

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192558** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.12.07

(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 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 16180315.0; 16203964.8

(32) 2016.07.20; 2016.12.14

(33) EP

(62) 201990341; 2017.07.10

(71) Заявитель:
**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)

(57) Изобретение касается новых (имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метилзамещенных диазагетеробициклических соединений, способов их получения, их применения отдельно или в комбинациях для лечения и/или предупреждения заболеваний, а также их применения для изготовления лекарственных средств для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности для лечения и/или предупреждения нарушений дыхания, включая нарушения дыхания во время сна, такие как синдром обструктивного и центрального апноэ сна и храпа. Далее настоящее изобретение касается способа обнаружения соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами.

A1

202192558

202192558

A1

Замещенные диазагетеробикарбонические соединения и их применение

Настоящее изобретение касается новых (имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил-замещенных диазагетеробикарбонических соединений, способа их получения, их применение отдельно или в комбинациях для лечения и/или предупреждения заболеваний, а также их применения для изготовления лекарственных средств для лечения и/или предупреждения заболеваний, в частности, для лечения и/или предупреждения нарушений дыхания, включая нарушения дыхания во время сна, синдром обструктивного и центрального апноэ сна и храпа. Далее настоящее изобретение касается способа получения соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами.

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 подобию последовательностей, структур и функций: TWIK, TREK, TASK, TALK, THIK и TRESK.

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

изменение внеклеточного рН-значения: Каналы ингибируются при кислотном рН-значении и активируются при щелочном рН-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 рН-независимости TASK-каналы берут на себя функцию сенсора, который переводит внутриклеточное изменение значения рН в соответствующие клеточные сигналы [Bayliss *et al.*, *Pflugers Arch.* 467, 917-929 (2015)]. Также в *Glomus caroticum*, периферическом хеморецепторе, который определяет рН, содержание O₂ и CO₂ крови и передает сигналы в дыхательный центр в стволе мозга для регуляции дыхания, экспримируются TASK-1 и TASK-3. Было показано, что TASK-1 нокаутированные мыши обнаруживают уменьшенную вентиляторную реакцию (увеличение частоты дыхания и объема вдоха) на гипоксию и нормоксичную гиперкапнию [Trapp *et al.*, *J. Neurosci.* 28, 8844-8850 (2008)]. Далее TASK-1- и TASK-3-каналы были обнаружены в двигательных нейронах *Nervus hypoglossus*, в XII-ом черепно-мозговом нерве, который обладает важной функцией для сохранения открытости 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 предотвращения сжимания глоточной мускулатуры дыхательного пути и для сенсibilизации 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 значения 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 анестезии верхних дыхательных путей у пациентов с

тяжелым апноэ сна можно наблюдать дополнительное уменьшение активности *Musculus genioglossus* во время сна [Berry *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)]. Пациенты с обструктивным апноэ сна имеют высокий риск смертности и заболеваемости вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, как, например, повышенное кровяное давление, инфаркт миокарда и апоплексический удар [Vrints *et al.*, *Acta Clin. Belg.* 68, 169-178 (2013)].

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

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

Обструктивный храп (*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. Патологические воздействия на сердце, циркуляцию крови и качество сна соответствуют воздействиям при обструктивном апноэ сна. Во время вдоха происходит патогенез, как при обструктивном апноэ сна при нарушенном механизме рефлекса 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 аутоимунного энцефаломиелита, индуцированного миелин-олигодендроглиоцитарным гликопротеином (MOG), на экспериментальной модели для рассеянного склероза, TASK-1 нокаутированные мыши обнаружили пониженную нейронную дегенерацию. Блокирование каналов TASK оказывает нейропротективное действие благодаря предотвращению нейронного апоптоза и поэтому может представлять интерес для лечения нейродегенеративных заболеваний [Bittner *et al.*, *Brain* 132, 2501-2516 (2009)].

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

TASK-1 и TASK-3 также экспримируются в сердце [Rinné *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 81, 71-80 (2015)]. Так как TASK-1 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 азидо-индуцированной легочной вазоконстрикции [Tang *et al.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 41, 476-483 (2009)].

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

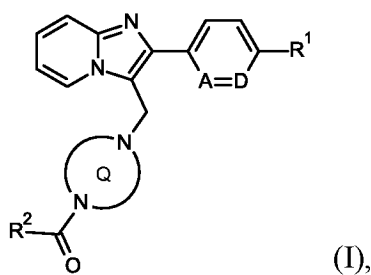
Каналы TASK возможно также имеют важное значение для апоптоза и онкогенеза. При биопсии клеток рака груди, толстой кишки и легких, а также в метастазирующих клетках рака простаты и в клетках меланомы было обнаружено, что TASK-3 обладает сильной надэкспрессией [Mu *et al.*, *Cancer Cell* 3, 297-302 (2003); Kim *et al.*, *APMIS* 112, 588-594 (2004); Pocsai *et al.*, *Cell. Mol. Life Sci.* 63, 2364-2376 (2006)]. Точечная мутация на канале TASK-3, которая 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-а]пиридины, в качестве антагонистов вещества Р для лечения заболеваний центральной нервной системы. В WO 02/066478-A1 описаны замещенные имидазо[1,2-а]пиридины как агонисты GnRH для лечения гормонально зависимых заболеваний репродуктивной системы. Из WO 2004/035578-A1 известны производные 3-(аминометил)имидазо[1,2-а]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-а]пиридина, которые подходят в качестве

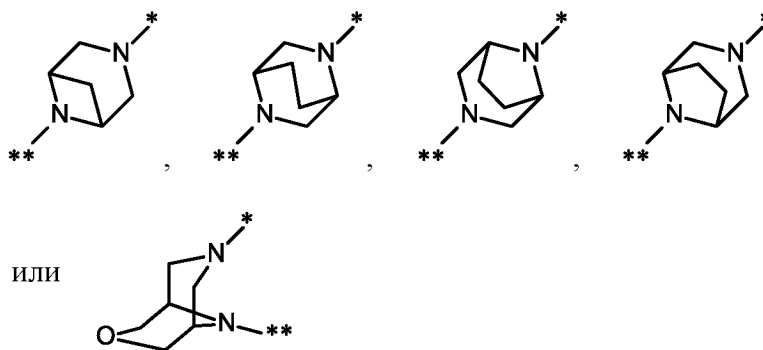
модуляторов рецепторов GABA_A также для лечения заболеваний ЦНС. В WO 2011/113606-A1 и WO 2012/143796-A2 описывают бициклические производные имидазола, которые подходят для лечения бактериальных инфекций или воспалительных заболеваний. Из EP 2 671 582-A1 известны бициклические производные имидазола и их терапевтические возможности применения в качестве ингибиторов калиевых каналов Т-типа. В WO 2012/130322-A1 описывают производные 2,6-диарил-3-(пиперазинометил)имидазо[1,2-а]пиридина, которые благодаря их HIF-1 ингибирующей активности особенно подходят для лечения воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний. В WO 2014/187922-A1 описаны различные производные 2-фенил-3-(пиперазинометил)имидазо[1,2-а]пиридина в качестве ингибиторов транспортеров глюкозы (GLUT), которые можно применять для лечения воспалительных, профилиративных, метаболических, неврологических и/или аутоимунных заболеваний. В WO 2015/144605-A1 описаны ацилированные бициклические соединения амина, подходят в качестве ингибиторов аутоаксина и продуктов лизофосфатидной кислоты для лечения различных заболеваний. WO 2016/084866-A1 и WO 2016/088813-A1 обнаруживают ацилированные диазациклические соединения, которые можно применять благодаря их антагоническому действию на рецепторы орексина для лечения нейродегенеративных заболеваний, ментальных расстройств, пищевых расстройств и расстройств сна, особенно бессонницы.

(I) Предметом настоящего изобретения являются соединения общей формулы



в которой

кольцо Q означает диазгетеробикал формулы



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

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

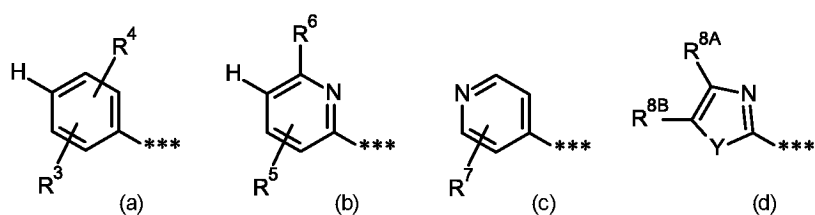
R¹ означает галоген, циано, (C₁-C₄)-алкил, циклопропил или циклобутил, причем (C₁-C₄)-алкил может быть до трех раз замещен фтором, и циклопропил и циклобутил могут быть замещены до двух раз фтором,

и

R² означает (C₄-C₆)-циклоалкил, где кольцевая CH₂-группа может быть замещена на -O-,

или

R² означает фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d)



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

R³ означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R⁴ означает водород, фтор, хлор, бром, циано, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкокси,

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

R⁵ означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R⁶ означает водород, (C₁-C₃)-алкокси, циклобутилокси, оксетан-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси или тетрагидро-2*H*-пиран-4-илокси, причем (C₁-C₃)-алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

R⁷ означает водород, фтор, хлор, бром, (C₁-C₃)-алкил или (C₁-C₃)-алкокси,

R^{8A} и R^{8B} являются одинаковыми или различными и независимо друг от друга означают водород или (C₁-C₃)-алкил,

и

Y означает N(R⁹), O или S, wogin

R⁹ представляет собой водород или (C₁-C₃)-алкил,

или

R² означают группу -OR¹⁰ или -NR¹¹R¹², где

R¹⁰ означает (C₁-C₄)-алкил или (C₄-C₆)-циклоалкил,

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

и

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

и

причем фенил, а также фенильная группа в бензиле могут быть замещены до двух раз, одинаково или различно, остатком, выбранным из ряда фтора, хлора, метила, этила и трифторметила,

или

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

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

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

В качестве солей в рамках настоящего изобретения предпочтительными являются физиологически не вызывающие сомнений соли 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.

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

Соединения согласно изобретению, в зависимости от их структуры, могут существовать в различных стереоизомерных формах, т.е. в виде конфигурационных изомеров или, при необходимости, также в виде конформационных изомеров (энантиомеры и/или диастереоизомеры, включая атропические изомеры). Поэтому данное изобретение содержит энантиомеры и диастереоизомеры и их смеси. Из подобных смесей энантиомеров и/или

диастереоизомеров выделяют стереоизомерно единые составные части известным способом; предпочтительно здесь используют хроматографические способы, 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 содержит пролекарства соединений согласно изобретению. Понятие "пролекарства" при этом обозначает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, однако во время своего время воздействия в организме, например, метаболическим или гидролитическим способом превращается в соединения согласно изобретению.

В рамках настоящего изобретения заместители и остатки, если не предусмотрено ничего другого, имеют следующие значения:

(C₁-C₆)-алкил означает в рамках изобретения прямой или с разветвленной цепью алкильный остаток с 1 - 6 атомами углерода. Например, должны быть названы: метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, *n*-гексил, 2-гексил и 3-гексил.

(C₁-C₄)-алкил означает в рамках изобретения прямой или с разветвленной цепью алкильный остаток с 1 - 4 атомами углерода. Например, должны быть названы: метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил.

(C₁-C₃)-алкил означает в рамках изобретения прямой или с разветвленной цепью алкильный остаток с 1 - 3 атомами углерода. Например, должны быть названы: метил, этил, *n*-пропил и изопропил.

(C₁-C₃)-алкил означает в рамках изобретения прямой или с разветвленной цепью алкильный остаток с 1 - 3 атомами углерода. Например, должны быть названы: метокси, этокси, *n*-пропокси и изопропокси.

(C₃-C₆)-циклоалкил означает в рамках изобретения моноциклическую, насыщенную циклоалкильную группу с 3 - 6 кольцевыми атомами углерода. Например, должны быть названы: циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

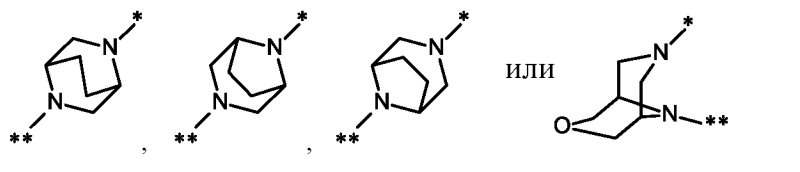
(C₄-C₆)-циклоалкил означает в рамках изобретения моноциклическую, насыщенную циклоалкильную группу с 4 - 6 кольцевыми атомами углерода. Например, должны быть названы: циклобутил, циклопентил и циклогексил.

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.

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

кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



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

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

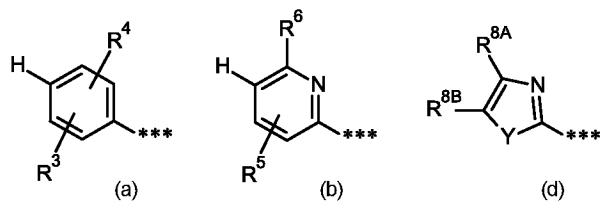
R¹ означает фтор, хлор, бром, метил, изопропил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил,

и

R² означает циклобутил, циклопентил или циклогексил,

или

R² означает фенильную группу формулы (a), пиридинильную 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, циано, (C_1-C_3) -алкил, (C_1-C_3) -алкокси или трифторметокси,

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

R^6 означает (C_1-C_3) -алкокси, который может быть до трех раз замещен фтором, или циклобутилокси,

R^{8A} и R^{8B} независимо друг от друга означают водород или метил,

и

Y означает $N(CH_3)$, O или S,

или

R^2 означает группу $-NR^{11}R^{12}$, где

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

и

R^{12} означает (C_1-C_6) -алкил или фенил,

причем фенил может быть замещен до двух раз, одинаково или различно, остатком, выбранным из ряда фтора, хлора, метила, этила и трифторметила,

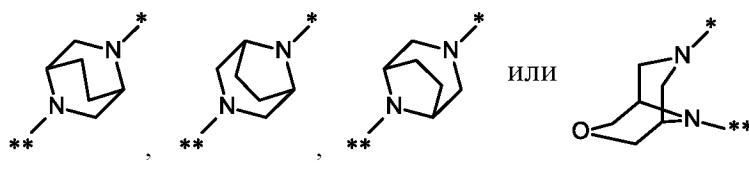
или

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

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

кольцо Q означает диазагетеробикал формулы



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

A означает СН или N,

D означает СН,

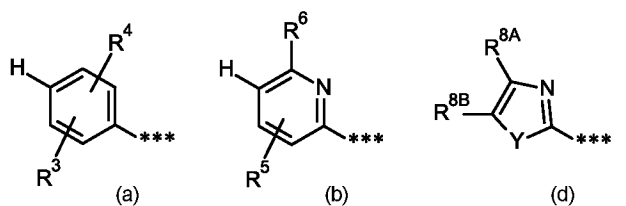
R¹ означает фтор, хлор, бром, метил, изопропил, *трет*-бутил, циклопропил или циклобутил,

и

R² означает циклобутил, циклопентил или циклогексил,

или

R² означает фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d)



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

R³ означает водород, фтор или хлор,

R⁴ означает фтор, хлор, циано, (C₁-C₃)-алкил, (C₁-C₃)-алкокси или трифторметокси,

R⁵ означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R⁶ означает (C₁-C₃)-алкокси, который может быть до трех раз замещен фтором, или циклобутилокси,

R^{8A} и R^{8B} независимо друг от друга означают водород или метил,

и

Y означает $N(CH_3)$, O или S ,

или

R^2 означает группу $-NR^{11}R^{12}$, где

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

и

R^{12} означает (C_1-C_6) -алкил или фенил,

причем фенил может быть замещен до двух раз, одинаково или различно, остатком, выбранным из ряда фтора, хлора, метила, этила и трифторметила,

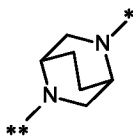
или

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

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

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

кольцо Q означает диазагетеробифенил формулы

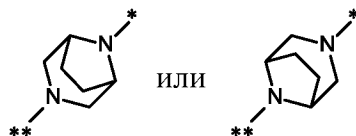


причем $*$ обозначает связь с соседней метиленовой группой, и $**$ обозначают связь с карбонильной группой,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

кольцо Q означает диазагетеробифенил формулы

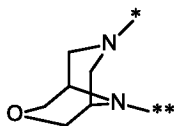


причем * обозначает связь с соседней метиленовой группой, и ** обозначают связь с карбонильной группой,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

кольцо Q означает диазагетеробикацикл формулы



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

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

A и D соответственно означают CH,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

A означает N, и D означает CH,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

R¹ означает хлор, бром или изопропил,

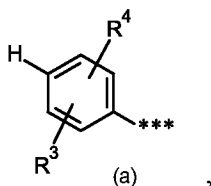
а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

R^2 означает циклобутил, циклопентил или циклогексил,
а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

R^2 означает фенильную группу формулы (a)



причем *** обозначают связь с соседней карбонильной группой,

R^3 означает водород, фтор или хлор,

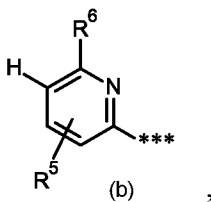
и

R^4 означает фтор, хлор, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

R^2 означает пиридинильную группу формулы (b)



причем *** обозначают связь с соседней карбонильной группой,

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

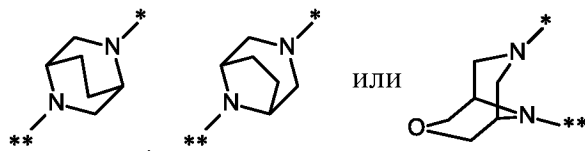
и

R^6 означает (C_1-C_3) -алкокси, который может быть до трех раз замещен фтором, или циклобутилокси,

а также их солей, сольватов и сольватов солей.

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

кольцо Q означает диазагетеробицикл формулы



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

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

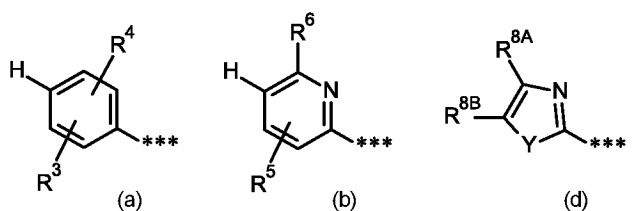
R¹ означает хлор, бром, изопропил или циклопропил,

и

R² означает циклобутил, циклопентил или циклогексил,

или

R² означает фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d)



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

R³ означает водород, фтор или хлор,

R⁴ означает фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R⁵ означает водород, фтор, хлор, бром или метил,

R⁶ означает метокси, диформетокси, трифторметокси, изопропокси или циклобутилокси,

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

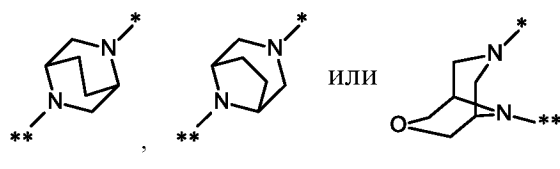
и

Y означает $N(CH_3)$,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один особенно предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения формулы (I), в которой

кольцо Q означает диазагетеробифидел формулы



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

A означает CH или N,

D означает CH,

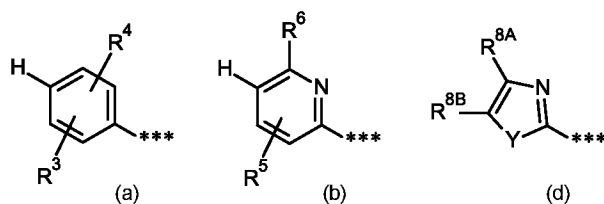
R^1 означает хлор, бром, изопропил или циклопропил,

и

R^2 означает циклобутил, циклопентил или циклогексил,

или

R^2 означает фенильную группу формулы (a), пиридиньную 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, диформетокси, трифторметокси, изопророкси или циклобутилокси,

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

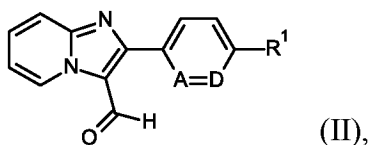
и

Y означает $N(CH_3)$,

а также их соли, сольваты и сольваты солей.

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

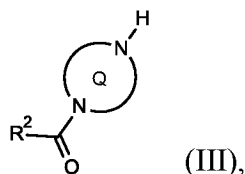
Другим предметом изобретения является способ получения согласно изобретению соединений формулы (I), отличающийся тем, что соединение формулы (II)



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

в присутствии подходящего восстановителя или

[A] с помощью соединения формулы (III)

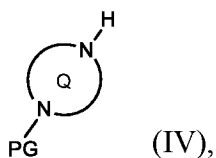


в которой R^2 и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

превращают в соединение формулы (I),

или

[B] с помощью защищенного диазгетеробицикла формулы (IV)

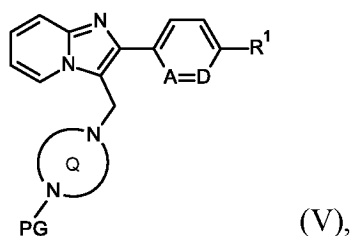


в которой кольцо Q имеет вышеуказанные значения,

и

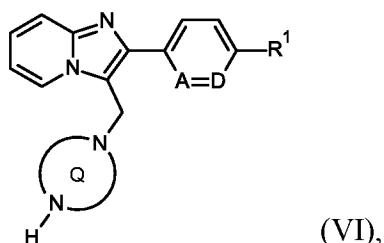
PG означает подходящую защитную аминогруппу, как, например, *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонил,

превращают сначала в соединение формулы (V)



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

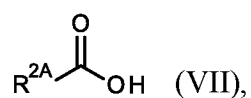
затем отделяют защитную группу PG, и образовавшееся соединение формулы (VI)



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

затем в зависимости от специфического значения остатка R²

[B-1] превращают с помощью соединения формулы (VII)

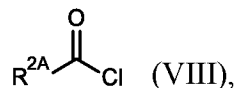


в которой

R^{2A} означает (C₄-C₆)-циклоалкил, где кольцевая CH₂-группа может быть замещена на -O-, или означает фенильную группу формулы

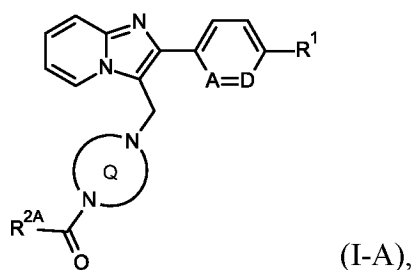
(a), пиридильную группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d), как описано выше,

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



в которой $\text{R}^{2\text{A}}$ имеет вышеуказанное значение,

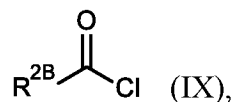
превращают в соединение формулы (I-A)



в которой A, D, R^1 , $\text{R}^{2\text{A}}$ и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

или

[B-2] с помощью хлорформиата или карбамоилхлорида формулы (IX)



в которой

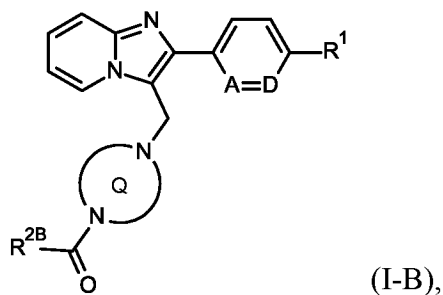
$\text{R}^{2\text{B}}$ означает $-\text{OR}^{10}$ или $-\text{NR}^{11\text{A}}\text{R}^{12}$,

R^{10} и R^{12} имеют соответственно вышеуказанные значения,

и

$\text{R}^{11\text{A}}$ имеет выше указанное значение для R^{11} , однако не означает водород,

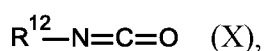
превращают в соединение формулы (I-B)



в которой A, D, R¹, R^{2B} и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

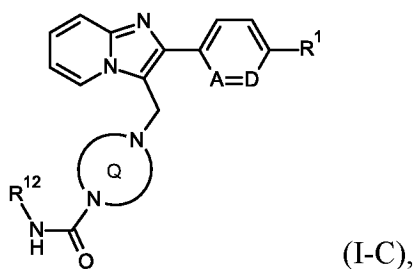
или

[B-3] с помощью изоцианата формулы (X)



в которой R¹² имеет вышеуказанные значения,

превращают в соединение формулы (I-C)



в которой A, D, R¹, R¹² и кольцо Q имеют вышеуказанные значения,

и полученные таким образом соединения формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C), при необходимости, разделяют на их энантиомеры и/или диастереоизомеры и/или соответствующими (i) растворителями и/или (ii) кислотами превращают в их сольваты, соли и/или сольваты солей.

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

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

В качестве защитной группы PG в соединении (IV) можно использовать обычную аминную защитную группу, как, например, *трет*-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Z) или (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонил (Fmoc); предпочтительно применяют *трет*-бутоксикарбонил (Boc). Отделение защитной группы на стадии технологического этапа [B] (V) → (VI) проводят обычными способами. Так группу *трет*-бутоксикарбонила обычно отделяют с помощью обработки такой сильной кислотой, как хлороводород, бромоводород или трифторуксусной кислотой, в таком инертном растворителе, как диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, дихлорметан или уксусная кислота. Если защитной группой является бензилоксикарбонил, то ее предпочтительно удаляют с помощью деструктивной гидрогенизации в присутствии подходящего палладиевого катализатора, как, например, палладий на активированном угле. (9*H*-фторен-9-илметокси)карбонильную группу, в общем, отделяют с помощью 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 и поэтому также являются предметом настоящего изобретения, т.е. содержат соединения формулы (I).

Стадию технологического этапа B-1] (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-диметиламинопропил)-*N'*-

этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC), производные фосгена, как *N,N'*-карбонилдиимидазол (CDI) или изобутилхлорформиат, 1,2-оксазолиевые соединения, как 2-этил-5-фенил-1,2-оксазолий-3-сульфат или 2-*tert*-бутил-5-метилизоксазолий-перхлорат, ациламинные соединения, как 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, α -хлоренамины, как 1-хлор-*N,N,2*-триметилпроп-1-ен-1-амин, производные 1,3,5-триазина, как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолинийхлорид, фосфорные соединения, как ангидрид *n*-пропанфосфоновой кислоты (PPA), диэтиловый эфир цианофосфоновой кислоты, дифенилфосфорилазид (DPPA), бис-(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфорилхлорид, бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфоний-гексафторофосфат или бензотриазол-1-илокси-трис(пирролидино)фосфоний-гексафторофосфат (PyBOP), или урониевые соединения, как *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TBTU), *O*-(1*H*-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TCTU), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HBTU), *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HATU) или 2-(2-оксо-1-(2*H*)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафтороборат (TPTU), при необходимости, в комбинации с другими вспомогательными веществами, как 1-гидроксибензотриазол (HOBT) или *N*-гидроксисукцинимид (HOSu), а также в качестве основания к карбонату щелочного металла, например, карбонату натрия или калия, или третичного аминного основания, как триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N*-метилморфолин (NMM), *N*-метилпиперидин (NMP), пиридин или 4-*N,N*-диметиламинопиридин (DMAP). В качестве средства конденсации или активатора предпочтительно применяют *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроний-гексафторофосфат (HATU) в комбинации с *N,N*-диизопропилэтиламином в качестве основания.

Альтернативный способ с хлоридом карбоновой кислоты (VIII) [(VI) + (VIII) \rightarrow (I-A)] проводят обычно в присутствии основания, как, например, карбоната натрия, карлоната калия, триэтиламина, *N,N*-диизопропилэтиламина, *N*-метилморфолина (NMM), *N*-метилпиперидина (NMP), пиридина, 2,6-диметилпиридина, 4-*N,N*-диметиламинопиридина (DMAP), 1,5-

диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) или 1,8-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN); предпочтительно применяют триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин.

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

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

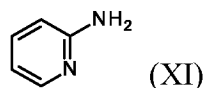
Превращение [B-3] (VI) + (X) \rightarrow (I-C) также проводят в одном из ранее названных инертных растворителей или смеси растворителей при температуре 0°C - $+60^{\circ}\text{C}$; от добавления основания в этой реакции также можно отказаться.

Аминное соединение (VI) можно применять на стадиях технологического этапа [B-1] (VI) + (VII) или (VIII) \rightarrow (I-A), [B-2] (VI) + (IX) \rightarrow (I-B) и [B-3] (VI) + (X) \rightarrow (I-C) также в виде соли, например, в виде гидрохлорида или трифторацетата. В этом случае превращение проводят в присутствии увеличенного количества применяемого вспомогательного основания.

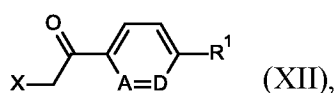
Ранее описанный способ можно проводить при нормальном, повышенном или пониженном давлении (например, в пределах 0.5 - 5 бар); обычно работают при нормальном давлении.

Разделение соединений согласно изобретению на соответствующие энантимеры 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 известного в литературе, при конденсировании 2-аминопиридина (XI)



превращают с помощью основания с соединением формулы (XII)

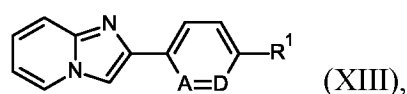


в которой A, D и R¹ имеют вышеуказанные значения,

и

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

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



в которой A, D и R¹ имеют вышеуказанные значения,

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

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

Основаниями, подходящими для этих реакций, 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) \rightarrow (II) проводят при обычных условиях реакции Вильсмейера-Хаака с помощью обработки (XIII) заранее подготовленной смесью из *N,N*-диметилформаида и оксихлорида фосфора, которую применяют в избытке, и которая одновременно также служит растворителем. Превращение проводят, в общем, при температурах 0°C - +100°C.

Соединение формул (III), (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) и (XII) имеются в продаже или могут быть получены согласно способам, описанным в литературе, или же они могут быть получены из других, имеющих 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

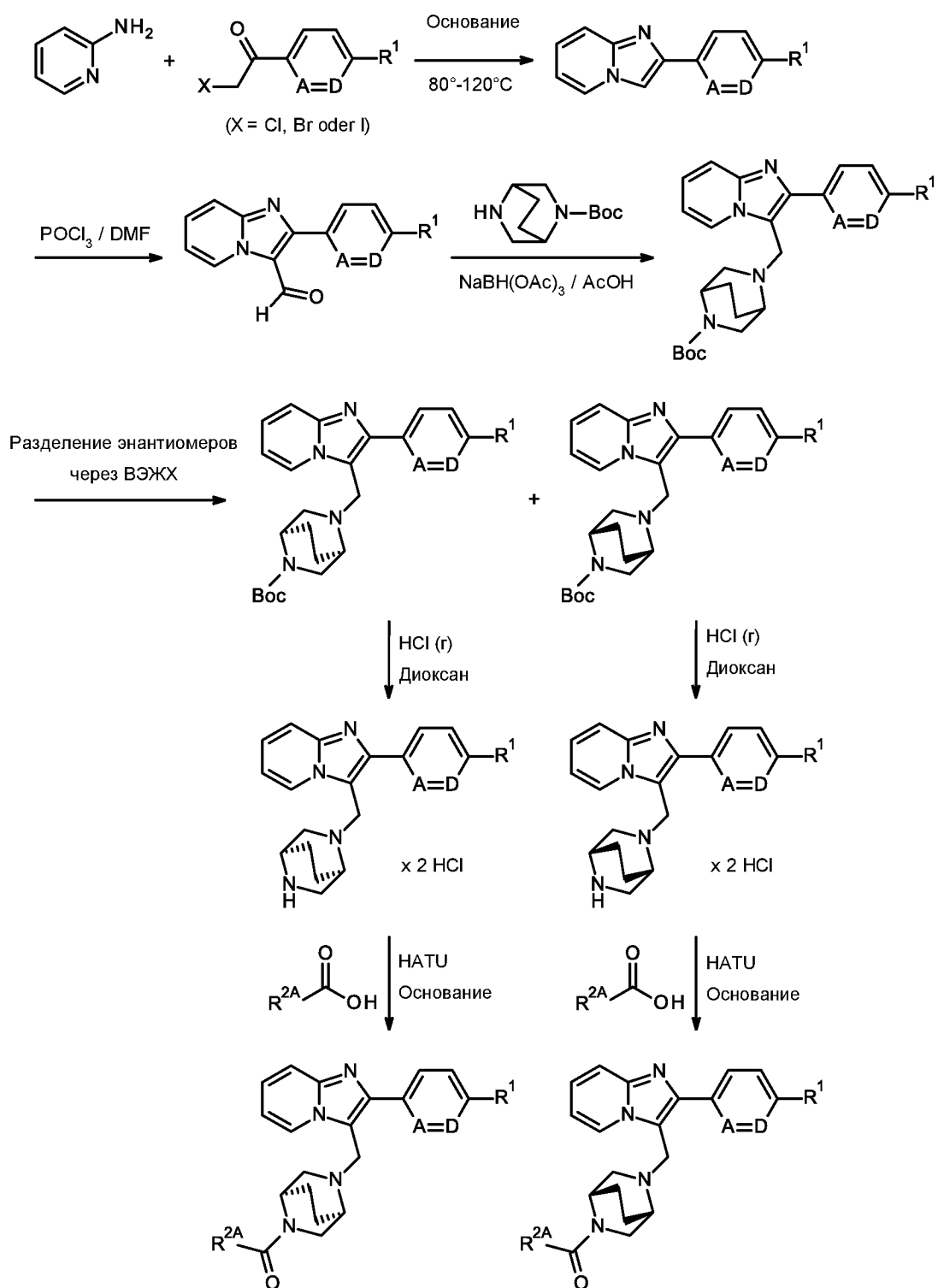
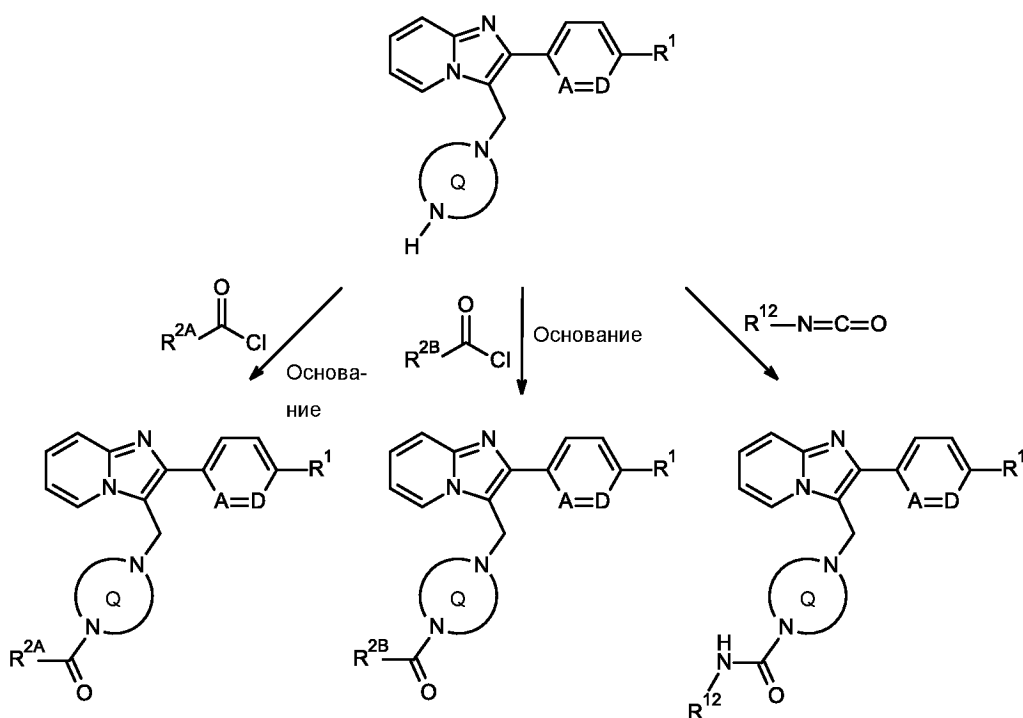


Схема 2

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-люисова 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 тахикардии, мерцания предсердий, трепетания предсердий, мерцания желудочков, трепетания желудочков, желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии, экстрасистолы предсердий и желудочек, экстрасистолы из атриовентрикулярного соединения, синдрома слабости синусового узла, синкопе и атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардии.

Другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, для лечения и/или профилактики которых применяют соединения согласно изобретению являются, например, сердечная недостаточность, заболевания сосудов сердца, стабильная и нестабильная стенокардия, повышенное кровяное давление (гипертония), легочно-артериальная гипертония (ЛАГ) и другие формы легочной гипертонии (ЛГ), почечная гипертония, периферическая и коронарная ангиопатия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, острый коронарный синдром (ACS), аутоиммунные сердечные заболевания (перикардит, эндокардит, вальвулит, аортит, кардиомиопатии), кардиомиопатия боксеров, аневризма, шок, кардиогенный шок, септический и анафилактический шок, далее такие тромбоэмболические заболевания и ишемии, как миокардиальная ишемия, инфаркт миокарда, апоплексия, гипертрофия сердца, транзисторная ишемическая атака, преэклампсия, воспалительные сердечно-сосудистые заболевания, спазмы коронарных и периферических артерий, образование отеков, как, например, легочный отек, отек головного мозга, почечный отек или отек, вызванный сердечной недостаточностью, периферическое нарушение кровоснабжения, реперкуссионных повреждений, артериальные и венозные тромбозы, микроальбуминурия, сердечная слабость, эндотелиальная дисфункция, микро- и макроваскулярных повреждений (васкулит), а также для предотвращения рестеноза, например, после лечения тромбозов, чрескожной транслюминальной ангиопластики (РТА), чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (РТСА), трансплантации сердца и операций коронарного 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 миокарда), хронический миокардит, острый миокардит, вирусный миокардит, сердечная недостаточность при сахарном диабете, токсическая алкогольная кардиомиопатия, болезни накопления, диастолическая и систолическая сердечная недостаточность.

Соединения согласно изобретению также можно использовать для лечения и/или профилактики астматических заболеваний различной степени тяжести с перемежающимся или персистирующим течением (рефракционной астмы, бронхиальной астмы, аллергической астмы, внутренней астмы, внешней астмы, астмы, вызванной лекарствами или пылью), различных форм бронхита (хронического бронхита, инфекционного бронхита, эозинофильного бронхита), бронхоэктазии, пневмонии, легких фермера и родственных заболеваний, кашля и простудных заболеваний (хронического воспалительного кашля, ятрогенного кашля), воспалений слизистой оболочки носа (включая медикаментозный, вазомоторный и сезонный, аллергический ринит, например, сенной насморк) и полипов.

Соединения согласно изобретению также подходят для лечения и/или профилактики заболеваний почек, 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 опорожнения мочевого пузыря, синдром нижних мочевых путей (LUTS), нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь (OAB), недержание, как, например, смешанное, ургентное недержание, недержание при напряжении или вследствие переполнения мочевого пузыря (MUI, UII, SUI, OUI), боли в области таза, а также нарушение эрекции у мужчин и сексуальная дисфункция у женщин.

Далее соединения согласно изобретению подходят для лечения и/или профилактики воспалительных и аутоиммунных заболеваний, как, например, ревматоидных заболеваний, воспалительных заболеваний глаз, острых хронических заболеваний легких (COPD), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома острого повреждения легких (СОПЛ, дефицита альфа-

1-антитрипсина (AATD), эмфиземы легких (например, эмфизема легких, вызванная курением), кистозного фиброза (CF), сепсиса (SIRS), множественного отказа органов (MODS, MOF), воспалительных заболеваний легких, хронических воспалений кишечника (IBD, болезнь Крона, язвенный колит), панкреатита, перитонита, воспаления мочевого пузыря, уретрита, простатита, эпидимита, оофорита, сальпингита и вульвовагинита, а также для лечения и/или профилактики фибротических заболеваний внутренних органов, как, например, легких, сердца, почек, костного мозга и 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, склеродермия, ограниченная склеродермия, келоиды, гипертрофированное рубцевание, невус, диабетическая ретинопатия, пролиферативная витреоретинопатия и заболевания соединительной ткани (например, саркоидоз). Соединения согласно изобретению также подходят для ускорения заживления ран, для борьбы с послеоперационным заживлением ран, например, после операции глаукомы, и для косметических целей после удаления стареющей и ороговевшей кожи.

Кроме того, соединения согласно изобретению можно применять для лечения и/или профилактики артериосклероза, нарушений липидного обмена и дислипидемии (гиперлиппротеинемии, 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, болезни Крона, колита, проктита, зуда области заднего прохода, диареи, целиакии, гепатита, фиброза печени, цирроза печени, панкреатита и холецистита), заболеваний центральной нервной системы (апоплексии, эпилепсии, депрессии), иммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы (гипертиреоза), кожных заболеваний (псориаза, акне, экземы, нейродермита, разных форм дерматита, кератита, буллезного эпидермолиза, васкулита, целлюлита, панникулита, системной красной волчанки, эритемы, лимфомы, рака кожи, синдрома Свита, синдрома Вебера-Крисчена, образования рубцов, образования бородавок, обморожений), воспалительных заболеваний глаз (саккоидоза, блефарита, конъюнктивита, ирита, увеита хориоидита, офтальмита), вирусных заболеваний (вызванных вирусами 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 соединений согласно изобретению для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, вышеназванных заболеваний.

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

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

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

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

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. Поэтому другим предметом настоящего изобретения являются лекарственные средства, которые содержат, по меньшей мере, одно соединение согласно изобретению и одно или несколько дополнительных биологически активных веществ, в частности, для лечения и/или профилактики ранее названных заболеваний. В качестве этих подходящих комбинаций биологически активных веществ, например и предпочтительно, должны быть названы:

- стимуляторы дыхания, как, например и предпочтительно, теофиллин, доксапрам, никетамид или кофеин;
- психостимулирующие соединения, как, например и предпочтительно, модафинил или армодафинил;
- амфетамины и производные амфетамина, как, например и предпочтительно, амфетамин, метамфетамин или метилфенидат;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, как, например и предпочтительно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин или тразодон;
- предшественники серотонина, как, например и предпочтительно, L-триптофан;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, как, например и предпочтительно, фенлафаксин или дулоксетин;
- норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, как, например и предпочтительно, мirtазапин;

- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, как например и предпочтительно, ребоксетин;
- трициклические антидепрессанты, как, например и предпочтительно, амитриптилин, протриптилин, доксепин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин или дезипрамин;
- альфа₂-адренергические агонисты, как, например и предпочтительно, клонидин;
- агонисты ГАМК-В-рецепторов, как, например и предпочтительно, баклофен
- альфа-симпатомиметики, как например и предпочтительно, ксилометазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, нафазолин, тетризолин или трамазолин;
- глюкокортикоиды, как, например и предпочтительно, флутиказон, 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 холинэстеразы, как, например и предпочтительно, неостигмин, пиридостигмин, физостигмин, донепезил, галантамин или ривастигмин;
- антагонисты *N*-метил-*D*-аспартата и глутамата, как, например и предпочтительно, амантадин, мемантин или сабелузол;
- агонисты никотиновых рецепторов;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов, как, например и предпочтительно, монтелукаст или трипелукаст;

- антагонисты допаминовых рецепторов, как, например и предпочтительно, дромперидон, метоклопрамид или производные бензамида, бутирофенона или фенотиазина;
- средства, снижающие аппетит, как, например и предпочтительно, сибутрамин, топирамат, фентермин, ингибиторы липазы или антагонисты каннабиноидных рецепторов;
- ингибиторы протонного насоса, как, например и предпочтительно, пантопразол, омепразол, эзомепразол, лансопразол или рабепразол;
- органические нитраты и доноры NO, как, например, натрия нитропруссид, нитроглицерин, изосорбид мононитрат, изосорбид динитрат, молсидомин или SIN-1, а также NO для ингаляций;
- 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 (ММР), особенно ингибиторы стромелизина, коллагеназы, гелатиназы и агреканызы (прежде всего мМР-1, мМР-3, мМР-8, мМР-9, мМР-10, мМР-11 и мМР-13), а также металлоэластазы (ММР-12);
- соединения, которые блокируют связь серотонина с его рецепторами, например и предпочтительно, антагонисты 5-НТ_{2В}-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 бета-адренергических рецепторов (бета-миметики) и ингаляционно применяемых антиму斯卡риновых 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 АII, блокаторов АПФ, ингибиторов вазопептидазы, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретиков; и/или
- биологически активные вещества, влияющие на жировой обмен, например и предпочтительно, из группы антагонистов тироидных рецепторов, ингибиторов синтеза холестерина, как, например и предпочтительно, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы или сквален-синтазы, ингибиторов ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы, ингибиторов переноса сложного

холестерилового эфира, ингибиторов микросомного белка переноса триглицерида, антагонистов альфа-, гамма- и/или дельта-рецепторов, активируемые пероксисомными пролифераторами, блокаторов поглощения холестерина, ингибиторов липазы, полимерных адсорберов желчных кислот, блокаторов реабсорбции желчных кислот и антагонистов липопротеина(ов).

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

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

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с кортикостероидом, как, например и предпочтительно, с преднизолоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, триамцинолоном, дексаметазоном, бетаметазоном, беклометазоном, флунизолидом, будезонидом или флутиказоном.

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

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

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором тромбина, как, например и

предпочтительно, с ксимелагатраном, мелагатраном, дабигатраном, бивалирудином или клексаном.

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

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

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

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

Под средствами, понижающими давление, предпочтительно понимают соединения из группы антагонистов кальция, антагонистов ангиотензина АII, блокаторов АПФ, антагонистов эндотелина, ингибиторов ренина, блокаторов альфа-рецепторов, блокаторов бета-рецепторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, а также диуретических средств.

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

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

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором бета-1-рецептора, как, например

и предпочтительно, с пропранололом, атенололом, тимололом, пиндололом, альпренололом, окспренололом, пенбутололом, бупранололом, метипранололом, надололом, мепиндололом, каразололом, соталолом, метопрололом, бетаксололом, целипрололом, бисопрололом, картеололом, эсмололом, лабеталолом, карведилолом, адапрололом, ландилолом, небивололом, эпаноололом или буциндоололом.

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

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

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

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

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

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с диуретическим средством, как, например и предпочтительно, фуросемидом, буметанидом, торсемидом, бендрофлюметиазидом, хлортиазидом, гидрохлортиазидом, гидрофлюметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазидом, хлорталидоном,

индапамидом, метолазоном, квинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитолом, амилоридом или триамтереном.

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

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

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

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы из класса статинов, как, например и предпочтительно, с ловастатином, симвастатином, правастатином, флювастатином, аторвастатином, розувастатином или питавастатином.

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

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с ингибитором ацил-КоА-холестерин-

ацилтрансферазы, как, например и предпочтительно, с авасимибом, мелинамидом, пактимибом, эфлюцимибом или SMP-797.

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

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

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

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

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

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

В предпочтительной форме выполнения изобретения соединения согласно изобретению вводят в комбинации с блокатором реабсорбции желчных кислот, как, например и предпочтительно, с ингибиторами ASBT (= IBAT), как, например, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 или SC-635.

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

Особенно предпочтительными являются комбинации соединений согласно изобретению с одним или 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.

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

Соединения согласно изобретению могут действовать системно и/или локально. Для этой цели их можно применять любым подходящим для этого способом, как, например, оральным, парентеральным, легочным, интралегочным (ингаляционным), назальным, интраназальным, 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 степени всасывания (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, внутрипозвоночно или внутрипоясочно), или включая степень всасывания (например, с помощью ингаляций, внутримышечно, путем подкожной инъекции, внутрикожной инъекции, чрезкожной или внутрибрюшинной инъекции). Для парентерального применения подходят формы применения и др. препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других способов применения подходят, например, лекарственные формы для ингаляций (и др. порошковые ингаляторы, распылители, дозирующие аэрозоли), капли, растворы или спреи для назального применения, 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 содержанием 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 антраназальное применение осуществляют с помощью капель или спрея для носа. Согласно форме выполнения антраназальное применение осуществляют с помощью спрея для носа.

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

Далее изобретение касается способа обнаружения соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами, причем в способе, по меньшей мере, одно соединение, по меньшей мере, из одного образца, выбрано из группы, состоящей из:

- определения ингибиторной концентрации (IC_{50}), касающейся K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала,
 - определения скорости вымывания
- и
- определения максимально возможной биоготовности.

При этом скорость вымывания определяют, как вымывание соединения согласно изобретению TASK-1-канала в % $ч^{-1}$, определенное с помощью электрофизиологического анализа экспримирующих TASK-1 *Xenopus laevis*-

ооцитов *via* методом двухэлектродной фиксации потенциала соответственно описанию в разделе В-4.

Определяют максимально возможную биоготовность соединения на основе печеночной скорости экстрагирования, которая определена деструкцией исходного соединения в клиренс-исследовании *in vitro* с гепатоцитами. Расчеты проводят на основании так называемой модели дендритного компартмента нейрона "well-stirred model". При этом считается, что все три водные системы в печени (кровь, интерстициальная и межклеточная жидкость) хорошо смешаны ("well-stirred") и могут быть описаны как один компонент. В этой модели распределение проводят только с помощью пассивной диффузии. В упрощенной модели скрининга не обращают внимания на белковую связь вещества. Концентрации соединения уменьшают с помощью элиминирования, в этом случае с помощью расщепления соединения. Определенную таким образом максимально возможную биоготовность часто обозначают знаком " F_{\max} well-stirred". Протоколы для определения максимально возможной биоготовности представлены, например, в Rowland & Tozer, *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 4^{ое} изд., Приложение E, стр. 705 и след.

В рамках настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что можно применять заявленные особые комбинации исследования для получения соединений для профилактики и/или лечения синдрома обструктивного апноэ сна из соединений, которые соответствуют следующему профилю:

- удовлетворительная эффективность,
 - удовлетворительная продолжительность действия,
 - подходят для назального применения
- и
- высокая скорость клиренса соединений, не связанных с клетками-мишенями.

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 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.

TASK-1, названный также K2P3.1, и TASK-3, названный также K2P9.1, являются членами суперсемейства протеинов калиевых каналов, которые обнаруживают два порообнаруживающих Р-домена. TASK-1 и TASK-3 передают фоновые калиевые потоки, которые стабилизируют потенциал покоя и ускоряют реполяризацию потенциала действия. Блокада TASK-1 и/или TASK-3 с помощью подходящего соединения может привести к сенсibilизации механорецепторов верхних дыхательных путей, что снова активизирует *Musculus genioglossus* и препятствует коллапсу верхних дыхательных путей.

Назальное применение подходящих соединений имеет самый быстрый механизм действия. Поэтому назальное применение является предпочтительным видом применения соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами.

Кроме того, обструктивное апноэ сна является состоянием, которое может возникать на протяжении всего сна. Исследователи установили, что для увеличения комплайэнса пациентов может быть желательно получение соединения, которое обнаруживает длительное действие, чтобы защитить пациентов во время продолжительной фазы сна от ОАС. Такого продолжительного действия можно достигнуть, например, с помощью низкой скорости диссоциации (K_{off}) соответствующего соединения TASK-1- и/или TASK-3-канала. В качестве коррелята для K_{off} -значения в данном изобретении определили скорость вымывания.

Далее исследователи установили, что так как, как назальное применение принципиально подходит для доставки достаточной концентрации соединения в необходимую ткань, то этот вид применения также препятствует доступности

молекул, не связанных с целевым каналом или каналами, благодаря чему не возникают системные побочные эффекты. По этой причине изобретатели установили, что высокая скорость клиренса не связанной с клеткой-мишенью молекулы соединения является предпочтительной.

Комбинация опытов согласно изобретению подходит для получения соединений, которые отвечают вышеупомянутой специфической спецификации. Эта комбинация опытов не предложена существующим уровнем техники. Кроме того, поиск соединения, которое обладает продолжительным действием и одновременно обнаруживает высокую скорость клиренса, является достаточно сложным, так как два этих качества являются противоположными друг другу. Нужно принимать во внимание, что лекарственное средство или обладает продолжительным действием, или может обнаруживать высокую скорость клиренса. Однако изобретателям с помощью комбинации опытов согласно изобретению удалось создать комбинацию продолжительного локального действия и высокой системной скорости клиренса. Несвязанные молекулы соединения, которые еще присутствуют в кровотоке, отделяются или метаболизируются, например, в печени.

В форме выполнения соединение исследуют, по меньшей мере, во время следующего испытания, выбранного из группы, состоящей из:

- определения соотношения концентраций мозг/плазма C_{br}/C_p ,
- определения $cLogD$ [pH 7.5] и/или $cLogP$ и/или $tPSA$.

Несвязанные концентрации в головном мозге должны быть максимально низкими, таким образом не возникают центральные побочные эффекты. Для их обнаружения сначала определили окончательные концентрации в головном мозге и плазме и с помощью их свободных фракций в головном мозге и плазме (диализ) определили несвязанные концентрации и таким образом рассчитали C_{br}/C_p . Наконец, собрали сведения о центральных побочных эффектах в области фармакологии безопасности.

Коэффициент разделения $LogP$ (также называемый "коэффициент деления") и коэффициент распределения $LogD$ (также называемый "коэффициент дистрибуции") описывает соотношение концентрации соединения в смеси из двух

несмешиваемых фаз в равновесии. Это соотношение также является критерием для отличия растворимости соединения в этих двух фазах. Часто одной из фаз является вода, в то время как вторая фаза является таким гидрофобным растворителем, как 1-октанол. При этом LogP относится к указанному соединению в незаряженной форме, в то время как LogD учитывает все незаряженные и заряженные формы соединения, при необходимости, при определенном значении pH. Так как заряженная форма практически не образуется в гидрофобной фазе, то изменяется распределение со значением pH, если оно влияет на заряд соединения. В области pH, в которой соединение является незаряженным, $\text{LogD} = \text{LogP}$. В области pH, в которой большая часть соединения присутствует в заряженной форме, LogD становится функцией LogP , pH и pKa. При этом LogD может быть выражено следующим образом:

$$\text{LogD} = \text{LogP} - \text{Log}(1 + 10^{(\text{pH}-\text{pKa})})$$

Оба значения сообщают о величине гидрофобности испытуемого соединения, которая также влияет на время удержания соединения, например, в клеточной мембране.

cLogD и cLogP являются LogD - или LogP -значениями, рассчитанными на основе долей с учетом приращения соответствующих фрагментов молекул.

Понятие "tPSA" означает площадь топологической полярной поверхности (англ.: "topological polar surface area") и представляет собой критерий для общей поверхности всех полярных атомов в одной молекуле. tPSA является часто используемой величиной для определения способности соединения проникать через клеточную мембрану. Как правило, ее указывают в ангстреме². Соединения с высокой tPSA плохо проникают через клеточную мембрану.

В еще одной форме выполнения соединение исследуют, по меньшей мере, во время следующего испытания, выбранного из группы, состоящей из:

- определения селективности по отношению к TASK-1 и/или TASK-3 принимая во внимание другие K^+ -каналы,
- определения "пассивной магнитной проницаемости" (cPAPP, passiv)
- определения клиренса крови (CL_{blood}).

"Пассивной магнитной проницаемости" является критерием абсорбции соединения *in vivo*.

Далее представлен способ получения соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами и пригодного для назального применения, причем способ включает следующие этапы:

- получение и/или изготовление библиотеки соединений,
- тестирование, по меньшей мере, одного соединения этой библиотеки с помощью одного или нескольких описанных здесь методов,
- изолирование, по меньшей мере, одного соединения после этого этапа, и, при необходимости,
- передачу, по меньшей мере, одного соединения в фармацевтическую препаративную форму, пригодную для назального применения.

В одной форме выполнения этого способа соединение должно отвечать, по меньшей мере, одному из представленных в следующей группе условий:

- a) ингибиторная концентрация (IC_{50} -значение), относящаяся к K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала, составляет ≤ 200 нМ, определенная с помощью метода зажима напряжения с двумя электродами (TEVC) в *Xenopus laevis*-ооцитах, которым вводили TASK-1- или TASK-3-cRNA;
- b) скорость вымывания составляет $\leq 50\%$ $ч^{-1}$, определенная с помощью метода зажима напряжения с двумя электродами (TEVC) в *Xenopus laevis*-ооцитах, которым вводили TASK-1- или TASK-3-cRNA;
- c) максимально возможная биоготовность (" F_{max} well-stirred") составляет $\leq 40\%$, определенная с помощью описанного здесь клиренс-теста гепатоцитов *in vitro*;
- d) соотношение концентрации головной мозг/плазма C_{br}/C_p составляет ≤ 1 , определенное после назального и/или внутривенного введения соединения у крыс и последующего ЖХ-МС/МС-анализа на

основании переработанных образцов плазмы и тканей головного мозга;

- e) cLogD [pH 7.5] составляет между ≥ 2.5 и ≤ 5 ;
- f) cLogP составляет между ≥ 1 и ≤ 5 ;
- g) tPSA составляет между ≥ 25 и $\leq 100 \text{ \AA}^2$;
- h) ингибиторная концентрация (IC_{50} -значение), относящаяся к K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала, по меньшей мере, в 10^3 раз ниже, чем соответствующего кардиального hERG K^+ -канала, определенная методом зажима напряжения с двумя электродами (TEVC) в *Xenopus laevis*-ооцитах;
- i) cPAPP, является пассивным ≥ 100 , определенный в Caco-2-клетках, на основе определения видимой проницаемости (PAPP);
- j) клиренс крови (CL_{blood}) составляет $\geq 60\%$ видоспецифического кровоснабжения печени;
- k) оральная биоготовность составляет $\leq 40\%$, выраженная как частное от $AUC_{\text{ном}}(\text{пероральное применение})/AUC_{\text{ном}}(\text{внутривенное применение})$.

Способы, использующие измерения, полученные методами зажима напряжения с двумя электродами (TEVC) в *Xenopus laevis*-ооцитах, описаны в эксперименте В-4. При этом возвращаются к методам Decher *et al.*, *FEBS Lett.* **492**, 84-89 (2001) и Stühmer, *Methods Enzymol.* **207**, 319-339 (1992).

Определение cLogP и cLogD проводят согласно изобретению стандартным методом, который, например, описан в Comer und Tam, "*Lipophilicity Profiles: Theory and Measurement*", в: Testa, van de Waterbed, Folkers & Guy, *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research: Biological, Physicochemical and Computational Strategies*, Weinheim, Wiley-VCH, стр. 275-304. Применяемый согласно изобретению метод расчета значения tPSA детально описан в Ertl *et al.*, *J. Med. Chem.* **43**, 3714-3717 (2000). Способ основан на суммировании представленных в виде таблицы значений, указанных в литературе, поверхностей полярных долей молекулы.

Определение видимой проницаемости (PAPP) проводят, например, согласно Artursson и Karlsson, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 175 (3), 880-885 (1991). При этом для расчета влияния транспортеров из метода определили видимые проницаемости как от апикальной до базолатеральной стороны, так и от базолатеральной до апикальной стороны. Значения складывают и делят на два.

Используемые для расчета оральной биоготовности величины AUC_{norm} (пероральное применение) и AUC_{norm} (внутривенное применение) рассчитали с помощью распространенных методов. Определили согласно изобретению клиренс крови (CL_{blood}) в % видоспецифического кровоснабжения печени с помощью обычного метода *in vivo* при внутривенном введении вещества, как, например, с помощью стандартных РК-методов, описанных в Rowland & Tozer, *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 4^{ое} изд.

В еще одной форме выполнения описывают соединение для профилактики или лечения обструктивного апноэ сна (ОАС) или одного или нескольких связанных с ним симптомов.

В еще одной форме выполнения предусмотрено, что соединение подходит для назального применения.

В еще одной форме выполнения соединение предотвращает коллапс верхних дыхательных путей ("upper airway collapsibility") на модели свиней с ОАС.

В еще одной форме выполнения предотвращают наступление коллапса верхних дыхательных путей на модели свиней с ОАС после назального применения 0.3 -300 мкг соединения более 240 мин, определили при пониженном давлении 100 см водной колонны.

Далее согласно изобретению описано изобретение с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами, которое получено с помощью описанного выше способа скрининга.

В предпочтительной форме выполнения соединение имеет, по меньшей мере, один функциональный признак, выбранный из следующей группы:

- a) ингибиторная концентрация (IC_{50} -значение), относящаяся к K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала, составляет ≤ 200 нМ,
- b) скорость вымывания составляет $\leq 50\%$ ч⁻¹,
- c) максимально возможная биоготовность (" F_{\max} well-stirred") составляет $\leq 40\%$.

В еще одной форме выполнения предусмотрено, что соединение имеет, по меньшей мере, один из следующих вышеназванных признаков, в частности, выбранных из признаков *d) – k)*.

В еще одной форме выполнения предусмотрено, что соединение является (имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил-замещенным диазагетеробициклическим соединением.

В одной форме выполнения не охватывают обнаруженные в ЕР-патентной заявке 15199270.8 и ЕР-патентной заявке 15199268.2 соединения.

В еще одной форме выполнения способа или соединения скорость вымывания соединения предпочтительно составляет $\leq 40\%$ ч⁻¹, особенно предпочтительно $\leq 30\%$ ч⁻¹ и наиболее предпочтительно $\leq 20\%$ ч⁻¹.

Далее согласно изобретению описано соединение, которое согласно вышеупомянутому описанию является альтернативой соединению для взаимодействия с TASK-1 и/или TASK-3. Поэтому понятие "взаимодействие" касается, по меньшей мере, одного признака из группы, состоящей из:

- уменьшения K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала,
- связи с одним или несколькими эпитопами и/или доменами TASK-1 и/или TASK-3.

Следующие примеры разъясняют изобретение. Изобретение не ограничивается примерами.

А. Примеры**Сокращения и аббревиатуры:**

abs.	абсолютно
Ac	ацетил
aq.	водный, водный раствор
Boc	<i>трет</i> -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	<i>N,N</i> -диметилформаид
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)
НАТУ	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний-гексафторофосфат
NOBt	1-гидрокси-1 <i>H</i> -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	<i>трет</i> -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 x 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0

мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А температура: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-детектирование: 208-400 нм.

Метод 2 (ЖХ-МС):

Инструмент МС: Thermo Scientific FT-MS; прибор УНПЛС: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters AHSS Т3 С18 1.8 мкм, 75 мм х 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°C; 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 х 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°C; 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 ВЕН С18 1.7 мкм, 50 мм х 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°C; поток: 0.5 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм.

Метод 5 (ЖХ-МС):

Прибор: Agilent MS Quad 6150 с ВЭЖХ Agilent 1290; колонка: Waters Acquity UPLC HSS Т3 2.2.1.8 мкм 50 мм х 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ной муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А → 0.3 мин 90% А → 1.7 мин 5% А → 3.0 мин 5% А; поток: 1.20 мл/мин; температура: 50°C; УФ-детектирование: 205-305 нм.

Метод 6 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм х 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 x 2.1 мм, 1.8 мкм; элюент А: вода + 0.025% муравьиная кислота, элюент В: ацетонитрил + 0.025% -ая 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°C; поток: 0.60 мл/мин; УФ-детектирование: диодноматричный детектор (DAD) 210 нм.

Другие данные:

Последующие описания примеров соединения ¹H-ЯМР-сигналов ориентированы на внешние свойства 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.

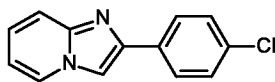
Точки плавления и интервал температур плавления, если не указано иного, не исправляют.

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



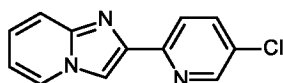
Раствор 20 г (85.65 ммоль) 2-бром-1-(4-хлорфенил)этанона и 8.87 г (94.22 ммоль) пиридин-2-амина в 200 мл этанола смешали с 10.95 г (130 ммоль) гидрокарбоната натрия и размешивали в течение 5 часов при 80°C. Затем исходную смесь сначала охладили до комнатной температуры и затем до 0°C (ванна со льдом).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

¹H-NMR (400 MHz, 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°C. 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°C. 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:

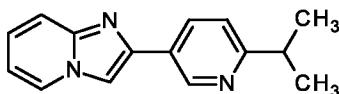
циклогексан / этиловый эфир уксусной кислоты 1:1). Получили 4.32 г (18.81 ммоль, 59% теор. вых.) целевого соединения.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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-а]пиридин

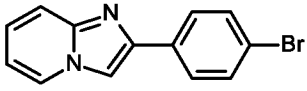
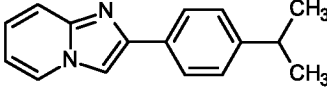


5 г (30.63 ммоль) 1-(6-изопропилпиридин-3-ил)этанона [*регистрационный номер CAS 80394-97-4*], 6.63 г (70.46 ммоль) пиридин-2-амина и 9.33 г (36.76 ммоль) йода размешивали в течение 2 ч при 120°C. После охлаждения до комнатной температуры добавили 50 мл воды, а также 46 мл (46 ммоль) 1 М натрового щелока и затем еще раз перемешали реакцию 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.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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).

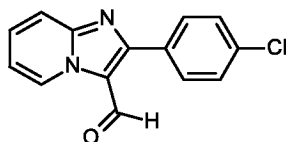
LC-MS (Метод 2): $R_t = 0.86$ мин; $m/z = 238$ (M+H) $^+$.

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

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
4А	2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин  из 2-бром-1-(4-бромфенил)этанона и пиридин-2-амин	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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-а]пиридин  из 2-бром-1-(4-изопропилфенил)этанона и пиридин-2-амин	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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-а]пиридин-3-карбальдегид



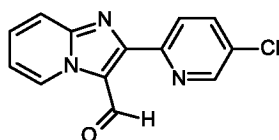
300 мл ДМФ охладили до 0°C. Затем медленно каплями добавили 44 мл (470.08 ммоль) оксихлорида фосфора. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение часа. Затем частями добавили 43 г (188.03 ммоль) 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридина. При этом 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.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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 7А

2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегид



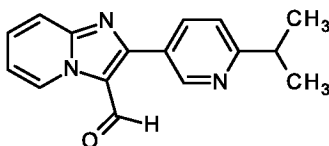
80 мл ДМФ охладили до 0°C . Затем медленно каплями добавили 4.4 мл (47.02 ммоль) оксихлорида фосфора. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение часа. Затем частями добавили 4.32 г (18.81 ммоль) 2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина. 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.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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 8А

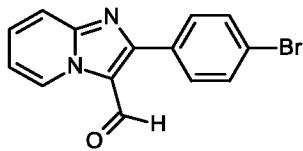
2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегид

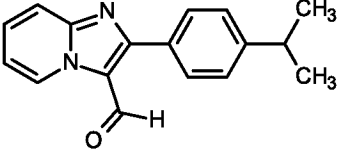


20 мл ДМФ охладили до 0°C. Затем медленно каплями добавили 1.6 мл (17.07 ммоль) оксихлорида фосфора. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение часа. Затем частями добавили 1.62 г (6.83 ммоль) 2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридина. 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 1 М натрового щелока изменили значение рН раствора с рН 1 на рН 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 КР-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)⁺.

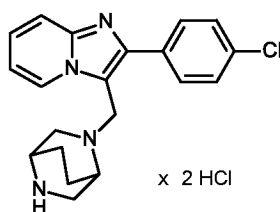
По аналогии с Примером 6А получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
9А	2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегид  из 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридина	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 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) ⁺ .

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
10А	<p>2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегид</p>  <p>из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридина</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

Пример 11А

2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 1)

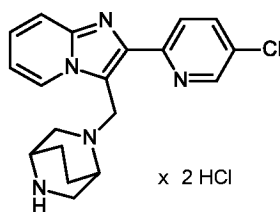


2.64 г (5.83 ммоль) *трет*-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 1) при помешивании смешали с 14.6 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся 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 12А

2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 1)

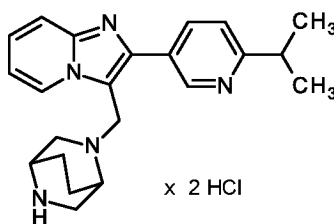


450 мг (0.99 ммоль) *трет*-бутил-5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 1) при помешивании смешали с 1.49 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане, а также еще с 5 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной 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 13А

2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*Рацемат*)

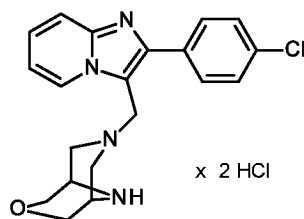


820 мг (1.78 ммоль) *трет*-бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) при помешивании смешали с 4.44 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане, а также еще с 10 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной 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 14А

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

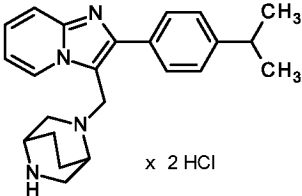
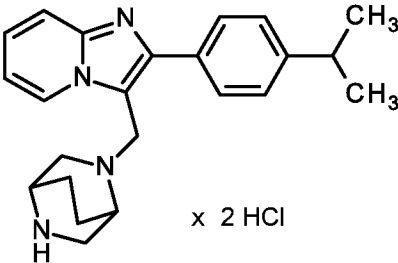
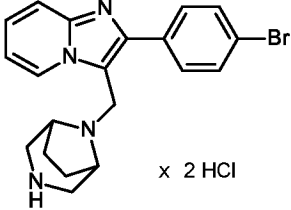


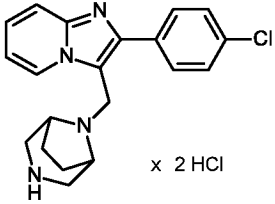
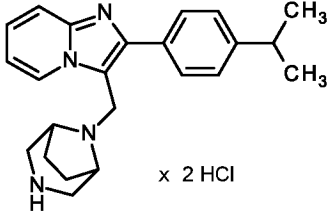
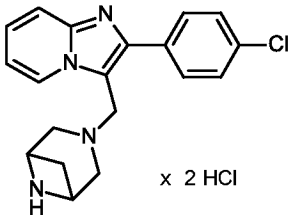
1.87 г (3.99 ммоль) *tert*-бутил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабикакло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата при помешивании смешали с 10 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали образовавшееся твердое 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.

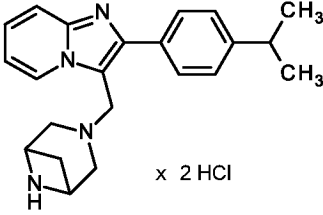
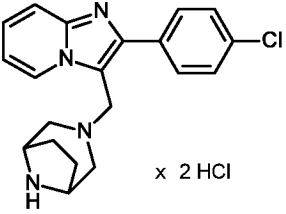
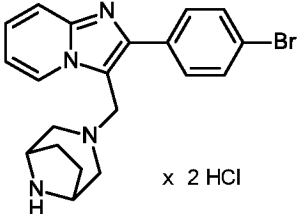
LC-MS (Метод 4): $R_t = 1.30$ мин; $m/z = 369/371$ (M+H)⁺.

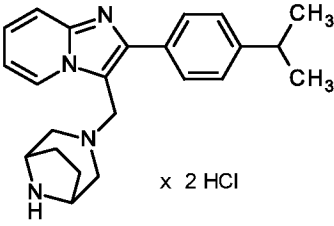
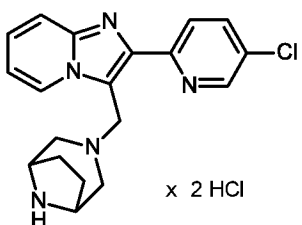
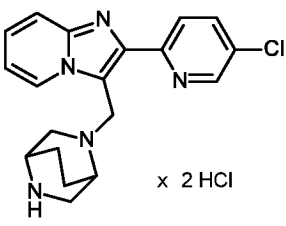
По аналогии с Примерами 11А–14А получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

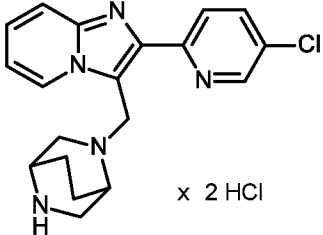
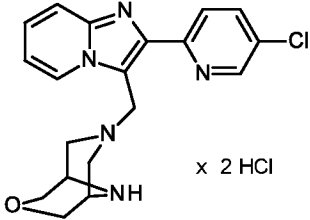
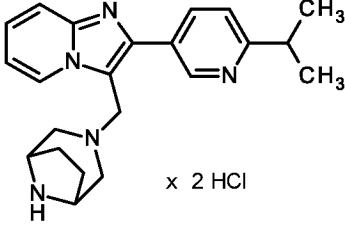
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
15А	<p>2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабикакло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (<i>энантиомер 2</i>)</p> <p>из <i>tert</i>-бутил-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабикакло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (<i>энантиомер 2</i>)</p>	<p>LC-MS (Метод 5): $R_t = 0.40$ мин; $m/z = 353/355$ (M+H)⁺.</p>

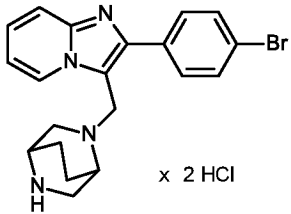
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
16А	<p>2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 1)</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 1)</p>	<p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.48 мин; m/z = 361 (M+H)⁺.</p>
17А	<p>2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 2)</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 2)</p>	<p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.49 мин; m/z = 361 (M+H)⁺.</p>
18А	<p>8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата</p>	<p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.48 мин; m/z = 397/399 (M+H)⁺.</p>

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
19А	<p>8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата</p>	<p>LC-MS (Метод 4): $R_t = 1.24$ мин; $m/z = 353/355$ (M+H)⁺.</p>
20А	<p>8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата</p>	<p>LC-MS (Метод 4): $R_t = 1.41$ мин; $m/z = 361$ (M+H)⁺.</p>
21А	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорид</p>  <p>из <i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата</p>	<p>LC-MS (Метод 4): $R_t = 1.22$ мин; $m/z = 339/341$ (M+H)⁺.</p>

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

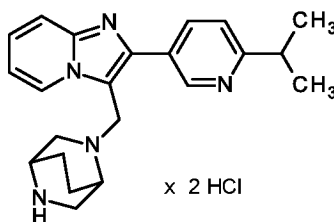
Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
25A	<p>3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорид</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата</p>	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

Пример	Название / структура / эддукт	Аналитические данные
28А	<p>2-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (энантиомер 2)</p>  <p>из <i>трет</i>-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)</p>	<p>LC-MS (Метод 2): R_t = 0.70 мин; m/z = 354 (M+H)⁺.</p>
29А	<p>7-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорид</p>  <p>из <i>трет</i>-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</p>	<p>LC-MS (Метод 2): R_t = 0.71 мин; MS (ESIpos): m/z = 370 [M+H]⁺.</p>
30А	<p>3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорид</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-3-{{2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата</p>	<p>LC-MS (Метод 2): R_t = 0.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 362 [M+H]⁺.</p>

Пример	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
31А	<p>2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорид (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>из <i>трет</i>-бутил-5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (<i>Рацемат</i>)</p>	<p>LC-MS (Метод 5): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 397 [M+H]^+$.</p>

Пример 32А

2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*энантиомер 1*)

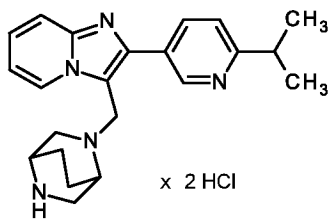


1090 мг (2.36 ммоль) *трет*-бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (*энантиомер 1*) при помешивании смешали с 8.86 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане, а также еще с 10 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение ночи при 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 33А

2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорид (*энантиомер 2*)

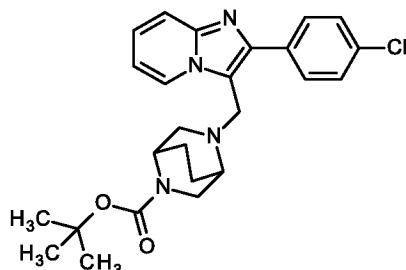


1010 мг (2.19 ммоль) *трет*-бутил-5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (энантиомер 2) при помешивании смешали с 8.86 мл 4 М раствора хлороводорода в диоксане. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем откачали 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-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (*Рацемат*)



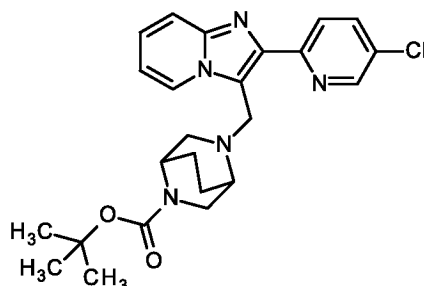
В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 5 г (19.48 ммоль) 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида в 100 мл ТГФ и смешали с 8.27 г (38.96 ммоль) *трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) и 2.23 мл (38.96 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 6.19 г (29.22 ммоль) триацетокси-боргидрида 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.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (*Рацемат*)



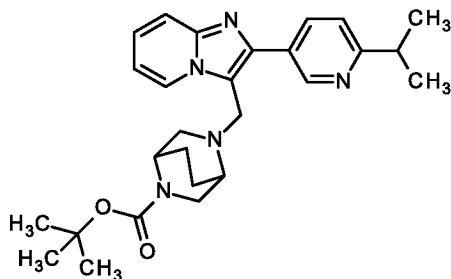
В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 1.1 г (4.27 ммоль) 2-5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида в 35 мл ТГФ и смешали с 1.36 г (6.40 ммоль) *трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) и 0.49 мл (8.54 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 1.36 г (6.40 ммоль) триацетокси-боргидрида 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.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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*)



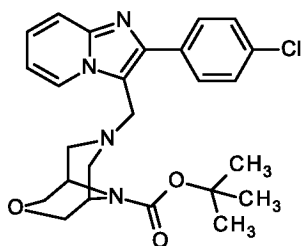
В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 670 мг (2.53 ммоль) 2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида в 15 мл ТГФ и смешали с 643 мг (3.03 ммоль) *трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (рацемат) и 0.29 мл (5.05 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 803 мг (3.79 ммоль) риацетокси-боргидрида 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.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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; $m/z = 462$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

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



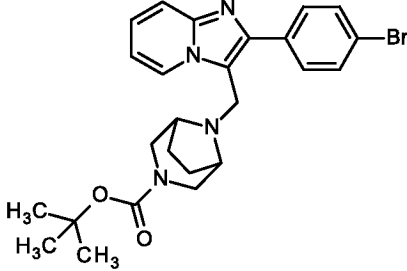
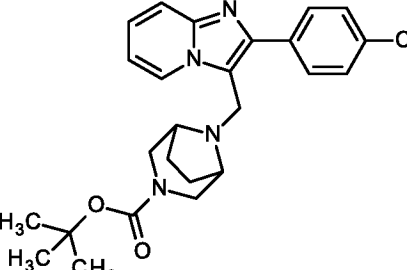
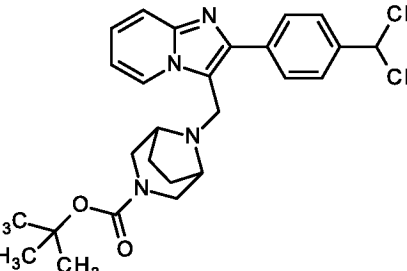
В атмосфере аргона при комнатной температуре растворили 1.406 г (5.48 ммоль) 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида в 25 мл ТГФ и смешали с 1.5 г (6.57 ммоль) *трет*-Бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата и 0.63 мл (10.95 ммоль) уксусной кислоты. Затем частями добавили 1.74 г (8.21 ммоль) триацетокси-боргидрида 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).

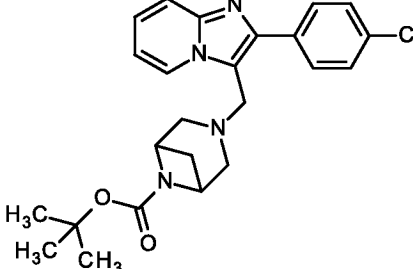
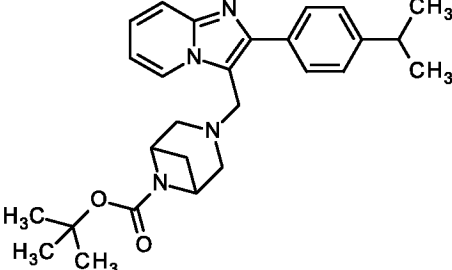
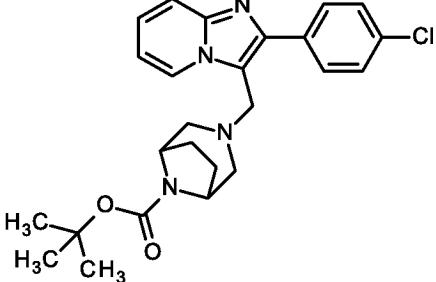
Получили 1.87 г (3.99 ммоль, 73% теор. вых.) целевого соединения.

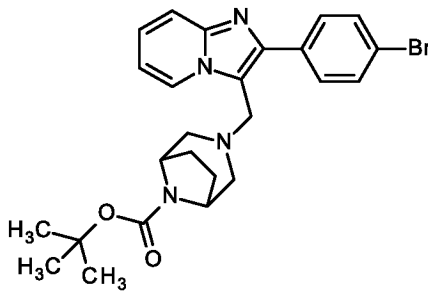
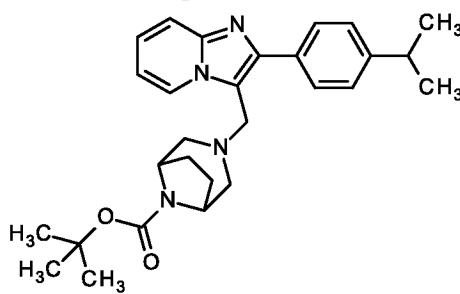
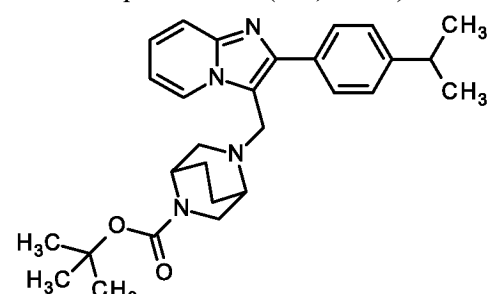
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1.35-1.46 (m, 9H), 2.43 (br. d, 2H), 2.85 (br. d, 2H), 3.57 (br. d, 2H), 3.71 (d, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 6.93 (td, 1H), 7.30 (ddd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.81 (d, 1H).

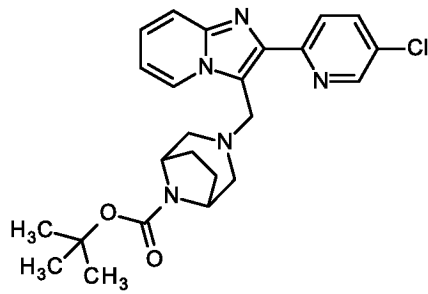
LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.52$ мин; $m/z = 469/471$ (M+H) $^+$.

По аналогии с Примерами 1–4 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
5	<p><i>трет</i>-бутил-8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
6	<p><i>трет</i>-бутил-8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
7	<p><i>трет</i>-бутил-8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

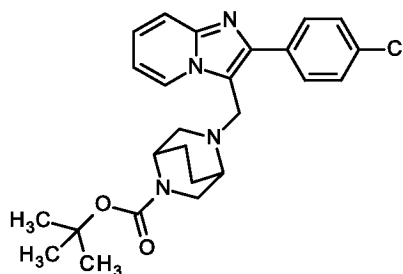
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
8	<p><i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
9	<p><i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
10	<p><i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
11	<p><i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
12	<p><i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</p>  <p>из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
13	<p><i>трет</i>-Бутил-5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>из 2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (<i>Рацемат</i>)</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
14	<p><i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</p>  <p>из 2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-Бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.50$ мин; $m/z = 454/456$ (M+H)$^+$.</p>

Пример 15 и Пример 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 x 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% ee

[Колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 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) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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% ee

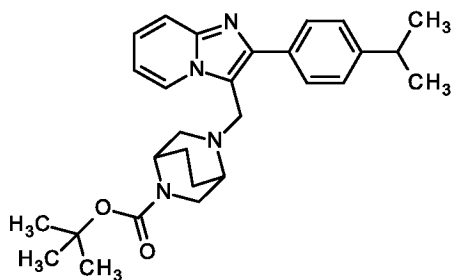
[Колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент: изогексан/этанол 80:20; поток: 1 мл/мин; температура: 30°C; УФ-детектирование: 220 нм].

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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).

Пример 17 и Пример 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 x 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% ee

[Колонка: Daicel Chiralpak IAD-H, 3 мкм, 50 мм x 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)⁺.

¹H-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).

Пример 18 (энантиомер 2):

Выход: 1860 мг

$R_t = 33.72$ мин; химическая чистота >99%; >99% ee

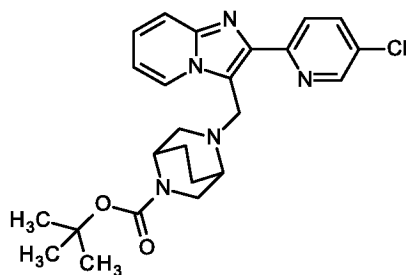
[Колонка: Daicel Chiralpak IAD-H, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; элюент: диоксид углерода/метанол 55:95 → 50:50 (об/об); поток: 3 мл/мин; давление: 130 бар; температура: 40°C; УФ-детектирование: 220 нм].

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

¹H-NMR (400 MHz, 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).

Пример 19 и Пример 20

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



950 мг (2.09 ммоль) рацематного *tert*-бутил-5-{{2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]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 x 20 мм; элюент: изогексан/изопропанол 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 x 4.6 мм; элюент: *n*-гептан/изопропанол 70:30 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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

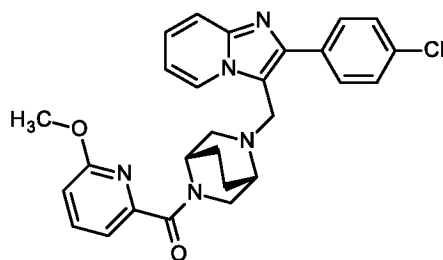
[Колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент: *n*-гептан/изопропанол 70:30 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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; $m/z = 454/456$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21

(-)-[(1*S*,4*S*)-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]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-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 150 мг (0.35 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 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; $m/z = 488/490$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

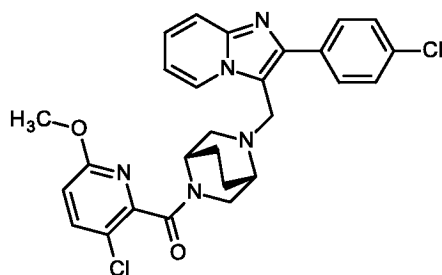
$[\alpha]_D^{20} = -40.83^\circ$ ($c = 0.320$, метанол).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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)[(1*S*,4*S*)-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил]метанол (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-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) 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 КР-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.

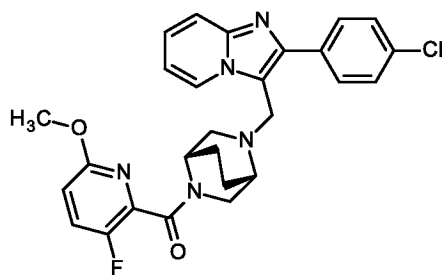
LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.38$ мин; $m/z = 522/523/524$ (M+H)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -62.64^\circ$ (c = 0.455, метанол).

¹H-NMR (400 MHz, 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

(-)-[(1*S*,4*S*)-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-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) 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 оптическое вращение этого образца.

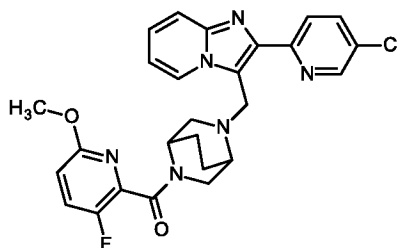
LC-MS (Метод 1): $R_t = 0.74$ мин; $m/z = 505/506$ (M+H)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -47.17^\circ$ (c = 0.460, метанол).

¹H-NMR (400 MHz, 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-а]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-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) 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-а]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.

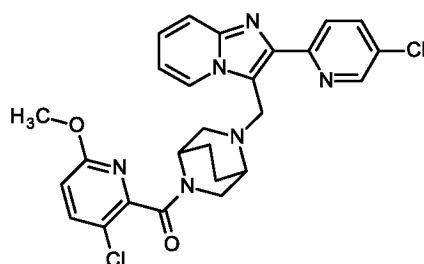
LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.13$ мин; $m/z = 507/509$ (M+H)⁺.

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

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)



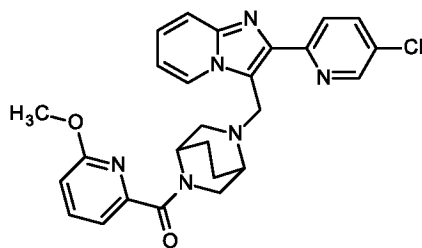
45 мг (0.24 ммоль) 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 123 мг (0.32 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.22 ммоль) 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[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; $m/z = 523/524/525$ ($M+H$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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-а]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-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридий-гексафторофосфата (НАТУ) 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-а]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)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = -74.46^\circ$ (с = 0.295, метанол).

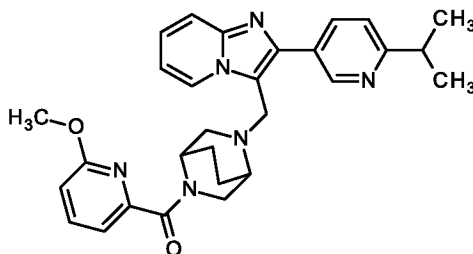
Смесь 2: 36 мг (0.24 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 123 мг (0.32 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридий-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.22 ммоль) 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[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)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 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-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (*Рацемат*)

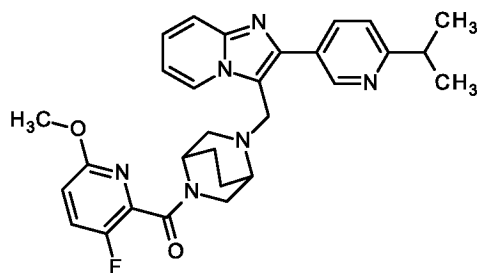


79 мг (0.51 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 2.5 мл ДМФ, смешали с 266 мг (0.70 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетрамилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 220 мг (0.47 ммоль) 2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[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-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (*Рацемат*)

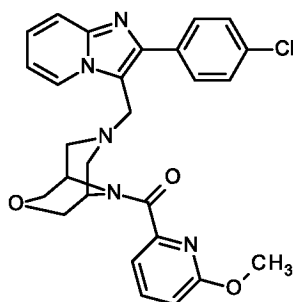


88 мг (0.51 ммоль) -фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 2.5 мл ДМФ, смешали с 266 мг (0.70 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 220 мг (0.47 ммоль) 2-{{2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-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-а]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-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-дигидрохлорида, а также 150 мкл (0.84 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной

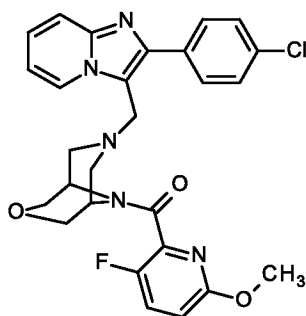
температуре. Затем сразу разделили реакционную смесь с помощью ВЭЖХ (Метод 6) на компоненты. Получили 71 мг (0.14 ммоль, 67% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

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

¹H-NMR (400 MHz, 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-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон



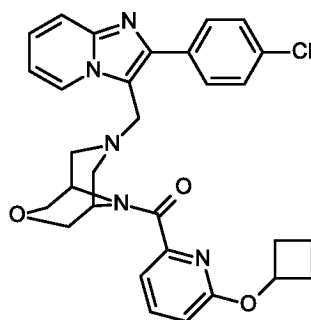
39 мг (0.243 ммоль) 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 119 мг (0.31 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[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 x 30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил; профиль градиента: 0-2 мин 10% В, 2-2.2 мин на 30% В, 2.2-7 мин на 70% В, 7-7.5 мин на 92% В, 7.5-9 мин 92% В; 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)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 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-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(циклобутилокси)пиридин-2-ил]метанон



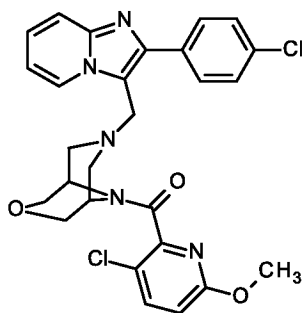
44 мг (0.23 ммоль) 6-(циклобутилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 119 мг (0.31 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[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 x 30 мм; элюент А: вода, элюент В: ацетонитрил; профиль градиента: 0-2 мин 10% В, 2-2.2 мин на 30% В, 2.2-7 мин на 70% В, 7-7.5 мин на 92% В, 7.5-9 мин 92% В; 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)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанол



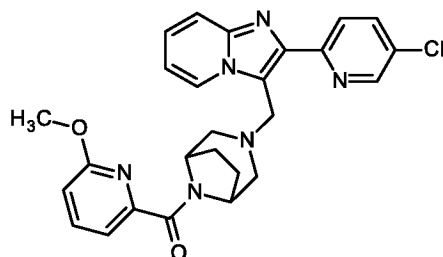
43 мг (0.23 ммоль) 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.4 мл ДМФ, смешали с 119 мг (0.31 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.21 ммоль) 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[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; $m/z = 538/539/540$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-
диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон

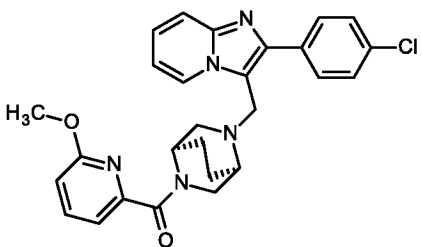
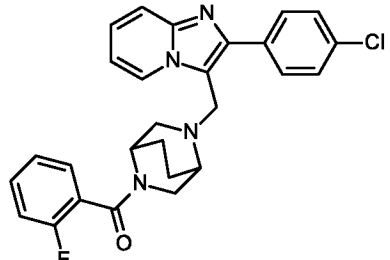
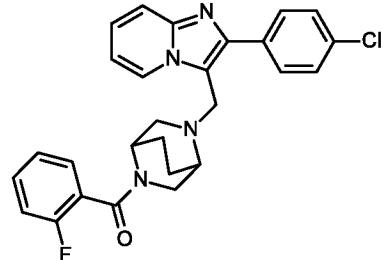


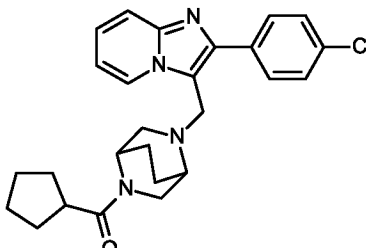
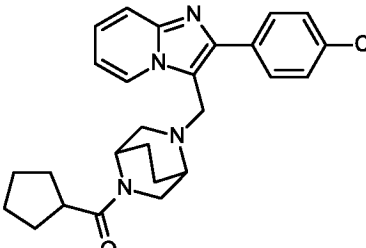
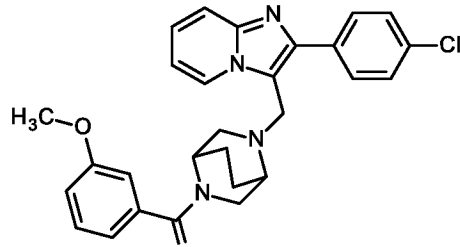
39 мг (0.26 ммоль) 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты растворили в 1.5 мл ДМФ, смешали с 134 мг (0.35 ммоль) 2-(7-аза-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавили 100 мг (0.23 ммоль) 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[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 б) на компоненты. Получили 93 мг (0.19 ммоль, 81% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

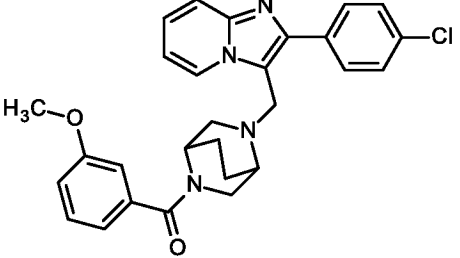
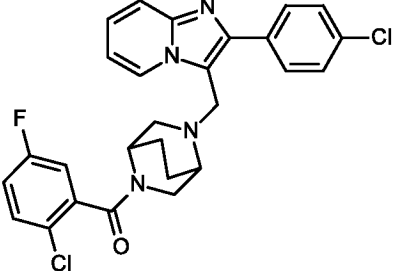
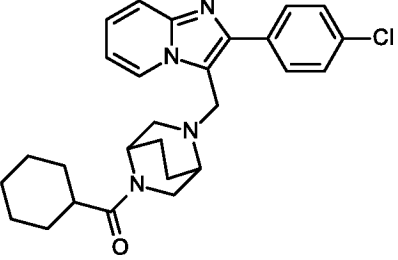
LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.31$ мин; $m/z = 489/491$ (M+H)⁺.

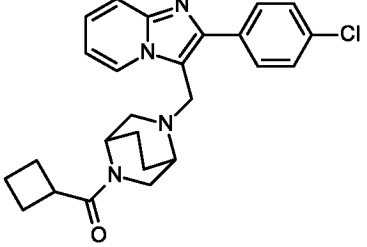
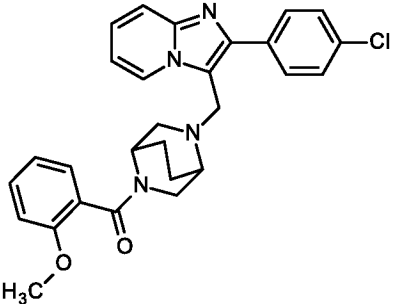
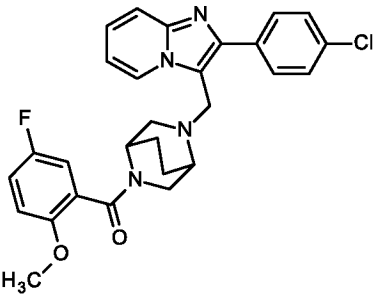
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.62-1.80 (m, 4H), 2.40 (br. d, 1H), 2.46-2.69 (m, 2H, частично перекрыт сигналом ДМСО), 2.76 (br. d, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.44-4.64 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 7.02 (td, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

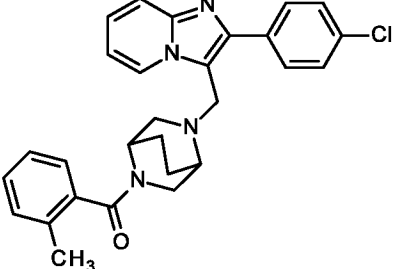
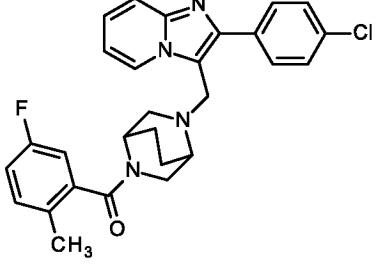
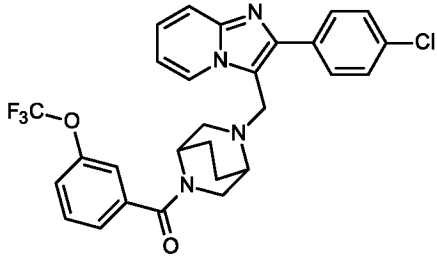
По аналогии с Примерами 21 и 33 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

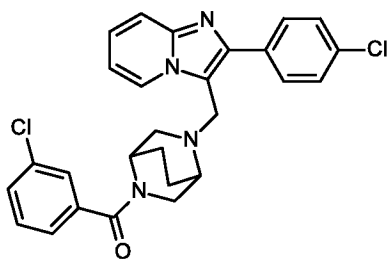
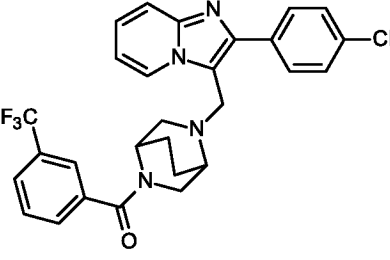
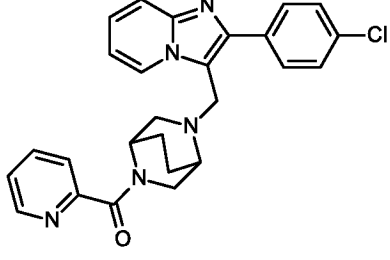
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
34	<p>(+)-[(1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанон (энантиомер 2)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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). $[\alpha]_D^{20} = +46.13^\circ$ (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)</p>
35	<p>(-)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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 H₂O-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). $[\alpha]_D^{20} = -29.87^\circ$ (c = 0.250, метанол). LC-MS (Метод 1): $R_t = 0.75$ мин; m/z = 475/477 (M+H)⁺.</p>
36	<p>(+)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (энантиомер 2)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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 H₂O-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). $[\alpha]_D^{20} = +19.64^\circ$ (c = 0.275, метанол). LC-MS (Метод 1): $R_t = 0.74$ мин; m/z = 475/477 (M+H)⁺.</p>

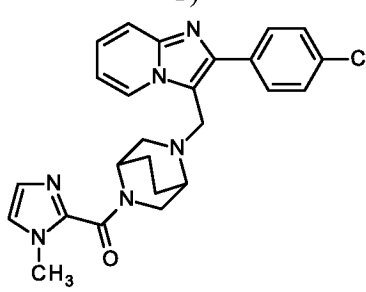
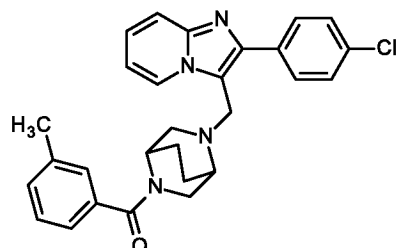
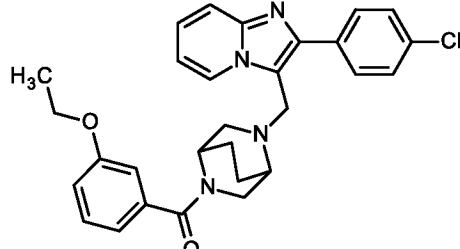
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
37	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(циклопентил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и циклопентанкарбонической кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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)$^+$.</p>
38	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(циклопентил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и циклопентанкарбонической кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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)$^+$.</p>
39	<p>(-)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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$^\circ$ (c = 0.260, метанол). LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 487/489 (M+H)$^+$.</p>

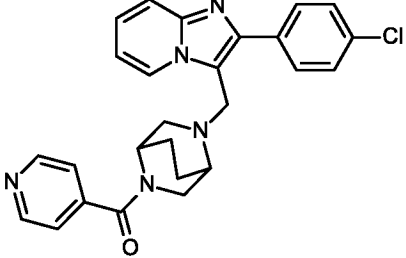
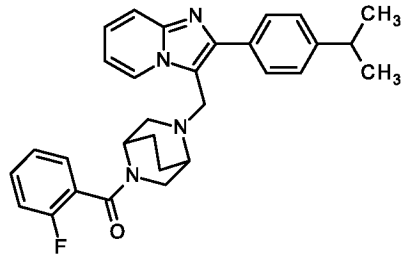
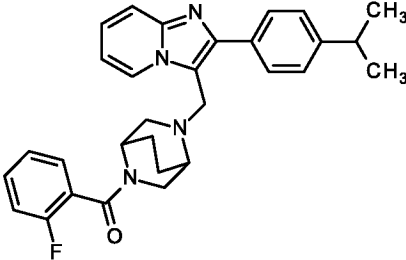
При мер	Название / структура / эддукт	Аналитические данные
40	<p>(+)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (энантиомер 2)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 2) и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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). $[\alpha]_D^{20} = +43.73^\circ$ (c = 0.250, метанол). LC-MS (Метод 1): $R_t = 0.75$ мин; m/z = 487/489 (M+H)⁺.</p>
41	<p>(2-хлор-5-фторфенил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 2-хлор-5-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
42	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(циклогексил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1) и циклогексанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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 H₂O-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)⁺.</p>

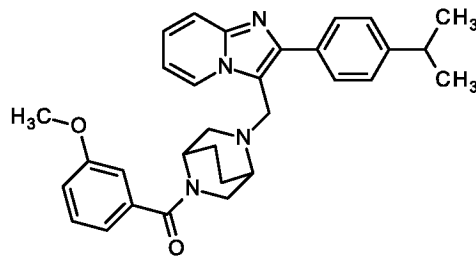
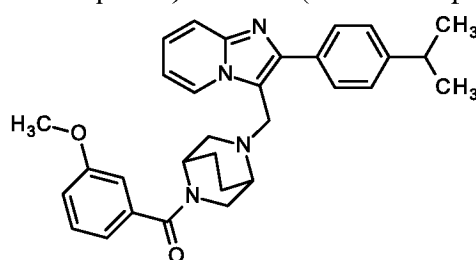
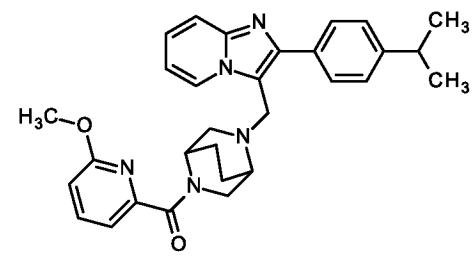
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
43	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(суслобутил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и циклобутанкарбоновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
44	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-метоксифенил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 2-метоксибензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
45	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>

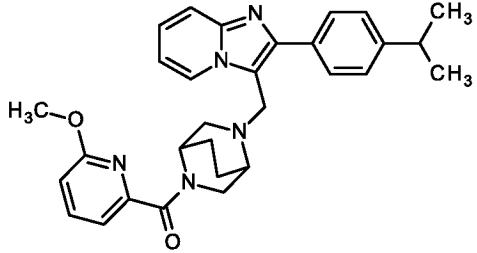
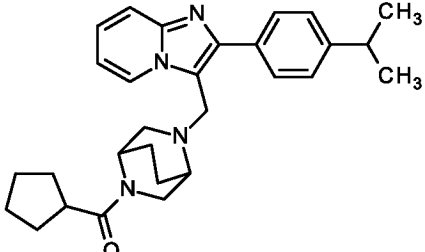
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
46	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-метилфенил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 2-метилбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
47	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 5-фтор-2-метилбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
48	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 3-(трифторметокси)бензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>

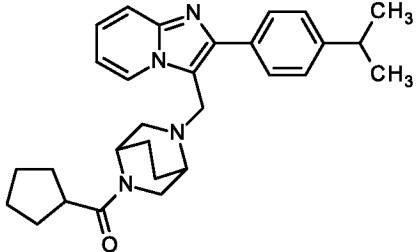
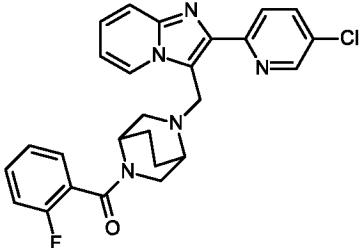
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
49	<p>(3-хлорфенил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 2-{{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 3-хлорбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
50	<p>(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)</p>  <p>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</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
51	<p>(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)</p>  <p>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</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

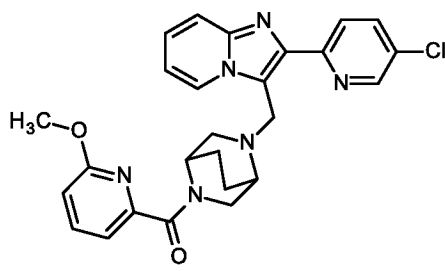
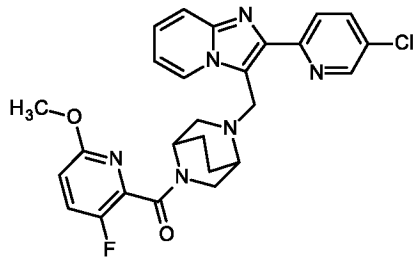
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
52	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-2-ил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 1-метил-1<i>H</i>-имидазол-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
53	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метилфенил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>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-метил-бензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
54	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(3-этоксифенил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>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-этоксифенилметанон</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

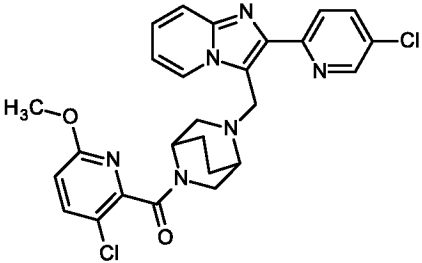
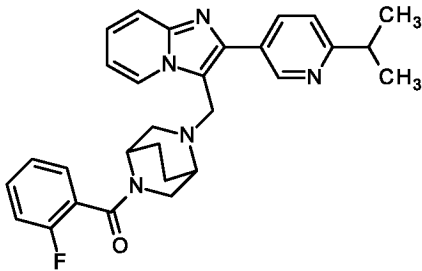
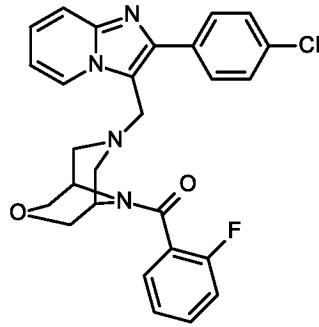
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
55	<p>(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)-(пиридин-4-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и изоникотиновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
56	<p>(-)-(2-фторфенил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
57	<p>(+)-(2-фторфенил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>

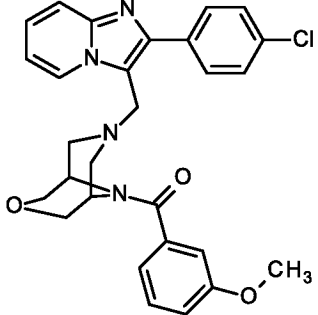
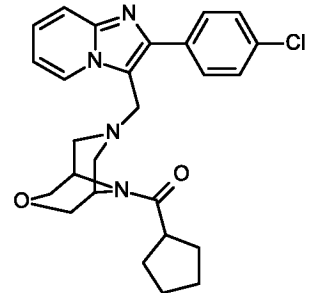
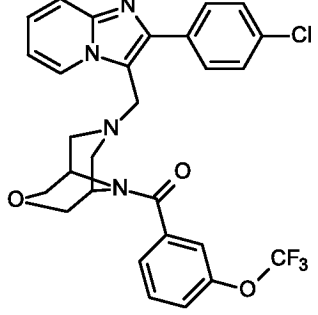
При мер	Название / структура / эддукт	Аналитические данные
58	<p>(-)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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). $[\alpha]_D^{20} = -27.50^\circ$ (c = 0.280, метанол). LC-MS (Метод 1): $R_t = 0.81$ мин; m/z = 495 (M+H)⁺.</p>
59	<p>(+)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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). $[\alpha]_D^{20} = +30.79^\circ$ (c = 0.275, метанол). LC-MS (Метод 4): $R_t = 2.02$ мин; m/z = 495 (M+H)⁺.</p>
60	<p>(-)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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). $[\alpha]_D^{20} = -32.98^\circ$ (c = 0.285, метанол). LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.34$ мин; m/z = 496 (M+H)⁺.</p>

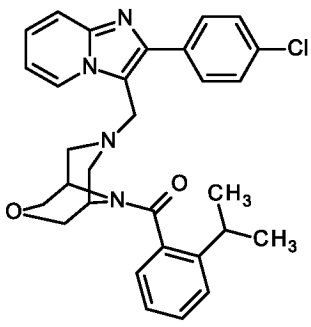
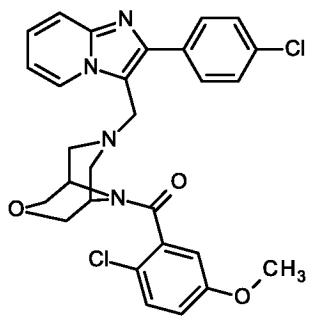
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
61	<p>(+)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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). $[\alpha]_D^{20} = +36.23^\circ$ (c = 0.265, метанол). LC-MS (Метод 4): $R_t = 2.02$ мин; $m/z = 496$ (M+H)$^+$.</p>
62	<p>Циклопентил(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (<i>энантиомер 1</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (<i>энантиомер 1</i>) и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 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)$^+$.</p>

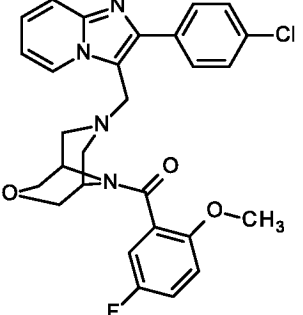
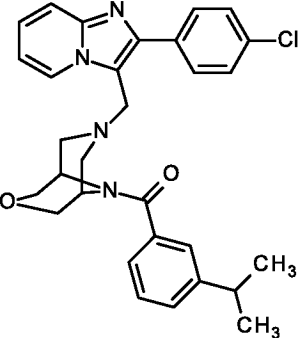
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
63	<p>Циклопентил(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (энантиомер 2)</p>  <p>из 2-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (энантиомер 2) и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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 H₂O-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)⁺.</p>
64	<p>(-)-(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (энантиомер 1) и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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). $[\alpha]_D^{20} = -55.55^\circ$ (c = 0.270, метанол). LC-MS (Метод 2): R_t = 1.13 мин; m/z = 476/478 (M+H)⁺.</p>

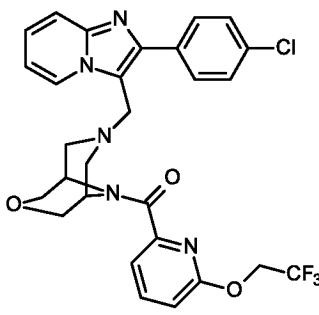
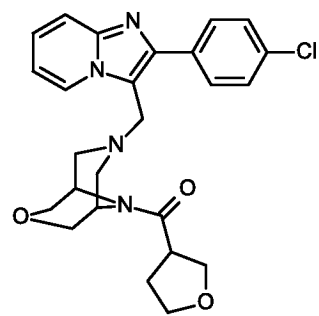
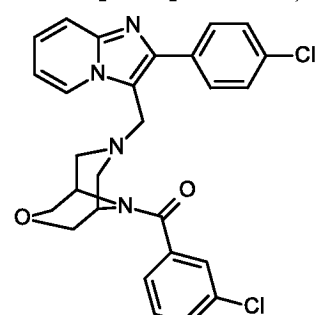
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
65	<p>(+)-(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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). $[\alpha]_D^{20} = +76.24^\circ$ (c = 0.275, метанол). LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.16$ мин; m/z = 489/491 (M+H)⁺.</p>
66	<p>(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан- дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

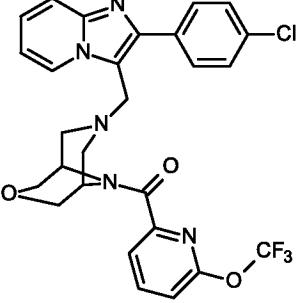
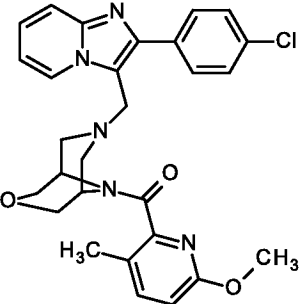
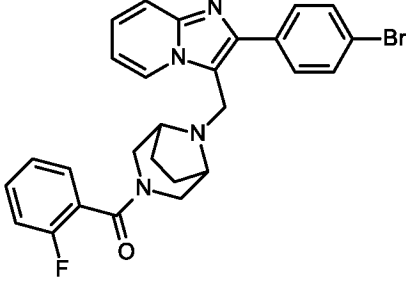
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
67	<p>(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (<i>энантиомер 2</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>энантиомер 2</i>) и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
68	<p>(2-фторфенил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанон (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>из 2-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (<i>Рацемат</i>) и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.19 мин; m/z = 484 (M+H)⁺.</p>
69	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(2-фторфенил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

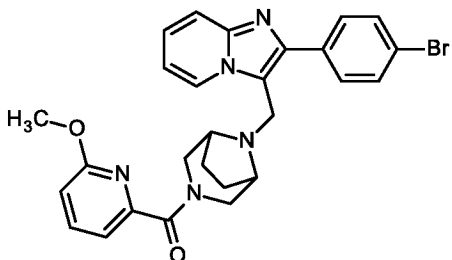
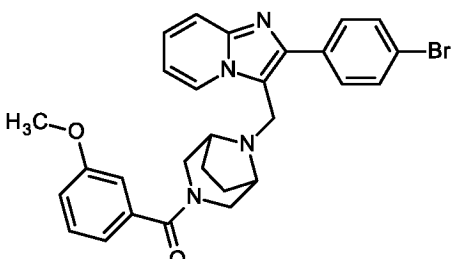
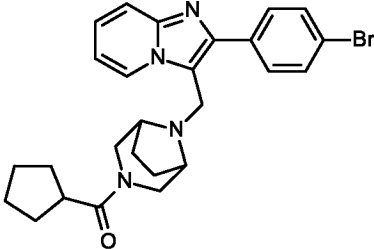
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
70	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.74 мин; m/z = 503/505 (M+H)⁺.</p>
71	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(циклопентил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.74 мин; m/z = 465/467 (M+H)⁺.</p>
72	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 3-(трифторметокси)бензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.60 мин; m/z = 557/559 (M+H)⁺.</p>

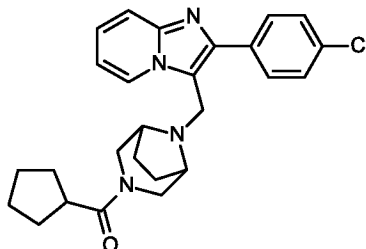
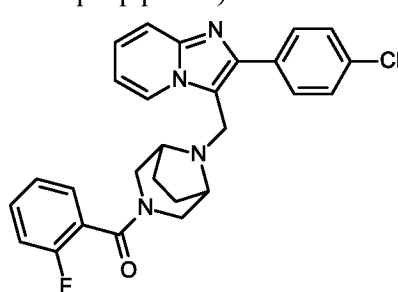
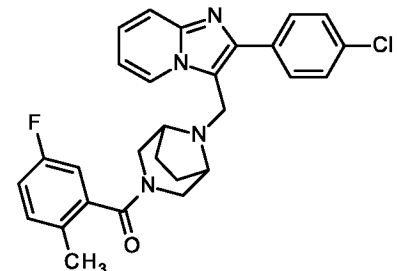
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
73	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(2-изопропилфенил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-изопропилбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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 H₂O-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)⁺.</p>
74	<p>(2-хлор-5-метоксифенил)(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 2-хлор-5-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

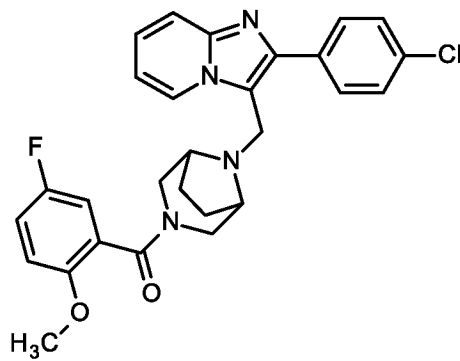
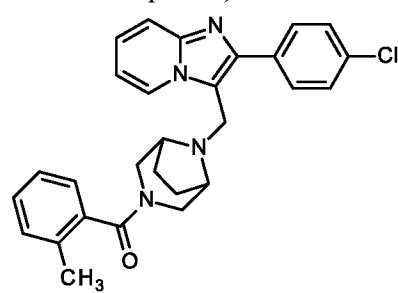
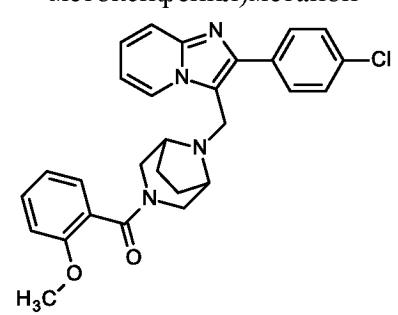
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
75	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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)$^+$.</p>
76	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-изопропилфенил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 3-изопропилбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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)$^+$.</p>

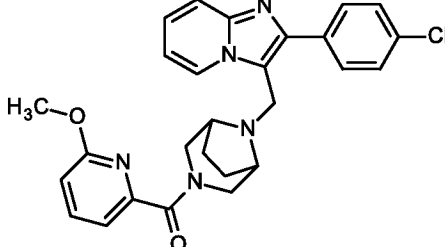
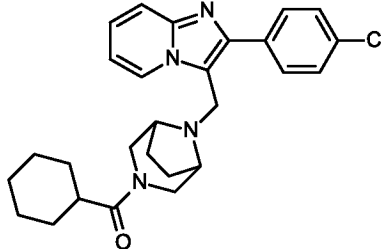
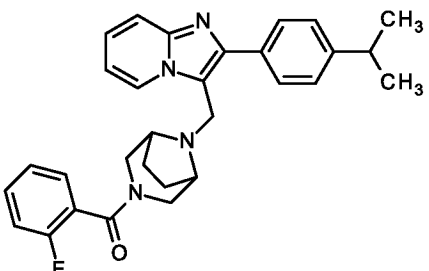
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
77	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-2-ил)-метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 6-(2,2,2-Трифторэтоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
78	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
79	<p>(3-хлорфенил)(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 3-хлорбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

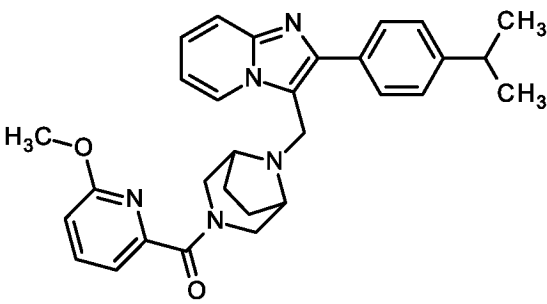
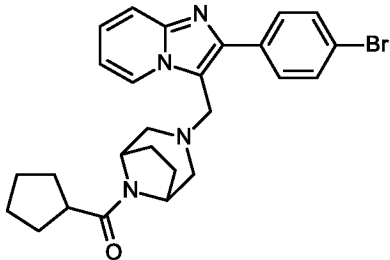
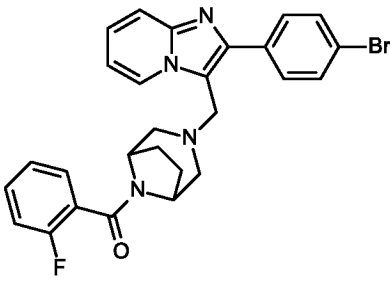
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
80	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 6-(трифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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; $m/z = 558/560$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
81	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонандигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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; $m/z = 518/520$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
82	<p>(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-фторфенил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октандигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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; $m/z = 519/521$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>

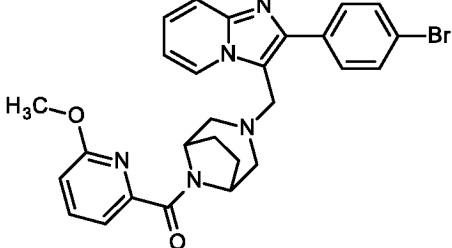
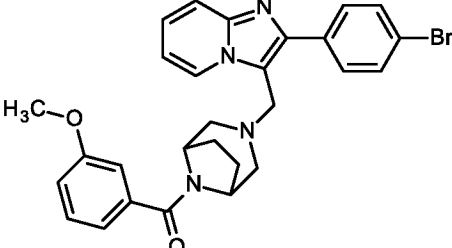
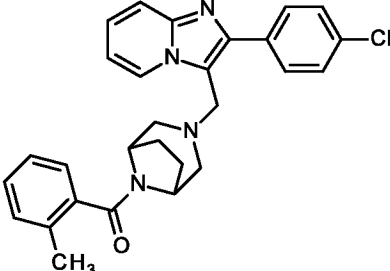
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
83	<p>(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.41 мин; m/z = 532/534 (M+H)⁺.</p>
84	<p>(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(3-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 531/533 (M+H)⁺.</p>
85	<p>(8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-(циклопентил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.48 мин; m/z = 493/495 (M+H)⁺.</p>

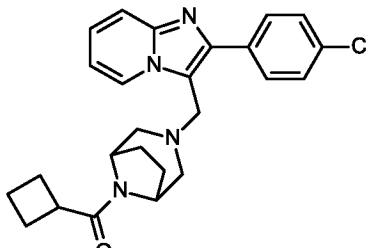
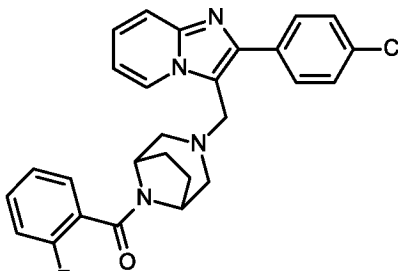
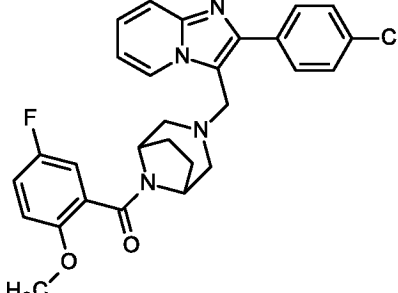
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
86	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-(циклопентил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.80 мин; m/z = 449/451 (M+H)⁺.</p>
87	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-фторфенил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.78 мин; m/z = 475/477 (M+H)⁺.</p>
88	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метил-5-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.85 мин; m/z = 489/491 (M+H)⁺.</p>

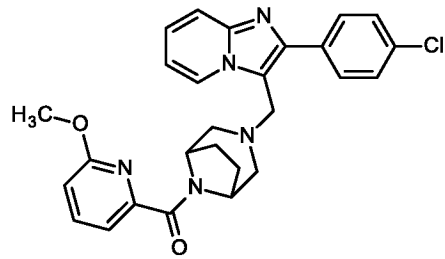
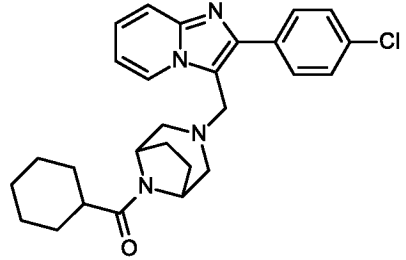
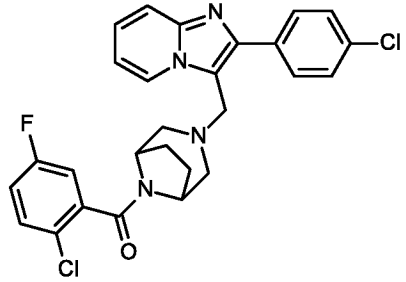
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
89	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метокси-5-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 505/506 (M+H)⁺.</p>
90	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-метилфенил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метилбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.82 мин; m/z = 471/473 (M+H)⁺.</p>
91	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.78 мин; m/z = 487/489 (M+H)⁺.</p>

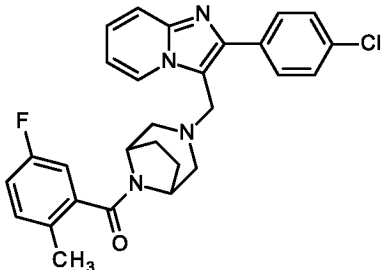
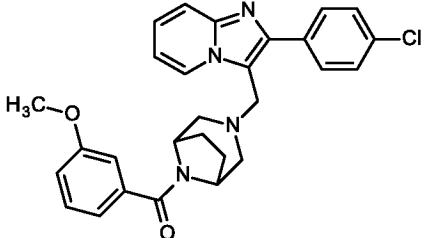
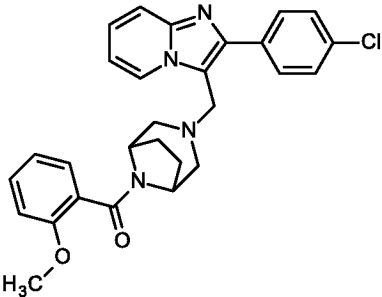
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
92	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 488/490 (M+H)⁺.</p>
93	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)-(циклогексил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклогексанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; m/z = 463/465 (M+H)⁺.</p>
94	<p>(2-фторфенил)(8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 483 (M+H)⁺.</p>

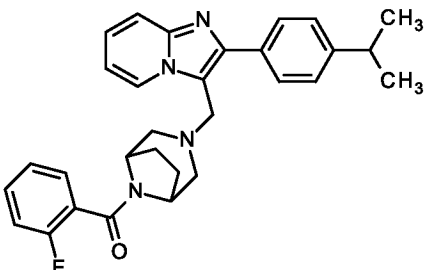
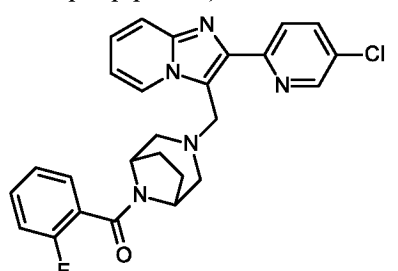
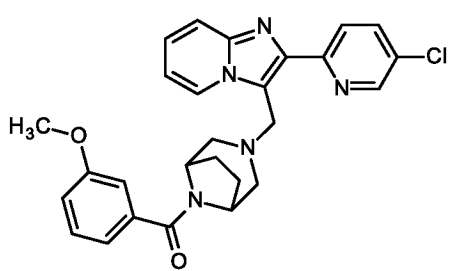
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
95	<p>(8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
96	<p>(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(циклопентил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
97	<p>(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

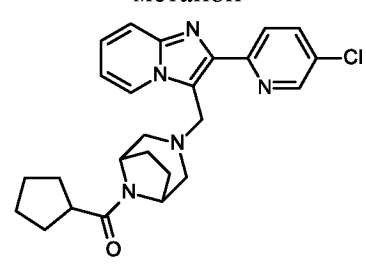
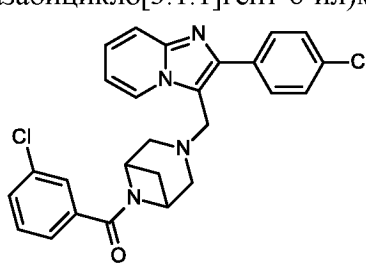
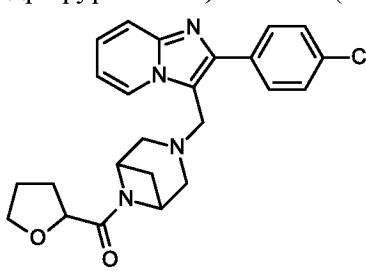
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
98	<p>(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
99	<p>(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
100	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-метилфенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метилбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

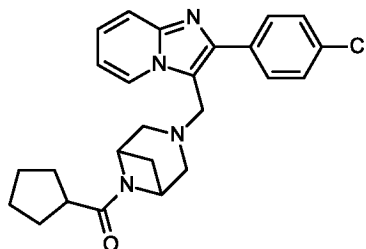
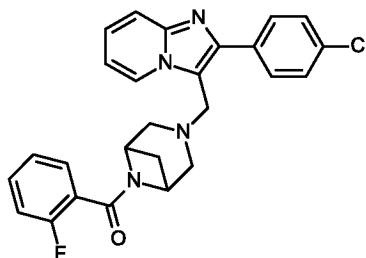
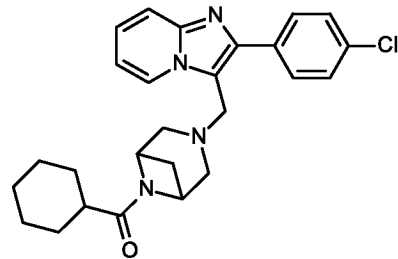
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
101	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(суклобутил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклобутанкарбоновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.46$ мин; $m/z = 435/437$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
102	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.50$ мин; $m/z = 475/477$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>
103	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): $R_t = 0.81$ мин; $m/z = 505/507$ ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.</p>

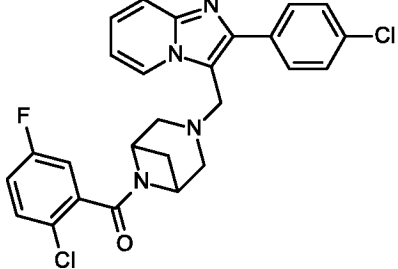
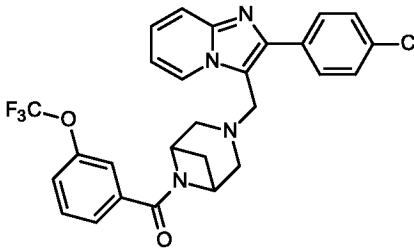
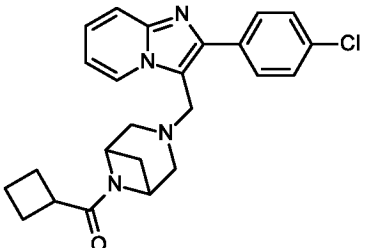
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
104	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
105	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(циклогексил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклогексанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
106	<p>(2-хлор-5-фторфенил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-хлор-5-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

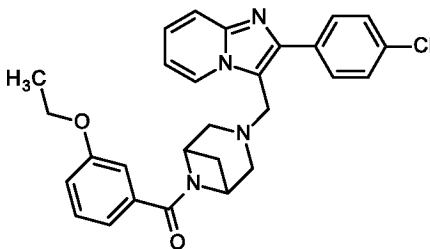
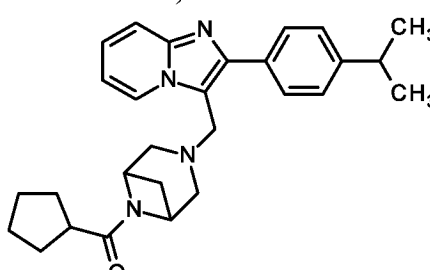
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
107	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 5-фтор-2-метилбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
108	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
109	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
110	<p>(2-фторфенил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.46 мин; m/z = 483 (M+H)⁺.</p>
111	<p>(3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.47 мин; m/z = 476/478 (M+H)⁺.</p>
112	<p>(3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и 3-метоксибензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.45 мин; m/z = 488/490 (M+H)⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
113	<p>(3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)-метанон</p>  <p>из 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
114	<p>(3-хлорфенил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и 3-хлорбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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 H₂O-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)⁺.</p>
115	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанон (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (<i>Рацемат</i>)</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

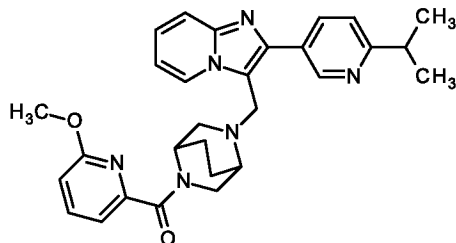
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
116	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(циклопентил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептандигидрохлорида и циклопентанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.76 мин; m/z = 435/437 (M+H)⁺.</p>
117	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(2-фторфенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептандигидрохлорида и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.75 мин; m/z = 461/463 (M+H)⁺.</p>
118	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(циклогексил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептандигидрохлорида и циклогексанкарбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.80 мин; m/z = 449/451 (M+H)⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
119	<p>(2-хлор-5-фторфенил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептандигидрохлорида и 2-хлор-5-фторбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
120	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептандигидрохлорида и 3-(трифторметокси)бензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>
121	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(суклобутил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептандигидрохлорида и циклобутанкарбоневой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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)⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
122	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)-(3-этоксифенил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и 3-этоксibenзойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.56 мин; m/z = 487/489 (M+H)⁺.</p>
123	<p>Циклопентил(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанон</p>  <p>из 3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-дигидрохлорида и циклопентанкарбонической кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.48 мин; m/z = 443 (M+H)⁺.</p>

Пример 124 и Пример 125

(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]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-а]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 x 20 мм; элюент: *n*-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 x 4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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

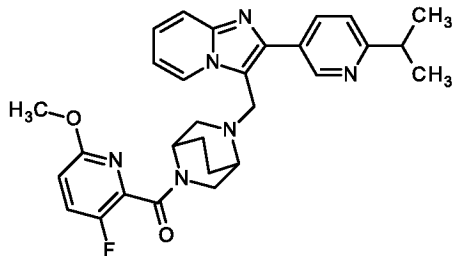
[Колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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) $^+$.

Пример 126 и Пример 127

(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]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-а]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 x 20 мм; элюент: *n*-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 x 4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанон 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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 x 4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанон 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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-1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-гексафторофосфата (НАТУ) 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-а]пиридин-3-ил}метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-дигидрохлорида (*энантиомер 1*; Пример 32А), 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.

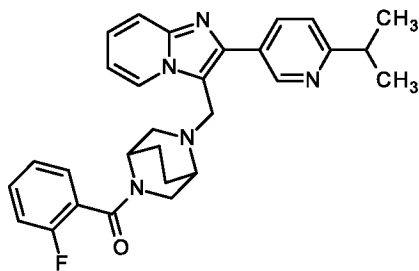
Получили 126 мг (0.24 ммоль, 57% теор. вых.) указанного в заголовке соединения.

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

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

Пример 128 и Пример 129

(2-фторфенил)(5-{{2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]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-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанола (Пример 68) с помощью препаративной ВЭЖХ хиральной фазы разделили на энантиомеры [Колонка: YMC Cellulose SC, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; элюент: *n*-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 x 4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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

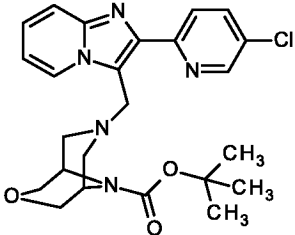
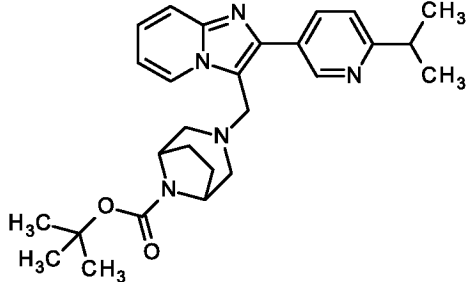
R_t = 23.23 мин; химическая чистота >99%; >99% ee

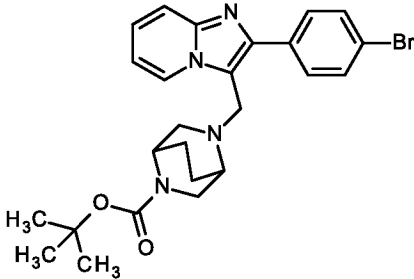
[Колонка: Daicel Chiralpak IC, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 25:75 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 55°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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) $^+$.

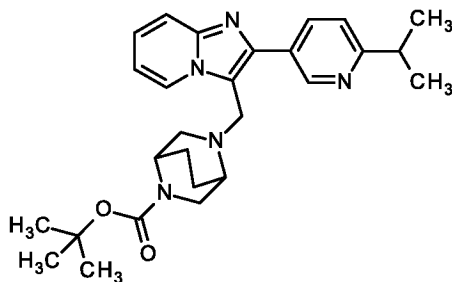
По аналогии с Примерами 1–4 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
130	<p><i>трет</i>-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-карбоксилат</p>  <p>aus 2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 470$ [M+H]$^+$.</p>
131	<p><i>трет</i>-Бутил-3-{[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат</p>  <p>aus 2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата</p>	<p>LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.68$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 462$ [M+H]$^+$.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
132	<p><i>трет</i>-Бутил-5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>aus 2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида и <i>трет</i>-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (<i>Рацемат</i>)</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>

Пример 133 и Пример 134

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 (*энантимеры 1 и 2*)



4700 мг (10.38 ммоль) рацематного *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 (Пример 3) разделили с помощью препаративной ВЭЖХ хиральной фазы на энантимеры [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 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% ee

[Колонка: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент:

изогексан/изопропанол 60:40 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 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) $^+$.

$[\alpha]_D^{20} = +8.89^\circ$ (c = 0.270, метанол).

Пример 134 (энантиомер 2):

Выход: 2110 мг

$R_t = 7.28$ мин; химическая чистота >99%; >99% ee

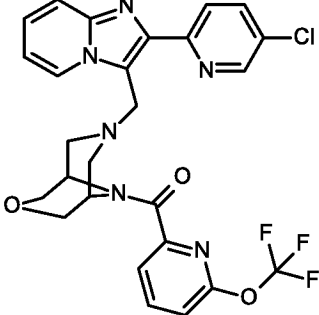
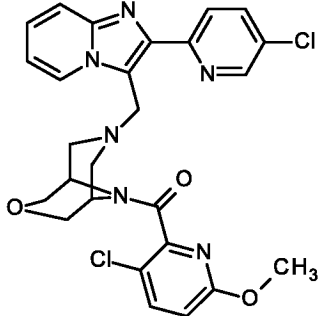
[Колонка: Daicel Chiralpak IF, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; элюент: изогексан/изопропанол 60:40 + 0.2% диэтиламин; поток: 1 мл/мин; температура: 40°C; УФ-детектирование: 235 нм].

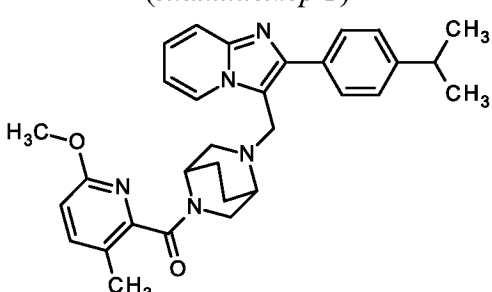
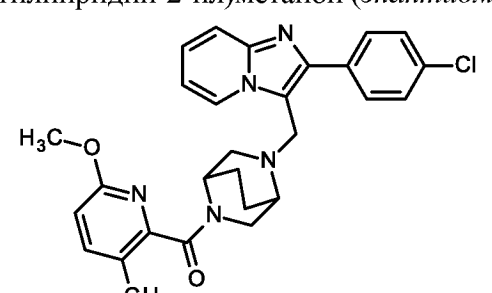
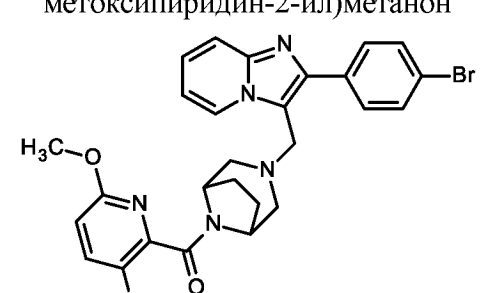
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 1.28 (d, 6H), 1.36 (2s, 9H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 3H), 3.01-3.19 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H), 3.81 (br. d, 1H), 4.17-4.28 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.09-8.16 (m, 1H),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

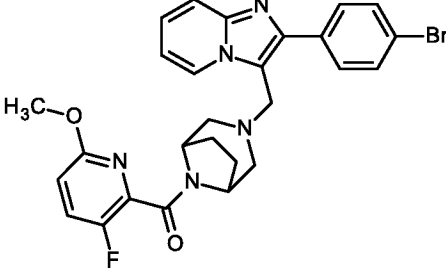
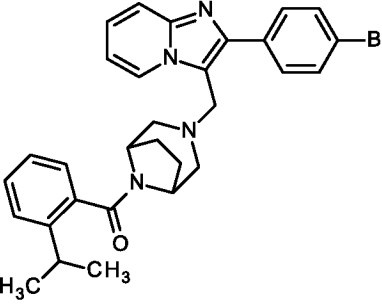
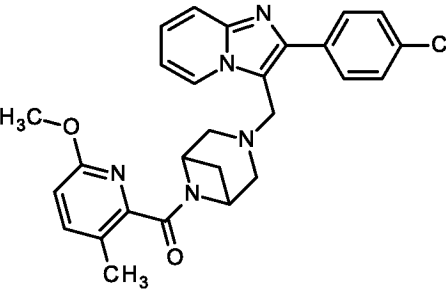
LC-MS (Метод 2): $R_t = 1.44$ мин; $m/z = 462$ (M+H) $^+$.

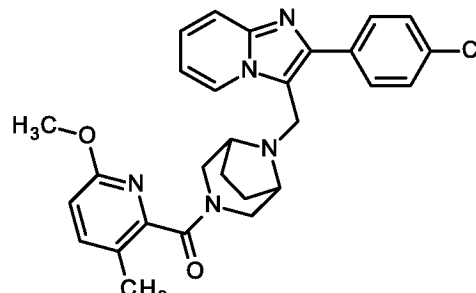
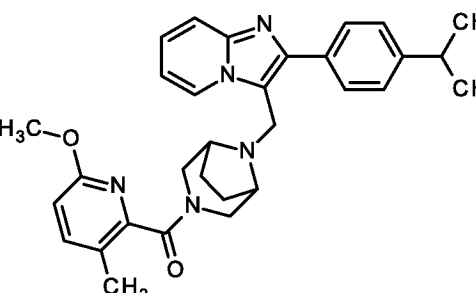
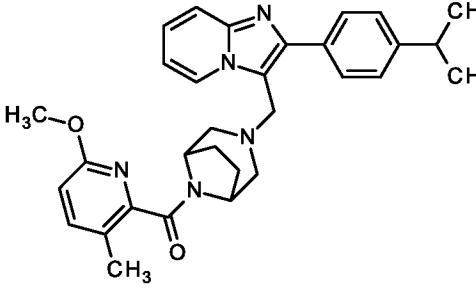
$[\alpha]_D^{20} = -10.53^\circ$ (c = 0.285, метанол).

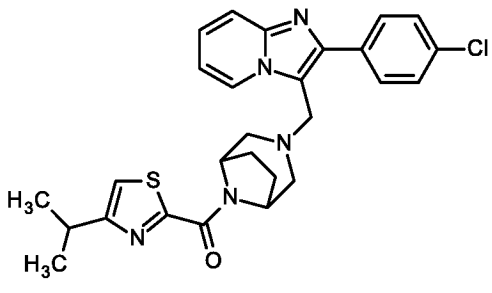
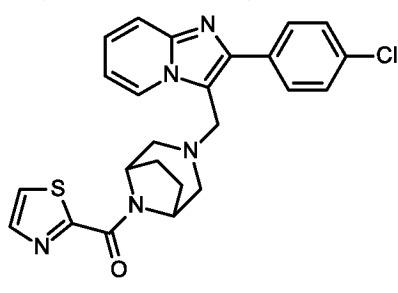
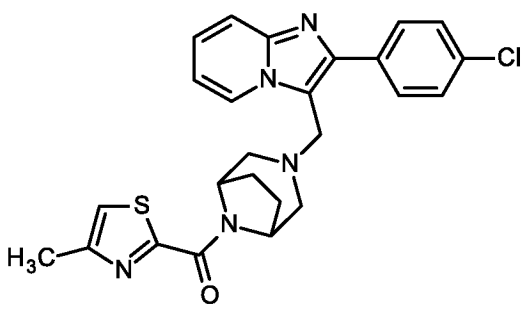
По аналогии с Примером 21 и 33 получили следующие соединения из соответствующих указанных эдуктов:

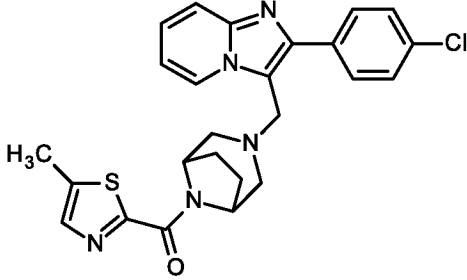
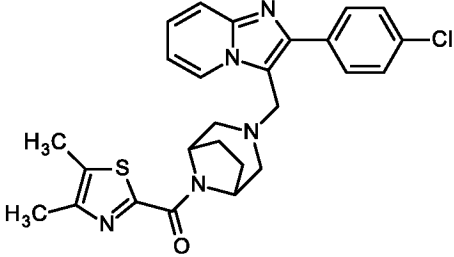
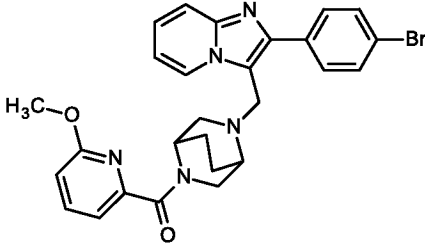
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
135	<p>(7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанон</p>  <p>из 7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 6-(трифторметокси)пиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>
136	<p>(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)-метанон</p>  <p>из 7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>

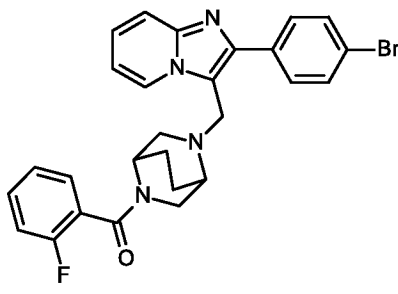
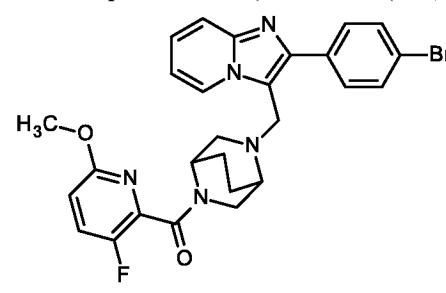
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
137	<p>5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 3-[2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил]-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺.</p>
138	<p>5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон (энантиомер 1)</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида (энантиомер 1) и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>
139	<p>(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 3-хлор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
140	<p>(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.50 мин; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺.</p>
141	<p>(3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-изопропилфенил)метанон</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 2-изопропилбензойной кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.92 мин; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H]⁺.</p>
142	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.77 мин; MS (ESIpos): m/z = 488/490 [M+H]⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
143	<p>(8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.78 мин; MS (ESIpos): m/z = 502/504 [M+H]⁺.</p>
144	<p>(8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.81 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺.</p>
145	<p>(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанон</p>  <p>из 3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 6-метокси-3-метилпиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 1): R_t = 0.82 мин; MS (ESIpos): m/z = 510 [M+H]⁺.</p>

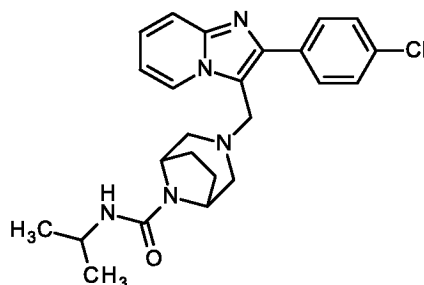
При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
146	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(4-изопропил-1,3-тиазол-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 4-изопропил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.93 мин; MS (ESIpos): m/z = 506/508 [M+H]⁺.</p>
147	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(1,3-тиазол-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 1,3-Тиазол-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.49 мин; MS (ESIpos): m/z = 464/466 [M+H]⁺.</p>
148	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 4-метил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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).</p> <p>LC-MS (Метод 2): R_t = 1.69 мин; MS (ESIpos): m/z = 478/480 [M+H]⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
149	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 5-метил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>
150	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-(4,5-диметил-1,3-тиазол-2-ил)метанон</p>  <p>из 2-(4-хлорфенил)-3-(3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида и 4,5-Диметил-1,3-тиазол-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>
151	<p>5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил(6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида (<i>Рацемат</i>) и 6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 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]⁺.</p>

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
152	<p>5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил(2-фторфенил)метанон (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин- дигидрохлорида (<i>Рацемат</i>) и 2-фторбензойной кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>
153	<p>5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>Рацемат</i>)</p>  <p>из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-илметил)имидазо[1,2-а]пиридин- дигидрохлорида (<i>Рацемат</i>) и 3-фтор-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты</p>	<p>$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.</p>

Пример 154

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



8.5 мг (0.10 ммоль) изопротилизоцианата 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-а]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 x 50 мм, 5 мкм; элюент А: вода + 0.375% аммиака, элюент В: ацетонитрил + 0.375% аммиак, с градиентом элюента; поток: 40 мл/мин; УФ-детектирование: диодноматричный детектор (DAD) 210-400 нм.

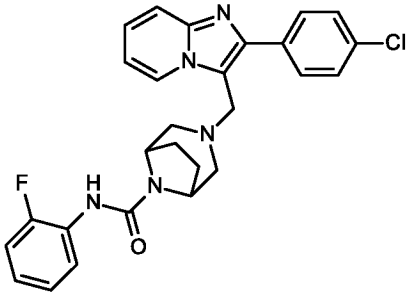
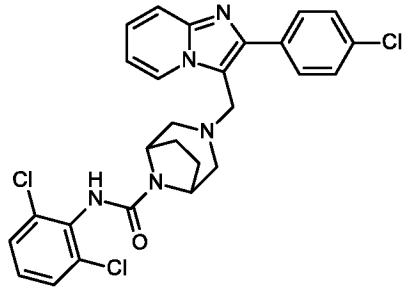
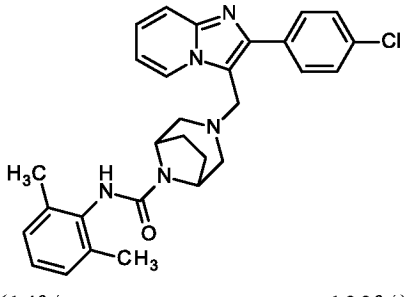
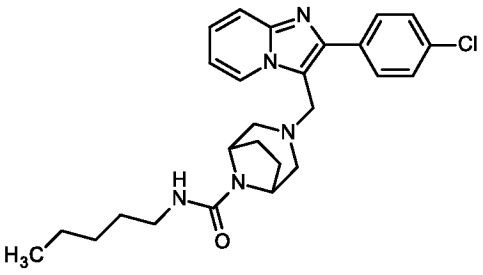
или

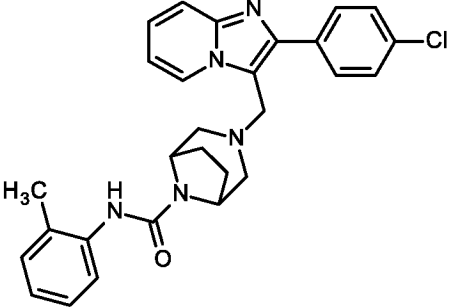
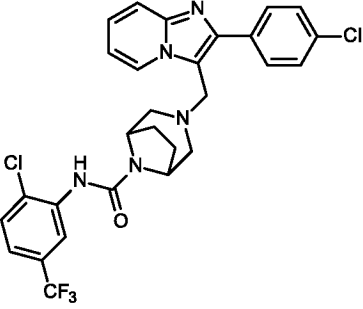
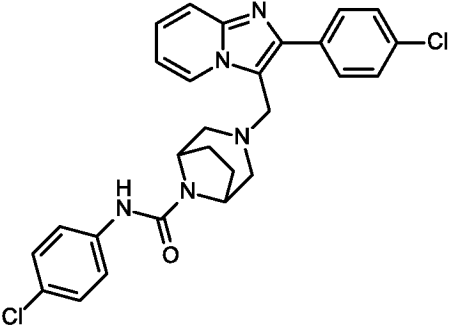
Инструмент МС: Waters, прибор ВЭЖХ: Waters; Колонка: Phenomenex Luna 5мкм C18(2) 100А, AXIA Tech., 50 мм x 21.2 мм; элюент А: вода + 0.0375% муравьиная кислота, элюент В: ацетонитрил + 0.0375% муравьиной кислоты, с градиентом элюента; поток: 40 мл/мин; УФ-детектирование: диодноматричный детектор (DAD) 210-400 нм.

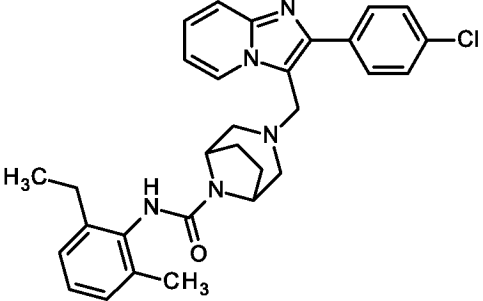
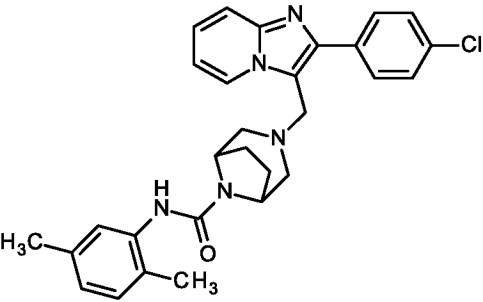
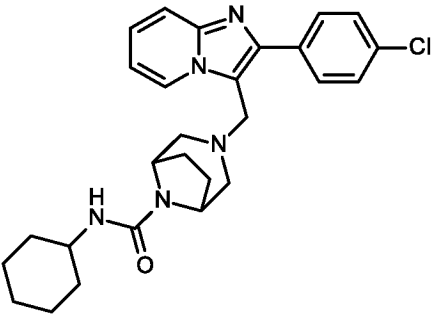
Таким образом получили 2.8 мг (6% теор. вых., чистота 100%) упомянутого в заголовке соединения.

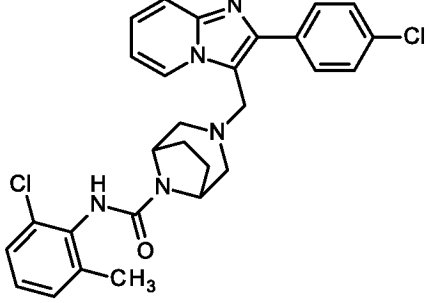
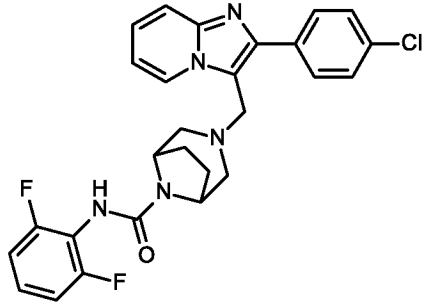
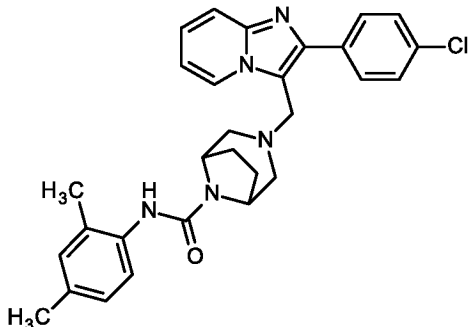
LC-MS (Метод 7, ESIpos): $R_t = 0.85$ мин; $m/z = 438$ (M+H)⁺.

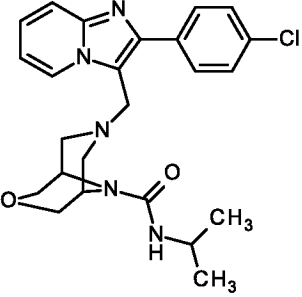
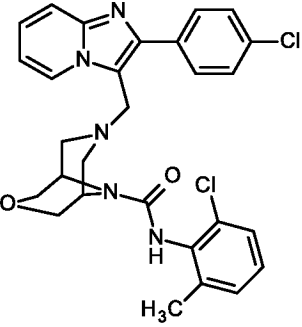
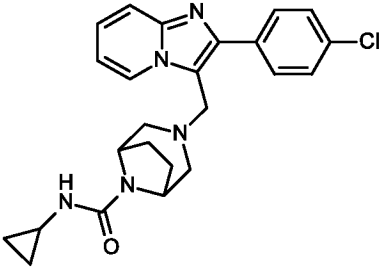
Аналогично Примеру 154, параллельно-синтетическим способом получили следующие соединения из 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-дигидрохлорида (у Примеров 155-167 и 170-187) или 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-дигидрохлорида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

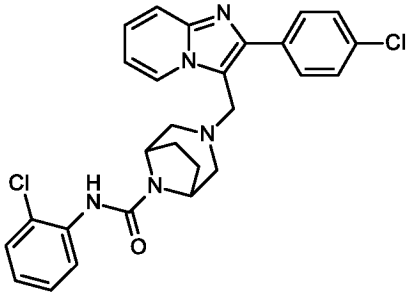
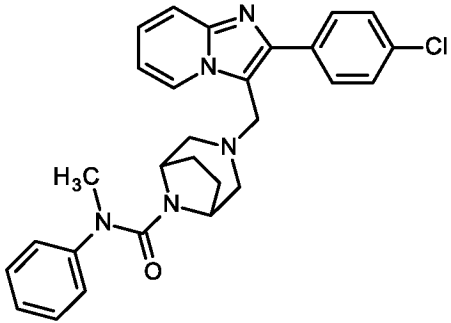
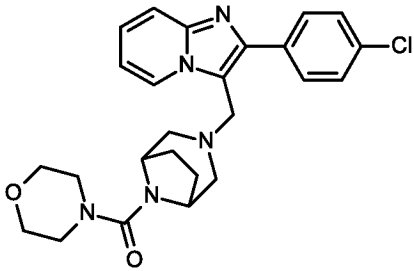
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
155	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-(2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(38% теор. вых.; чистота 97%)</p>	$R_t = 0.91$ мин; $m/z = 490$ (M+H) ⁺
156	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-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

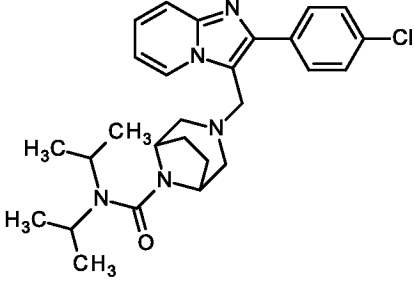
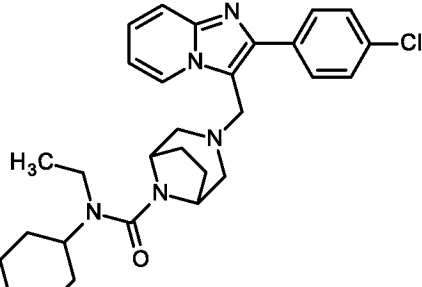
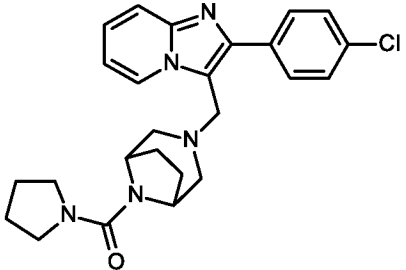
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
159	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-(2-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(8% теор. вых.; чистота 96%)</p>	R _t = 0.92 мин; m/z = 486 (M+H) ⁺
160	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(45% теор. вых.; чистота 92%)</p>	R _t = 1.06 мин; m/z = 574 (M+H) ⁺
161	<p>N-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(50% теор. вых.; чистота 100%)</p>	R _t = 0.98 мин; m/z = 506 (M+H) ⁺

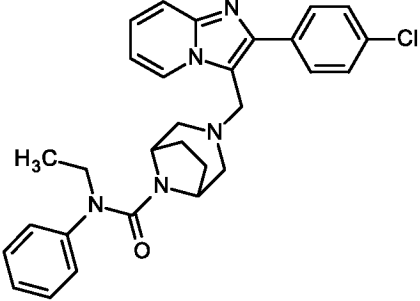
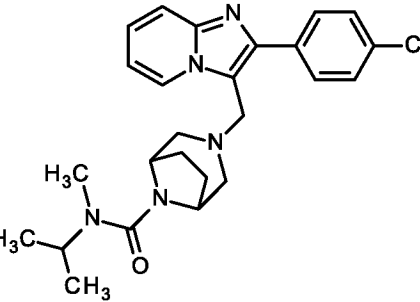
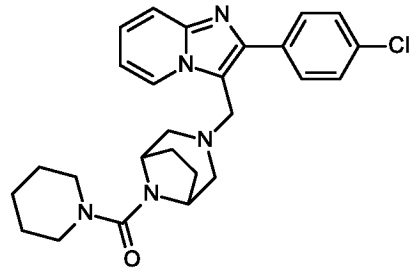
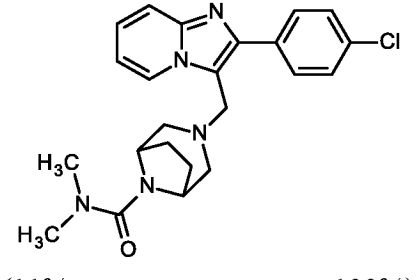
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
162	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-(2-этил-6-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(15% теор. вых.; чистота 97%)</p>	R _t = 0.96 мин; m/z = 514 (M+H) ⁺
163	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-(2,5-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(19% теор. вых.; чистота 100%)</p>	R _t = 0.96 мин; m/z = 500 (M+H) ⁺
164	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-циклогексил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(35% теор. вых.; чистота 100%)</p>	R _t = 0.93 мин; m/z = 478 (M+H) ⁺

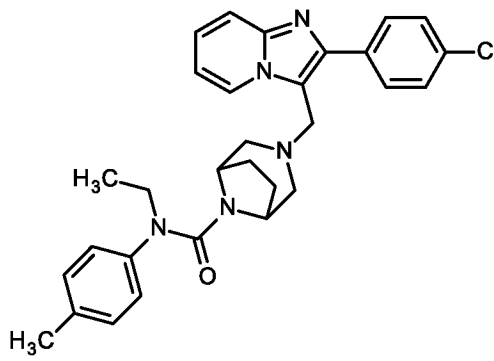
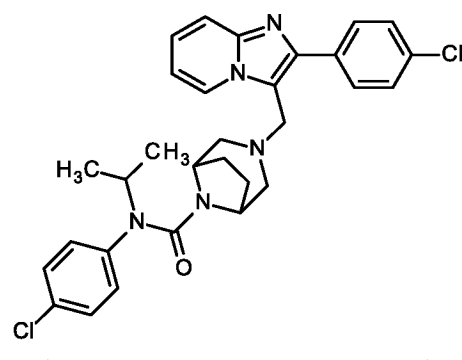
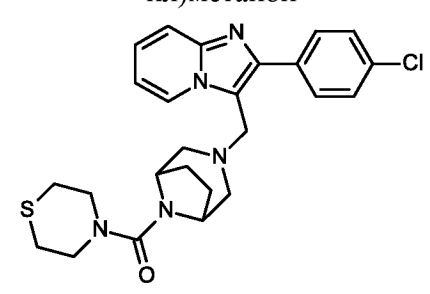
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
165	<p><i>N</i>-(2-хлор-6-метилфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(37% теор. вых.; чистота 97%)</p>	$R_t = 0.93$ мин; $m/z = 520$ (M+H) ⁺
166	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,6-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(23% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.90$ мин; $m/z = 508$ (M+H) ⁺
167	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-(2,4-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(5% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.96$ мин; $m/z = 500$ (M+H) ⁺

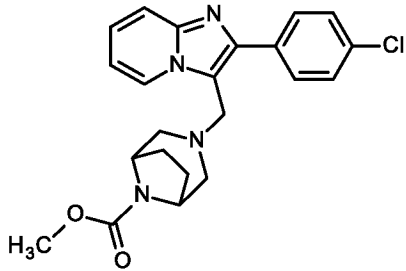
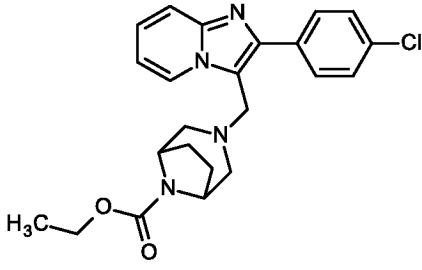
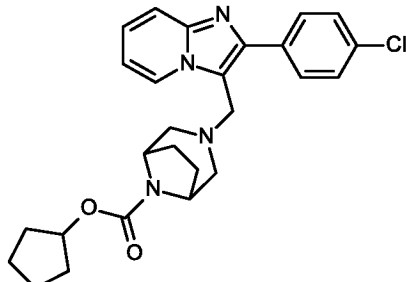
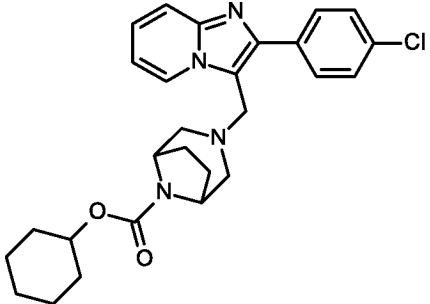
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
168	<p>7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-изопропил-3-окса-7,9-диазацикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид</p>  <p>(16% теор. вых.; чистота 94%)</p>	$R_t = 0.77$ мин; $m/z = 454$ (M+H) ⁺
169	<p><i>N</i>-(2-хлор-6-метилфенил)-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазацикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид</p>  <p>(2% теор. вых.; чистота 93%)</p>	$R_t = 0.82$ мин; $m/z = 536$ (M+H) ⁺
170	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-циклопропил-3,8-дизазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(4% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.79$ мин; $m/z = 436$ (M+H) ⁺

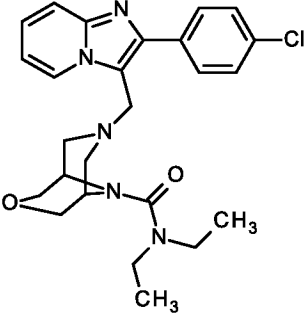
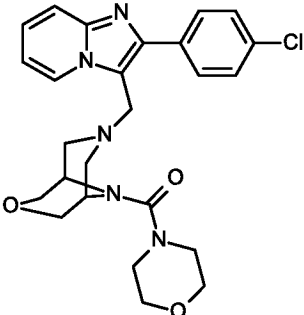
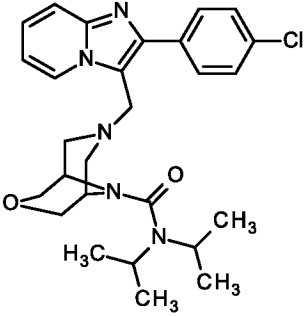
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
171	<p><i>N</i>-(2-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(6% теор. вых.; чистота 97%)</p>	$R_t = 0.93$ мин; $m/z = 506$ (M+H) ⁺
172	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-метил-<i>N</i>-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(38% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.95$ мин; $m/z = 486$ (M+H) ⁺
173	<p>(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</p>  <p>(6% теор. вых.; чистота 98%)</p>	$R_t = 0.81$ мин; $m/z = 466$ (M+H) ⁺

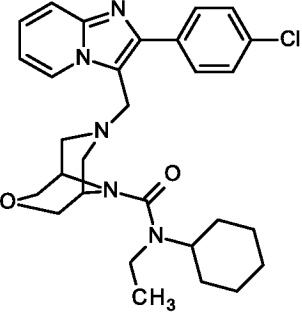
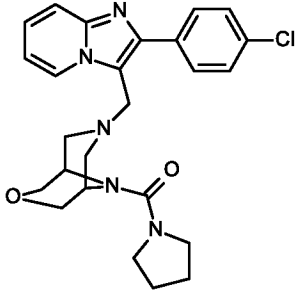
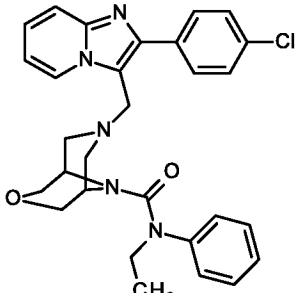
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
174	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N,N</i>-диизопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(20% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.98$ мин; $m/z = 480$ (M+H) ⁺
175	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-циклогексил-<i>N</i>-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(44% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 1.04$ мин; $m/z = 506$ (M+H) ⁺
176	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пирролидин-1-ил)метанон</p>  <p>(6% теор. вых.; чистота 93%)</p>	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 450$ (M+H) ⁺

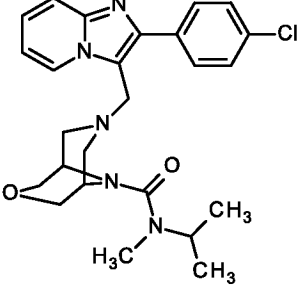
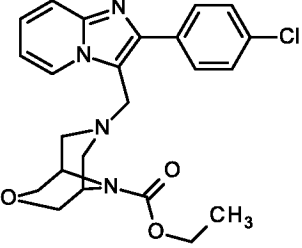
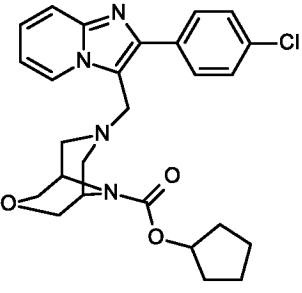
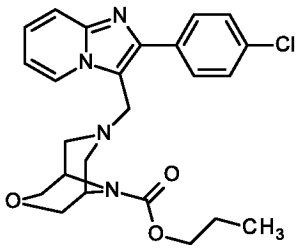
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
177	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-этил-N-фенил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(40% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.98$ мин; $m/z = 500$ (M+H) ⁺
178	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-изопропил-N-метил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8- карбоксамид</p>  <p>(2% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.90$ мин; $m/z = 452$ (M+H) ⁺
179	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- 3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8-ил)(пиперидин-1- ил)метанон</p>  <p>(19% теор. вых.; чистота 97%)</p>	$R_t = 0.92$ мин; $m/z = 464$ (M+H) ⁺
180	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N,N-диметил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(11% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.83$ мин; $m/z = 424$ (M+H) ⁺

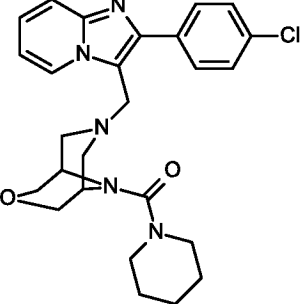
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
181	<p>3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-этил-<i>N</i>-(4-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(38% теор. вых.; чистота 95%)</p>	$R_t = 1.02$ мин; $m/z = 514$ (M+H) ⁺
182	<p><i>N</i>-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-<i>N</i>-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид</p>  <p>(19% теор. вых.; чистота 99%)</p>	$R_t = 1.05$ мин; $m/z = 548$ (M+H) ⁺
183	<p>(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(тиоморфолин-4-ил)метанон</p>  <p>(22% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.89$ мин; $m/z = 482$ (M+H) ⁺

При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
184	Метил-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]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-а]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-а]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-а]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) ⁺

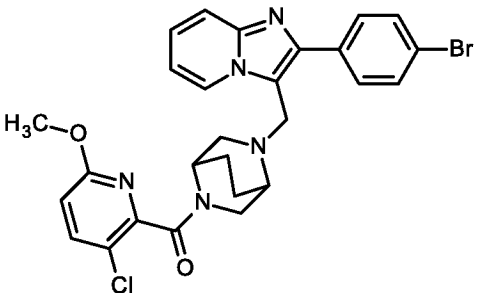
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
188	<p>7-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}- N,N-диэтил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9- карбоксамид</p>  <p>(35% теор. вых.; чистота 100%)</p>	R _t = 0.78 мин; m/z = 468 (M+H) ⁺
189	<p>(7-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}- 3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(морфолин-4- ил)метанон</p>  <p>(27% теор. вых.; чистота 97%)</p>	R _t = 0.72 мин; m/z = 482 (M+H) ⁺
190	<p>7-{{2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метил}- N,N-диизопропил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9- карбоксамид</p>  <p>(27% теор. вых.; чистота 100%)</p>	R _t = 0.84 мин; m/z = 496 (M+H) ⁺

При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
191	<p>7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-циклогексил-N-этил-3-окса-7,9- диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид</p>  <p>(43% теор. вых.; чистота 100%)</p>	R _t = 0.90 мин; m/z = 522 (M+H) ⁺
192	<p>(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- 3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(пирролидин-1- ил)метанон</p>  <p>(27% теор. вых.; чистота 96%)</p>	R _t = 0.76 мин; m/z = 466 (M+H) ⁺
193	<p>7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-этил-N-фенил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9- карбоксамид</p>  <p>(30% теор. вых.; чистота 99%)</p>	R _t = 0.86 мин; m/z = 516 (M+H) ⁺

При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
194	<p>7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}- N-изопропил-N-метил-3-окса-7,9- диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамид</p>  <p>(44% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.78$ мин; $m/z = 468$ (M+H) ⁺
195	<p>Этил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат</p>  <p>(9% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.79$ мин; $m/z = 441$ (M+H) ⁺
196	<p>Циклопентил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат</p>  <p>(6% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 481$ (M+H) ⁺
197	<p>Пропил-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат</p>  <p>(7% теор. вых.; чистота 100%)</p>	$R_t = 0.83$ мин; $m/z = 455$ (M+H) ⁺

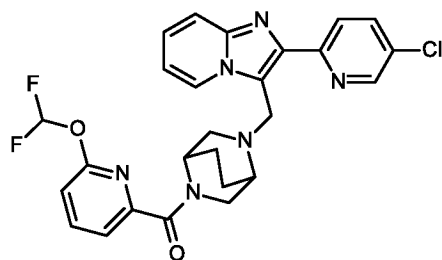
При мер	Название / структура (выход; чистота)	LC-MS (Метод 7)
198	(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(пиперидин-1-ил)метанон  (7% теор. вых.; чистота 98%)	R _t = 0.79 мин; m/z = 480 (M+H) ⁺

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

При мер	Название / структура / эдукт	Аналитические данные
199	(5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон (<i>Рацемат</i>)  из 2-(4-бромфенил)-3-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метилимидазо[1,2-а]пиридин-дигидрохлорида (<i>Рацемат</i>) 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-а]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-1*H*-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-а]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 б) 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]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, 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).

В. Анализ фармакологической эффективности

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

В-1. Электрофизиологический анализ *In vitro* 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 гравитационной 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 Таблице 1 представлена определенная во время этого испытания полумаксимальная ингибция человеческих каналов TASK-1 и TASK-3 (IC₅₀-значение) на основе примеров выполнения изобретения:

Таблица 1

Пример №	TASK-1 IC₅₀ [нМ]	TASK-3 IC₅₀ [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 Таблице 1 видно, что достигли как блокады TASK-1, так и TASK-3. Таким образом, результаты в Таблице 1 подтверждают механизм действия соединений согласно изобретению, как дуальных ингибиторов TASK-1/3.

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

Исследования ингибции рекомбинантных каналов TASK-1 и TASK-3 проводили на стабильно трансфицированных CHO-клетках. При этом соединения согласно изобретению испытывали с применением 40 мМ хлорида калия в присутствии чувствительного к напряжению красителя с помощью подробно 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-kits>]. Активность испытуемых веществ определили, как их способность ингибировать деполяризацию, индуцированную в рекомбинантных клетках с помощью 40 мМ хлорида калия. Концентрацию, которая может блокировать эту деполяризацию наполовину, обозначили как IC₅₀.

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

Таблица 2

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [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

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [нМ]	TASK-3 IC ₅₀ [нМ]
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

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [нм]	TASK-3 IC ₅₀ [нм]
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

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [нм]	TASK-3 IC ₅₀ [нм]
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

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [нм]	TASK-3 IC ₅₀ [нм]
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

Пример №	TASK-1 IC ₅₀ [нм]	TASK-3 IC ₅₀ [нм]
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 Таблице 2 видно, что достигли как блокады TASK-1, так и TASK-3. Таким образом, результаты в Таблице 2 подтверждают механизм действия соединений согласно изобретению, как дуальных ингибиторов TASK-1/3.

В-3. Экспериментальная модель обструктивного апноэ сна на свиньях

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

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

После смены носового дыхания на дыхание через каудальную канюлю больше не наблюдали активность ЭМГ *Musculus genioglossus* у наркотизированных свињей. 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.

В-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 MgCl₂, 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 CaCl₂, 1 мм MgCl₂, 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 линейаризации с NHEI и транскрипцией *in vitro* с T7-полимеразой. В яйцники раздельно сделали инъекции 5-20 ng cRNA-раствора, который кодирует hTASK-1. Проводили стандартный метода зажима напряжения с двумя электродами [Stühmer, *Methods Enzymol.* 207, 319-339 (1992)] при комнатной температуре (21-22°C) с турбо-усилитель 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 таблице 3 концентрации, которые были определены заранее во время анализа соответствующих IC₅₀-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 таблице 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

Пример №	концентрация [нм]	количество используемых измерений	скорость вымывания [% ч ⁻¹]
26	60	6/7	17
29	45	5/6	17
33	80	5/6	55

С. Примеры выполнения фармацевтических композиций

Соединения согласно изобретению можно преобразовывать следующим образом в фармацевтические препараты.

Таблетки:

Состав:

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

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

Изготовление:

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

Орально применяемые суспензии:

Состав:

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

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

Изготовление:

Rhodigel превращают в суспензию в этаноле, в суспензию добавляют 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 рН, улучшения растворимости и/или для стабилизации.

Формула изобретения выделенной заявки

1. Способ обнаружения соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами, причем в способе, по меньшей мере, одно соединение, выбрано, по меньшей мере, из одного образца, выбранного из группы, состоящей из:

- определения ингибиторной концентрации (IC_{50}), касающейся K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала,

- определения доли вымывания

и

- определения максимально возможной биоготовности после приема (" F_{max} well-stirred"),

и, при необходимости, по меньшей мере, одного дополнительного исследования, выбранного из группы, состоящей из:

- определения соотношения концентраций мозг/плазма C_{br}/C_p ,

- определения $cLogD$ [pH 7.5] и/или $cLogP$ и/или $tPSA$,

- определения селективности по отношению к TASK-1 и/или TASK-3, принимая во внимание другие K^+ -каналы,

- определения "пассивной магнитной проницаемости" ($cPAPP$, *passiv*)

и

- определения клиренса крови (CL_{blood}).

2. Способ получения соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами и и пригодного для назального применения, причем способ включает:

- получение и/или изготовление библиотеки соединений,

- тестирование, по меньшей мере, одного соединения этой библиотеки в исследовании согласно п. 1,

- изолирование, по меньшей мере, одного соединения после этого этапа,

и, при необходимости,

- передачу, по меньшей мере, одного соединения в фармацевтическую препаративную форму, пригодную для назального применения.
3. Способ по одному из пп. 1 и 2, причем соединение должно отвечать, по меньшей мере, одному из установленных в следующей группе условий:
- a) ингибиторная концентрация (IC_{50} -значение), относящаяся к K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала, составляет ≤ 200 нМ, определенная с помощью метода зажима напряжения с двумя электродами (TEVC) в *Xenopus laevis*-ооцитах, которым вводили TASK-1- или TASK-3-cRNA;
 - b) скорость вымывания составляет $\leq 50\%$ ч⁻¹, определенная с помощью метода зажима напряжения с двумя электродами (TEVC) в *Xenopus laevis*-ооцитах, которым вводили TASK-1- или TASK-3-cRNA;
 - c) максимально возможная биоготовность (" F_{max} well-stirred") составляет $\leq 40\%$, определенная с помощью описанного здесь клиренс-теста гепатоцитов *in vitro*;
 - d) соотношение концентрации головной мозг/плазма C_{br}/C_p составляет ≤ 1 , определенное после назального и/или внутривенного введения соединения у крыс и последующего ЖХ-МС/МС-анализа на основании переработанных образцов плазмы и тканей головного мозга;
 - e) $cLogD$ [pH 7.5] составляет между ≥ 2.5 и ≤ 5 ;
 - f) $cLogP$ составляет между ≥ 1 и ≤ 5 ;
 - g) $tPSA$ составляет между ≥ 25 и $\leq 100 \text{ \AA}^2$;
 - h) ингибиторная концентрация (IC_{50} -значение), относящаяся к K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала, по меньшей мере, в 10^3 раз ниже, чем соответствующего кардиального hERG K^+ -канала, определенная методом зажима напряжения с двумя электродами (TEVC) в *Xenopus laevis*-ооцитах;
 - i) cPAPP, является пассивным ≥ 100 , определенный в Caco-2-клетках, на основе определения видимой проницаемости (PAPP);

- j)* клиренс крови (CL_{blood}) составляет $\geq 60\%$ видоспецифического кровоснабжения печени;
- k)* оральная биоготовность составляет $\leq 40\%$, выраженная как частное от AUC_{norm} (пероральное применение)/ AUC_{norm} (внутривенное применение).
4. Способ по одному из пп. 1 - 3, причем соединение, при необходимости,
- подходит для профилактики или лечения обструктивного апноэ сна (ОАС) или одного или нескольких связанных с ним симптомов,
 - подходит для назального применения
- и/или
- воздействует на наступление коллапса верхних дыхательных путей на модели свиней с ОАС, причем предпочтительно воздействует на наступление коллапса верхних дыхательных путей на модели свиней с ОАС после назального применения 0.3 -300 мкг соединения более, чем на 240 мин, определено при пониженном давлении 100 см водной колонны.
5. Соединения с блокирующими TASK-1 и/или TASK-3 свойствами, полученные способом по одному из пп. 1 - 4, причем соединение предпочтительно имеет, по меньшей мере, один функциональный признак, выбранный из следующей группы:
- a)* ингибиторная концентрация (IC_{50} -значение), относящаяся к K^+ -проводимости TASK-1- или TASK-3-канала, составляет ≤ 200 нМ,
- b)* скорость вымывания составляет $\leq 50\%$ ч⁻¹,
- c)* максимально возможная биоготовность (" F_{max} well-stirred") составляет $\leq 40\%$,
- и, при необходимости, имеет, по меньшей мере, один из признаков по одному из пп. 1 - 4.
6. Соединение по п. 5, причем соединение является (имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил-замещенным диазагетеробициклическим соединением и/или соединением при условии, что не представлены соединения, описанные в ЕР-патентной заявке 15199270.8 и в ЕР-патентной заявке 15199268.2.

7. Соединение по одному из пп. 5 или 6, причем скорость вымывания соединения предпочтительно составляет $\leq 40\% \text{ ч}^{-1}$, особенно предпочтительно $\leq 30\% \text{ ч}^{-1}$ и наиболее предпочтительно $\leq 20\% \text{ ч}^{-1}$.
8. Соединение, как определено в одном из пп. 5 - 7, для лечения и/или профилактики заболеваний.
9. Соединение, как определено в одном из пп. 5 - 7, для применения в способе лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания во время сна, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушения сердечного ритма, аритмии, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.
10. Применение соединения, как определено в одном из пп. 5 - 7, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания во время сна, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушения сердечного ритма, аритмии, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.
11. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 5 - 7, в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически пригодными вспомогательными веществами.
12. Лекарственное средство, содержащее соединение, как определено в одном из пп. 5 - 7, в комбинации 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.

13. Лекарственное средство по п. 11 или п. 12 для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, нарушений дыхания во время сна, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушения сердечного ритма, аритмии, нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных заболеваний и нейроиммунологических заболеваний.
14. Способ лечения и/или предотвращения нарушений дыхания, нарушений дыхания во время сна, синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома центрального апноэ сна, храпа, нарушения сердечного ритма, аритмии, 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. 5 - 7, или лекарственного средства, как определено в одном из пп. 11 - 13.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BHC161022 WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2017/067273	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10 Juli 2017 (10-07-2017)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20 Juli 2016 (20-07-2016)
Anmelder BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** beruht die internationale Recherche auf

- der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
- einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache _____, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

b. Dieser internationale Recherchenbericht wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 43.6*bis*. (a)).

c. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. I.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld Nr. II).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld Nr. III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2 in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann dieser Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. ist folgende Abbildung der **Zeichnungen** mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- b. wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/067273

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07D471/08 C07D498/08 A61K31/439 A61K31/5386 A61P25/00
 ADD.
 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2012/130322 A1 (ELARA PHARMACEUTICALS GMBH [DE]; MUELBAIER MARCEL [DE]; ALONSO JORGE []) 4. Oktober 2012 (2012-10-04) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1
A	WO 2009/143156 A2 (SEPRACOR INC [US]; FANG QUN KEVIN [US]; WU FRANK XINHE [US]; GROVER PA) 26. November 2009 (2009-11-26) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1
A	WO 03/095451 A1 (BAYER AG [DE]; ALONSO-ALIJA CRISTINA [DE]; BISCHOFF ERWIN [DE]; MUENTE) 20. November 2003 (2003-11-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
17. Oktober 2017	14/11/2017

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Beyss-Kahana, Ellen
--	--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2017/067273

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2012130322 A1	04-10-2012	CA 2831356 A1	04-10-2012
		EP 2691392 A1	05-02-2014
		JP 2014509616 A	21-04-2014
		US 2014221354 A1	07-08-2014
		WO 2012130322 A1	04-10-2012

WO 2009143156 A2	26-11-2009	AU 2009249186 A1	26-11-2009
		CA 2724842 A1	26-11-2009
		EP 2300470 A2	30-03-2011
		JP 5774982 B2	09-09-2015
		JP 2011523945 A	25-08-2011
		JP 2015180633 A	15-10-2015
		US 2011166146 A1	07-07-2011
		US 2013289013 A1	31-10-2013
		WO 2009143156 A2	26-11-2009

WO 03095451 A1	20-11-2003	AR 039789 A1	02-03-2005
		AT 330957 T	15-07-2006
		AU 2003233061 A1	11-11-2003
		BR 0309855 A	01-03-2005
		CA 2485143 A1	20-11-2003
		CN 1665811 A	07-09-2005
		DE 10220570 A1	20-11-2003
		DK 1506193 T3	09-10-2006
		DO P2003000639 A	15-11-2003
		EC SP045414 A	03-01-2005
		EP 1506193 A1	16-02-2005
		ES 2268363 T3	16-03-2007
		GT 200300101 A	08-03-2004
		HK 1082247 A1	14-03-2008
		HR P20041166 A2	31-08-2005
		IL 164958 A	17-05-2010
		JP 4455321 B2	21-04-2010
		JP 2005531553 A	20-10-2005
		KR 20050003415 A	10-01-2005
		LU 92419 I2	02-06-2014
		MX PA04011003 A	14-02-2005
		MY 136841 A	28-11-2008
		NO 329105 B1	23-08-2010
		NZ 536417 A	31-08-2006
		PE 01972004 A1	22-04-2004
		PL 214985 B1	31-10-2013
		PT 1506193 E	31-10-2006
		RU 2339638 C2	27-11-2008
		SI 1506193 T1	31-12-2006
		TW I282792 B	21-06-2007
		UA 78314 C2	15-03-2007
		US 2006052397 A1	09-03-2006
UY 27793 A1	31-12-2003		
WO 03095451 A1	20-11-2003		
ZA 200408925 B	25-01-2006		
