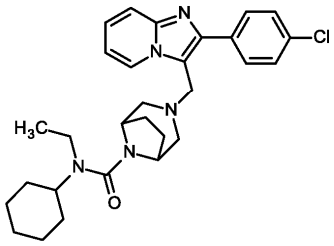
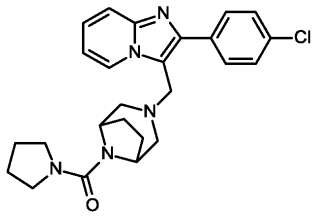
159	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (8% теор. вых.; чистота 96%)	R_t = 0.92 мин; m/z = 486 $(M+H)^+$
160	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (45% теор. вых.; чистота 92%)	R_t = 1.06 мин; m/z = 574 $(M+H)^+$
161	*N*-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (50% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.98 мин; m/z = 506 $(M+H)^+$

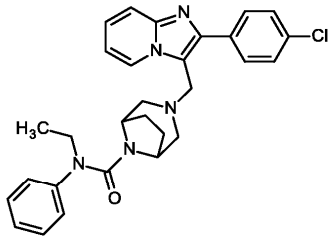
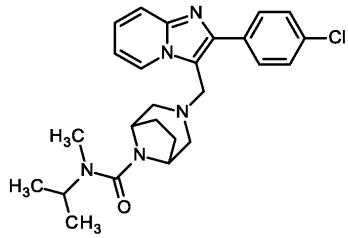
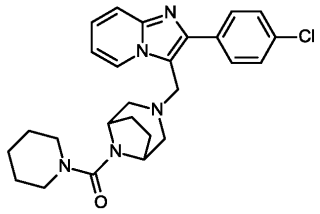
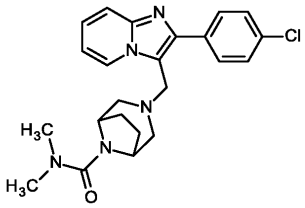
162	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2-этил-6-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (15% теор. вых.; чистота 97%)	R_t = 0.96 мин; m/z = 514 $(M+H)^+$
163	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,5-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (19% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.96 мин; m/z = 500 $(M+H)^+$
164	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-циклогексил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (35% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.93 мин; m/z = 478 $(M+H)^+$

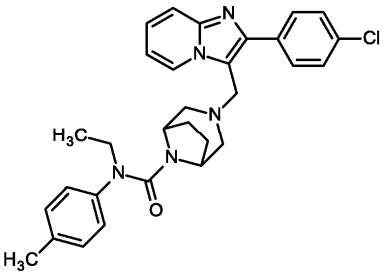
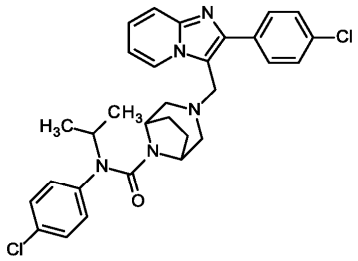
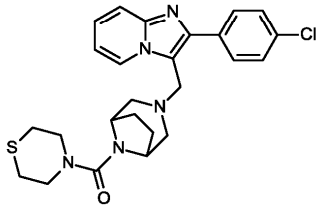
165	*N*-(2-хлор-6-метилфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (37% теор. вых.; чистота 97%)	R_t = 0.93 мин; m/z = 520 $(M+H)^+$
166	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (23% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.90 мин; m/z = 508 $(M+H)^+$
167	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,4-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (5% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.96 мин; m/z = 500 $(M+H)^+$

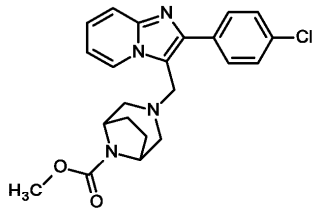
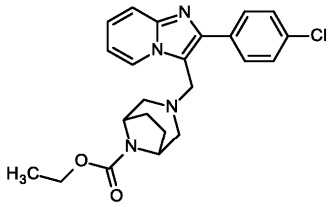
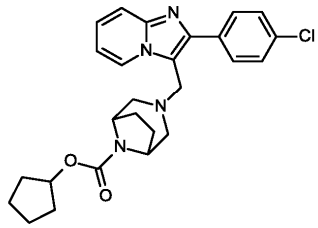
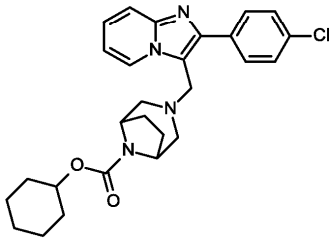
168	7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид  (16% теор. вых.; чистота 94%)	R_t = 0.77 мин; m/z = 454 $(M+H)^+$
169	*N*-(2-хлор-6-метилфенил)-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид  (2% теор. вых.; чистота 93%)	R_t = 0.82 мин; m/z = 536 $(M+H)^+$
170	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-циклопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (4% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.79 мин; m/z = 436 $(M+H)^+$

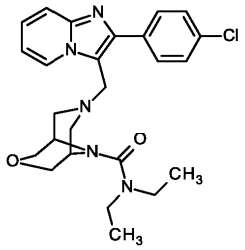
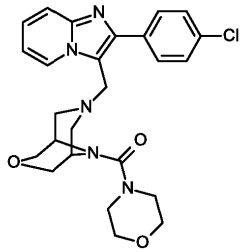
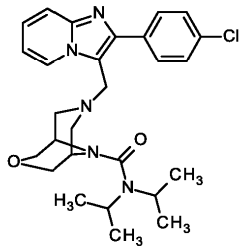
171	*N*-(2-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (6% теор. вых.; чистота 97%)	R_t = 0.93 мин; m/z = 506 $(M+H)^+$
172	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-метил-*N*-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (38% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.95 мин; m/z = 486 $(M+H)^+$
173	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(морфолин-4-ил)метанон  (6% теор. вых.; чистота 98%)	R_t = 0.81 мин; m/z = 466 $(M+H)^+$

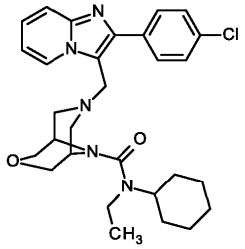
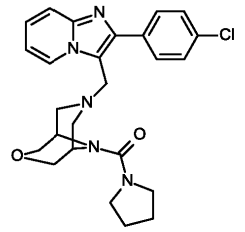
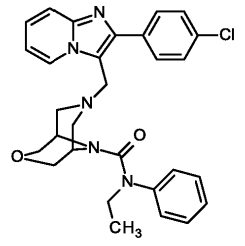
174	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N,N*-диизопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (20% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.98 мин; m/z = 480 $(M+H)^+$
175	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-циклогексил-*N*-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (44% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 1.04 мин; m/z = 506 $(M+H)^+$
176	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пирролидин-1-ил)метанон  (6% теор. вых.; чистота 93%)	R_t = 0.87 мин; m/z = 450 $(M+H)^+$

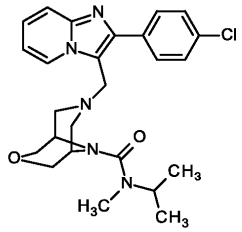
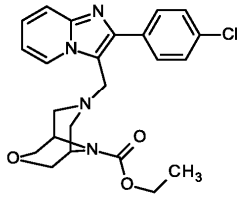
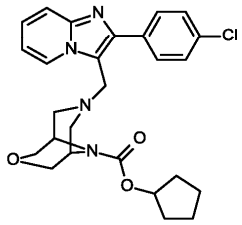
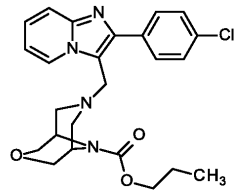
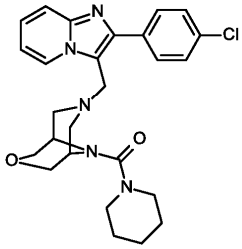
177	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-этил-*N*-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (40% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.98 мин; m/z = 500 $(M+H)^+$
178	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-*N*-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (2% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.90 мин; m/z = 452 $(M+H)^+$
179	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пиперидин-1-ил)метанон  (19% теор. вых.; чистота 97%)	R_t = 0.92 мин; m/z = 464 $(M+H)^+$
180	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*,*N*-диметил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (11% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.83 мин; m/z = 424 $(M+H)^+$

181	3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-этил-*N*-(4-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (38% теор. вых.; чистота 95%)	R_t = 1.02 мин; m/z = 514 $(M+H)^+$
182	*N*-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид  (19% теор. вых.; чистота 99%)	R_t = 1.05 мин; m/z = 548 $(M+H)^+$
183	(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(тиоморфолин-4-ил)метанон  (22% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.89 мин; m/z = 482 $(M+H)^+$

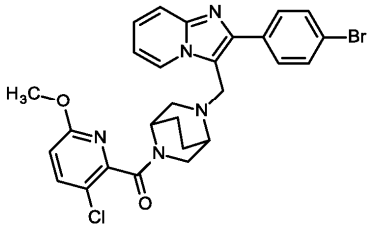
184	Метил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  (7% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.85 мин; m/z = 411 $(M+H)^+$
185	Этил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  (15% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.89 мин; m/z = 425 $(M+H)^+$
186	Циклопентил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  (12% теор. вых.; чистота 99%)	R_t = 0.98 мин; m/z = 465 $(M+H)^+$
187	Циклогексил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат  (8% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 1.02 мин; m/z = 479 $(M+H)^+$

188	7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N,N*-диэтил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид  (35% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.78 мин; m/z = 468 $(M+H)^+$
189	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(морфолин-4-ил)метанон  (27% теор. вых.; чистота 97%)	R_t = 0.72 мин; m/z = 482 $(M+H)^+$
190	7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N,N*-диизопропил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид  (27% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.84 мин; m/z = 496 $(M+H)^+$

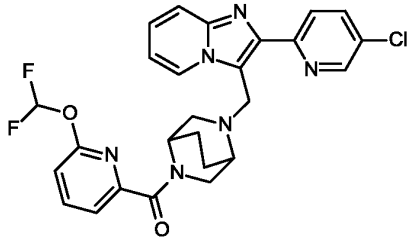
191	7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-циклогексил-*N*-этил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид  (43% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.90 мин; m/z = 522 $(M+H)^+$
192	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(пирролидин-1-ил)метанон  (27% теор. вых.; чистота 96%)	R_t = 0.76 мин; m/z = 466 $(M+H)^+$
193	7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-этил-*N*-фенил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид  (30% теор. вых.; чистота 99%)	R_t = 0.86 мин; m/z = 516 $(M+H)^+$

194	7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-*N*-метил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид  (44% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.78 мин; m/z = 468 $(M+H)^+$
195	Этил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат  (9% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.79 мин; m/z = 441 $(M+H)^+$
196	Циклопентил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат  (6% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.87 мин; m/z = 481 $(M+H)^+$
197	Пропил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат  (7% теор. вых.; чистота 100%)	R_t = 0.83 мин; m/z = 455 $(M+H)^+$
198	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(пиперидин-1-ил)метанон  (7% теор. вых.; чистота 98%)	R_t = 0.79 мин; m/z = 480 $(M+H)^+$

По аналогии с примером 21 и 33 из указанных эдуктов получили следующее соединение:

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
199	(5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*Рацемат*)  из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-a]пиридин-дигидрохлорида (*Рацемат*) и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.51-1.98 (m, 4H), 2.60 (dd, 0.75H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.80 (br. s, 0.5H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.20 (br. s, 0.5H), 3.35-3.46 (m, 1.25H), 3.71-3.85 (m, 3.75H), 4.18-4.35 (m, 2H), 4.38 (br. s, 0.25H), 6.85-7.02 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.56-7.70 (m, 3H), 7.72-7.94 (m, 3H), 8.53-8.62 (m, 1H). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.54 мин; MS (ESIpos): m/z = 566/567/568/569 $[M+H]^+$.

Пример 200. (5-{[2-(5-Хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло [2.2.2]окт-2-ил)[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанон (энантиомер 1)



45 мг (0.24 ммоль) 6-(дифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 123 мг (0.32 ммоль) 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (HATU) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло [2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1), а также 190 мкл (1.08 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (метод 6) на компоненты. Получили 79 мг (0.15 ммоль, 70% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

LC-MS (метод 2): R_t = 1.29 мин; m/z = 525/527 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.51-2.08 (m, 4H), 2.73 (br. s, 0.25H), 2.85-2.94 (m, 1.5H), 2.98-3.10 (m, 1.25H), 3.38 (dd, 0.75H), 3.49 (d, 0.25H), 3.78-4.05 (m, 1.75H), 4.41 (br. s, 0.25H), 4.56-4.79 (m, 2H), 6.94-7.05 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 1.25H), 7.45-7.87 (m, 2.75H), 7.95-8.12 (m, 2H), 8.17-8.26 (m, 1H), 8.45 (d, 0.25H), 8.47-8.53 (m, 1H), 8.65 (d, 0.75H).

B. 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.

B-1. Электрофизиологический анализ In vitro каналов TASK-1 и TASK-3 с помощью техники 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 ng cRNA-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 проводилось с помощью гравиционнной перфузионной системы. При этом яйцеклетки находились в измерительной камере и обрабатывались потоком раствора 10 мл/мин. Уровень измерительной камеры контролировали и регулировали откачиванием раствора перистальтическим насосом.

В следующей табл. 1 представлена определенная во время этого испытания полумаксимальная ингибиция человеческих каналов TASK-1 и TASK-3 (IC_{50}-значение) на основе примеров выполнения изобретения.

Таблица 1

Пример №	TASK-1 IC_{50} [нм]	TASK-3 IC_{50} [нм]
21	27.3 ± 5.4	16.3 ± 0.9
24		31.2 ± 5.8
26	54.0 ± 16.1	12.0 ± 3.3
34	18.6 ± 4.3	10.3 ± 0.9
86	17.1 ± 3.5	58.4 ± 12.1
92	13.5 ± 1.2	5.9 ± 1.8
102	8.7 ± 3.6	4.3 ± 3.5
104	60.7 ± 12.0	4.2 ± 1.0
115	22.8 ± 3.7	186.2 ± 5.4
126	127.4 ± 8.5	714.2 ± 0.9

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

B-2. Ингибиция рекомбинантных TASK-1 и TASK-3 in vitro.

Исследования ингибиции 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 описанного в следующих ссылках метода [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-kitsl. 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 IC_{50}.

В следующей табл. 2 представлены средние значения IC_{50}, 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} [нм]	TASK-3 IC_{50} [нм]
4	560	43
5	200	150
6	394	410
10	1090	230
11	1400	940
12	3000	8300
14	5100	860
15	397	82
16	1300	600
21	240	60
22	170	13
23	790	170
24	140	4.5
25	120	5.6
26	690	42
29	460	50

30	770	21
31	310	26
32	270	9.6
33	140	26
34	855	84
35	350	200
36	670	250
37	350	63
38	790	380
39	640	370
40	533	104
41	76	3.9
42	880	17
43	320	8.9
44	130	3.3
45	340	13
46	73	5
47	70	15
48	390	17
49	740	12
51	290	34
52	170	10
53	140	34
54	470	76
55	2000	320
57	1400	240
60		610
61	680	87
62	2800	760
63	490	140
64	280	17
65	2000	460
66	1100	110
67	990	220
69	870	101
70	1900	160
71	130	24
72	2000	120
73	160	9.6
74	330	23
75	380	30
76	240	14
77	810	44
78	1600	65
79	1000	190
80	310	15
81	520	25
82	230	420
83	134	14
84	1100	400
85	520	53
86	331	126
87	583	160
88	766	210
89	827	220
90	958	79
91	1350	89
92	895	29
93	2300	510
94	530	130
95	1700	350
96	240	4.5
97	390	7.8
98	450	14

99	470	16
100	250	17
101	370	7.2
102	277	56
103	540	20
104	255	32
105	830	20
106	870	110
107	1000	33
108	1100	95
109	693	92
110	780	300
111	110	25
112	200	29
113	89	21
114	480	340
115	4240	2400
116	535	340
117	635	520
118	860	1000
119	1100	1500
120	1100	180
121	1700	2800
122	1100	120
123	2000	1600
126	17900	713
127	9450	670
135	4100	160
136	9300	44
137	190	14
138	75	6.8
139	290	18
140	160	21
141	250	59
142	240	98
143	130	14
144	180	27
145	280	27
146	920	340
147	12	15
148	23	2.7
149	3000	300
150	2700	210
151	72	1.8
152	2900	75
153	1000	34
154	130	29
155	610	210

156	1200	15
157	24	7.4
158	760	110
159	2900	220
160	7600	1000
161	7700	1000
162	53	13
163	1400	160
164	3100	1000
165	25	
166	990	44
167	3000	350
168	1400	130
169	3600	110
170	1200	64
171	1800	26
172	5200	80
173	1700	32
174	91	13
175	43	200
176	49	10
177	4000	130
178	290	17
179	270	2.9
180	220	23
181	4100	1000
182	6100	1000
183	450	26
184	2900	72
185	120	
186	730	44
187	3800	200
188	60	5.9
189	8300	520
190	170	19
191	9500	190
192	870	73
193	7100	100
194	3000	290
195	230	8.1
196	440	52
197	150	13
198	810	60
199	33	1.8
200	877	75

Из данных в табл. 2 видно, что достигли как блокады TASK-1, так и TASK-3. Таким образом, результаты в табл. 2 подтверждают механизм действия соединений согласно изобретению, как дуальных ингибиторов TASK-1/3.

B-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 трахеи, 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 H_2O). 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 действия 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 внутрижелудочно.

B-4. Электрофизиологическое определение скорости вымывания соединений In vitro после соединения с человеческим TASK-1-каналом с помощью метода зажима напряжения с двумя электродами в Xenopus laevis-ооцитах.

От животных, которые были наркотизированы трикаином, получили Xenopus laevis-ооциты. Яичники обработали коллагеназой (1 мг/мл, набор Worthington, тип II), поместили в OR2-раствор (82.5 мм NaCl, 2 мм KCl, 1 мм мг Cl_2, 5 мм HEPES; pH 7.4) на 120 мин и затем хранили в анализируемом растворе ND96 (96 мм NaCl, 2 мм KCl, 1.8 мм $CaCl_2$, 1 мм мг Cl_2, 5 мм HEPES; pH 7.5) с дополнительным пируватом натрия (275 мг/л), теофиллином (90 мг/л) и гентамицином (50 мг/л) при 18°C. hTASK-1 и hTASK-3 субклонировали в pSGEM-векторе и получили cRNA после линеаризации с NHEI и транскрипцией in vitro с T7-полимеразой. В яичники раздельно сделали инъекции 5-20 ng cRNA-раствора, который кодирует hTASK-1. Проводили стандартный метод зажима напряжения с двумя электродами [Stühmer, Methods Enzymol. 207, 319-339 (1992)] при комнатной температуре (21-22°C) с турбоусилителем TEC-10CD (NPI), как описывалось ранее [Decher et al., FEBS Lett. 492, 84-89 (2001)]. Интервал измерений составлял 2 кГц, и данные фильтровали при 0.4 кГц. Применение вещества осуществляли с помощью гравитации через электролит, причем применяли ND96. Затем селекционировали Xenopus laevis-ооциты, как описывалось выше, сделали инъекции TASK-1-cRNA и подвергли электрофизиологическому анализу с помощью метода зажима напряжения с двумя электродами.

Заранее ингибировали TASK-1-каналы введением соединения согласно изобретению до значения примерно 40%. При этом установили указанные ниже в табл. 3 концентрации, которые были определены заранее во время анализа соответствующих IC_{50}-значений. Затем методом зажима напряжения по меньшей мере в течение часа регистрировали восстановление TASK-1-обусловленного мембранного потока. Это восстановление вызвано вымыванием соответствующего соединения TASK-1-канала.

На одно соединение исследовали по меньшей мере 6 ооцитов. Измерения с использованием триггерных зажимов продолжались по меньшей мере 1.5 ч (введение ингибитора плюс последующее одночасовое измерение вымывания). Ооциты, которые обнаружили утечку во время измерений, выбросили; представленные в табл. 3 результаты учитывали только те ооциты, которые оставались стабильными на протяжении всего процесса измерений.

Таблица 3

Пример №	**концентрация [нм]**	**количество используемых измерений**	**скорость вымывания [% $ч^{-1}$]**
21	30	6/6	40
26	60	6/7	17
29	45	5/6	17
33	80	5/6	55

C. 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%-м 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 соединение согласно изобретению. При помешивании добавляют воду. В завершение перемешивают набухший Rhodigel примерно 6 ч.

Орально применяемые растворы.

Состав: 500 мг соединения согласно изобретению, 2.5 г полисорбата и 97 г полиэтиленгликоля 400. Разовая 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.

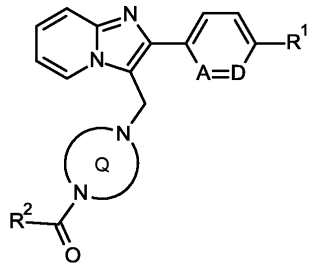
Соединение согласно изобретению в концентрации меньше насыщенной растворимости растворяют в физиологически совместимом растворителе (например, изотоническом растворе поваренной соли, растворе глюкозы 5% и/или ПЭГ 400-растворе 30%). Раствор фильтруют в стерильных условиях и разливают в стерильные и непирогенные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

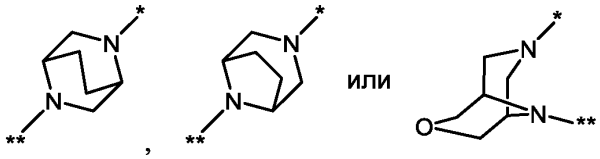
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I),

в которой кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



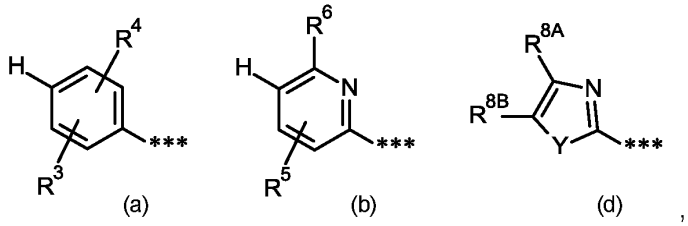
причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой,

** обозначают связь с карбонильной группой,

A и D, соответственно, означают CH, или один из этих кольцевых членов означает CH, а другой означает N,

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

R^2 означает циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R^2 означает фенильную группу формулы (a), пиридильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d)



причем *** обозначают связь с соседней карбонильной группой,

R^3 означает водород, фтор или хлор,

R^4 означает фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

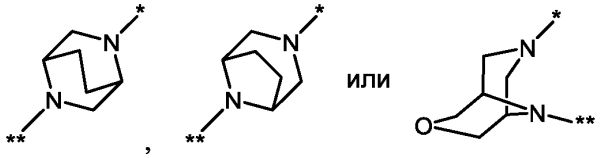
R^6 означает метокси, дифторметокси, трифторметокси, изопропокси или циклобутилокси,

R^{8A} и R^{8B} означают в каждом случае водород, и

Y означает $N(CH_3)$,

а также его физиологически приемлемые соли.

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



,

причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой,

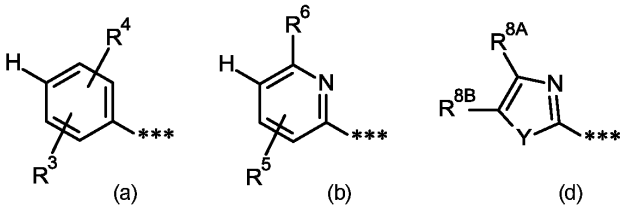
** обозначают связь с карбонильной группой,

A означает CH или N,

D означает CH,

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

R^2 означает циклобутил, циклопентил или циклогексил, или R^2 означает фенильную группу формулы (a), пиридильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d)



,

причем *** обозначают связь с соседней карбонильной группой,

R^3 означает водород, фтор или хлор,

R^4 означает фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^5 означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

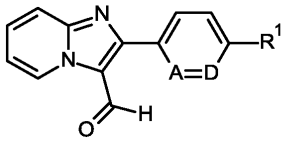
R^6 означает метокси, дифторметокси, трифторметокси, изопропокси или циклобутилокси,

R^{8A} и R^{8B} означают, соответственно, водород, и

Y означает $N(CH_3)$,

а также его физиологически приемлемые соли.

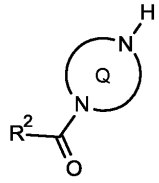
3. Способ получения соединения формулы (I), как определено в п.1 или 2, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



(II),

в которой A, D и R^1 имеют указанные в п.1 или 2 значения,

в присутствии восстановителя, выбранного из боргидрида щелочного металла, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)

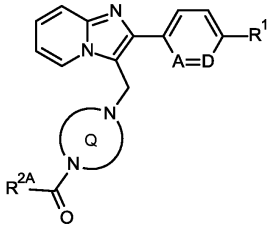


(III),

в которой R^2 и кольцо Q имеют указанные в п.1 или 2 значения,

в присутствии растворителя, выбранного из группы, включающей спирты, простые эфиры, полярные апротические растворители или их смеси.

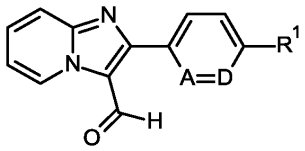
4. Способ получения соединения формулы (I-A)



(I-A),

в которой A, D, R^1 и Q имеют указанное в п.1 или 2 значение, и R^{2A} означает $(C_4\text{-}C_6)$-циклоалкил или означает фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), как описано в п.1 или 2,

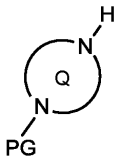
отличающийся тем, что соединение формулы (II)



(II),

в которой A, D и R^1 имеют указанные в п.1 или 2 значения,

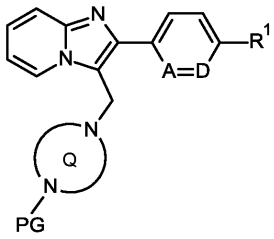
в присутствии восстановителя, выбранного из боргидрида щелочного металла, подвергают взаимодействию с защищенным диазагетеробициклом формулы (IV)



(IV),

в которой кольцо Q имеет указанное в п.1 или 2 значение, и PG означает защитную аминогруппу, выбранную из трет-бутоксикарбонила, бензилоксикарбонила или (9H-фторен-9-илметокси)карбонила,

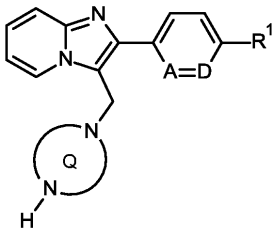
в присутствии растворителя, выбранного из группы, включающей спирты, простые эфиры, полярные апротические растворители или их смеси, с получением соединения формулы (V)



(V),

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

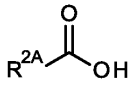
затем отделяют защитную группу PG и образовавшееся соединение формулы (VI)



(VI),

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

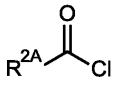
затем подвергают взаимодействию с соединением карбоновой кислоты формулы (VII)



(VII),

в которой R^{2A} имеет указанные выше значения,

при активации функции карбоновой кислоты в (VII) или с помощью соответствующего хлорангидрида кислоты формулы (VIII)



(VIII),

в которой R^{2A} имеет вышеуказанные значения.

5. Способ по п.3 или 4, в котором дополнительно полученное соединение формулы (I) или (I-A) разделяют на его энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или соответствующими (i) растворителями и/или (ii) кислотами превращают в его физиологически приемлемые соли.

6. Применение соединения, как определено в одном из пп.1, 2, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

7. Применение по п.6, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна и храпа.

8. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп.1, 2, в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

9. Лекарственное средство по п.8, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна и храпа.

10. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп.1, 2, в комбинации с одним или несколькими 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 средств и цитотоксических средств для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.

11. Лекарственное средство по п.10, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна и храпа.

12. Способ лечения и/или предотвращения нарушений дыхания, нарушения сердечного ритма, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний у людей и животных с помощью применения действующего количества по меньшей мере одного соединения, как определено в одном из пп.1, 2, или лекарственного средства, как определено в одном из пп.8, 9.

13. Способ лечения и/или предотвращения по п.12, где нарушения дыхания представляют собой нарушения дыхания во время сна, выбранные из синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна и храпа.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2