

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390065 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.27

(22) Дата подачи заявки
2021.07.05

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 11/16 (2006.01)

(54) КОМБИНАЦИЯ АНТАГОНИСТА $\alpha 2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ПОДТИПА С (АЛЬФА-2С) С БЛОКАТОРОМ КАНАЛОВ TASK1/3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АПНОЭ ВО СНЕ

(31) 20184206.9

(32) 2020.07.06

(33) EP

(86) PCT/EP2021/068487

(87) WO 2022/008426 2022.01.13

(71) Заявитель:

БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)

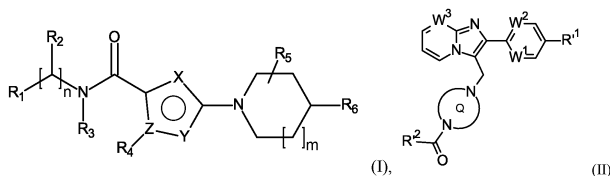
(72) Изобретатель:

Делбек Мартина, Хан Михаэль (DE)

(74) Представитель:

Беляева Е.Н. (BY)

(57) Изобретение относится к комбинации селективных блокаторов каналов TASK-1 и TASK-3, в частности производных замещенного имидазо[1,2-а]пиримидина и замещенного имидазо[1,2-а]пиридина формулы (II), и антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С), в частности замещенных гетероциклических карбоксамидов формулы (I) для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, связанных со сном, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.



A1

202390065

202390065

A1

Комбинация антагониста α 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) с блокатором каналов TASK1/3 для лечения апноэ во сне

Настоящее изобретение относится к комбинации селективных блокаторов каналов TASK-1 и TASK-3, в частности производных замещенного имидазо[1,2-а]пиримидина и замещенного имидазо[1,2-а]пиридина формулы (II) и антагонистов α 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С), в частности, замещенных гетероциклических карбоксамидов формулы (I) для лечения и/или профилактики нарушений дыхания, связанных со сном, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Предпосылки к созданию изобретения

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это респираторное расстройство, связанное со сном, которое характеризуется повторяющимися приступами обструкции верхних дыхательных путей. При вдохе проходимость верхних дыхательных путей обеспечивается взаимодействием двух противоположных сил. Расширению мускулатуры верхних дыхательных путей противодействует отрицательное внутрипросветное давление, которое сужает просвет. Активное сокращение диафрагмы и других вспомогательных дыхательных мышц создает отрицательное давление в дыхательных путях, из-за чего происходит дыхание. Стабильность верхних дыхательных путей в значительной степени определяется координацией расширяющих мышц верхних дыхательных путей и их способностью к сокращению.

Считается, что коллапс верхних дыхательных путей при СОАС происходит в начале сна из-за снижения активности нескольких мышц-расширителей верхних дыхательных путей, которые, следовательно, не могут удерживать в открытом состоянии анатомически уязвимые дыхательные пути. Однако некоторые мышцы-расширители верхних дыхательных путей, в том числе подъязычно-язычная мышца, которая является наиболее важной из мышц-расширителей верхних дыхательных путей и которая иннервируется подъязычным нервом, могут повышать активность во время сна в ответ на дыхательные стимулы, потенциально противодействуя некоторым из этих изменений в начале сна. Было

замечено, что у пациентов с СОАС есть интервалы без апноэ, во время которых активность подбородочно-язычных мышц лишь на 25-40% выше по сравнению с фазами сна, когда приступы обструктивного апноэ происходят часто (*Jordan AS, White DP, Lo YL et al., Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. Sleep 2009, 32(3): 361-8*). Норадреналин – один из самых мощных нейромодуляторов активности подъязычных мотонейронов (*Horner R.L. Neuromodulation of hypoglossal motoneurons during sleep. Respir Physiol Neurobiol 2008, 164 (1-2): 179-196*). Считается, что снижение норадренергической активности приводит к зависимому от сна снижению возбудимости подъязычных мотонейронов, что приводит к снижению активности мышц-расширителей верхних дыхательных путей, в частности, к снижению активности подбородочно-язычной мышцы.

Альфа-2С адренорецепторы регулируют высвобождение норадреналина центральными норадренергическими нейронами, они являются ауторецепторами, участвующими в пресинаптическом торможении норадреналина по принципу обратной связи (*Hein L. et al, Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission Nature 1999, 402(6758): 181-184*). Повышение активности мотонейронов подъязычного нерва за счет антагонизма к альфа-2С адренорецепторам может стабилизировать верхние дыхательные пути и защитить их от коллапса и окклюзии. Кроме того, храп можно подавить с помощью механизма стабилизации верхних дыхательных путей.

При простом храпе нарушение проходимости верхних дыхательных путей отсутствует. За счет сужения верхних дыхательных путей скорость потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха увеличивается. Из-за этого, а также из-за расслабления мышц, происходит вибрация мягких тканей рта и горла в воздушном потоке. Из-за такой легкой вибрации возникают типичные звуки храпа.

Обструктивный храп (синдром повышенной резистентности верхних дыхательных путей, сильный храп, синдром гипопноэ) вызывается периодической частичной обструкцией верхних дыхательных путей во время сна. Это приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей и, следовательно, к

затрудненности дыхания со значительными колебаниями внутригрудного давления. Отрицательное внутригрудное давление во время вдоха может достигать таких же значений, как и при полной обструкции дыхательных путей при СОАС. Патофизиологическое воздействие на сердце, кровообращение и качество сна такие же, как и при обструктивном апноэ во сне. Кроме того, скорее всего, при обструктивном храпе патогенез такой же, как и при СОАС. Обструктивный храп часто является предвестником СОАС (*Hollandt J.H. et al., Upper airway resistance syndrome (UARS)-obstructive snoring. HNO 2000, 48(8): 628-634*).

Центральное апноэ сна (ЦАС) возникает в результате нарушения функции мозга или нарушения регуляции дыхания. ЦАС характеризуется затруднением дыхания во сне, что приводит к возникновению повторяющихся периодов с недостаточной вентиляцией или с отсутствием вентиляции и к нарушению газообмена. Есть несколько проявлений ЦАС. К ним относятся периодическое дыхание на больших высотах, идиопатическое ЦАС (ИЦАС), центральное апноэ, вызванное употреблением наркотиков, синдром гиповентиляции вследствие ожирения (СГВО) и дыхание Чейна-Стокса (CSB). Хотя точные механизмы, провоцирующие различные типы ЦАС, могут значительно различаться, основной характеристикой ЦАС является нестабильная вентиляция во время сна (*Eckert D.J. et al., Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 2007, 131(2): 595-607*).

В US 2018/0235934 A1 описаны способы лечения таких расстройств, как обструктивное апноэ во сне, с использованием агентов, повышающих возбудимость подъязычных мотонейронов. В качестве агентов, повышающих возбудимость подъязычных мотонейронов, описаны растормаживающий агент и/или стимулятор центральных норадренических нейронов. В некоторых вариантах реализации растормаживающий агент центральных норадренергических нейронов представляет собой антагонист альфа-2 адренорецепторов, такой как йохимбин, или антагонистов альфа-2 адренорецепторов подтипа А (альфа-2А) или антагонистов альфа-2 адренорецепторов подтипа С (альфа-2С-адренорецепторов). Антагонист альфа-2 адренорецепторов выбран из группы, состоящей из атипамезола, МК-912, RS-79948, RX 821002, [3H]2-метокси-идазоксан и JP-1302.

Альфа-2С адренорецепторы принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белком. Помимо различных альфа1-адренорецепторов существуют три разных подтипа альфа2-адренорецепторов (Alpha2A, Alpha2B и Alpha2C). Они являются посредниками в нескольких различных физиологических эффектах в различных тканях при стимуляции эндогенными катехоламинами (адреналином, норадреналином), которые поступают из синапсов или через кровь. Альфа-2 адренорецепторы играют важную физиологическую роль, в основном, для сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. Альфа-2А и альфа-2С адренорецепторы являются основными ауторецепторами, которые участвуют в пресинаптическом торможении норадреналина по принципу обратной связи в центральной нервной системе. Активность и сродство норадреналина к альфа-2С адренорецептору выше, чем к альфа-2А адренорецептору. Альфа-2С адренорецептор подавляет высвобождение норадреналина при низких эндогенных концентрациях норадреналина, в то время как альфа-2А адренорецепторы подавляют высвобождение норадреналина при высоких эндогенных концентрациях норадреналина (Uys M.M. et al. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the α 2C-Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia - New Developments and Future Perspective. *Frontiers in Psychiatry* 2017, Aug 14; 8:144. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00144. eCollection 2017).

Еще один механизм поддержания проходимости дыхательных путей зависит от чувствительных к отрицательному давлению нервных окончаний/механорецепторов, расположенных в слизистой оболочке глотки. При детектировании небольших отрицательных давлений во время дыхательного цикла эти рецепторы генерируют возбуждающий двигательный нервный импульс к подбородочно-язычной мышце посредством рефлекса отрицательного давления.

Подбородочно-язычная мышца играет решающую роль в патогенезе обструктивного апноэ сна. Активность этой мышцы возрастает при снижении давления в глотке в смысле дилатативного механизма компенсации. Иннервируемый подъязычным нервом, он толкает язык вперед и вниз, тем самым расширяя дыхательные пути глотки [Verse et al., *Somnologie* 3, 14-20

(1999)]. Напряжение расширяющих мышц верхних дыхательных путей модулируется, помимо прочего, через механорецепторы/рецепторы растяжения в носовой полости/глотке. [Bouillette et al., *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 46, 772-779 (1979)]. У спящих пациентов, страдающих тяжелым апноэ во сне, при местной анестезии верхних дыхательных путей может наблюдаться дополнительное снижение активности подбородочно-язычной мышцы. [Berry et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156, 127-132 (1997)].

В модели апноэ во сне у свиньи под наркозом интраназальное введение блокатора калиевых каналов, который блокирует канал TASK-1 в наномолярном диапазоне, приводило к ингибированию коллапса глоточной дыхательной мускулатуры и сенсibilизации рефлекса отрицательного давления верхних дыхательных путей. Предполагается, что интраназальное введение блокатора калиевых каналов деполяризует механорецепторы верхних дыхательных путей и посредством активации рефлекса отрицательного давления приводит к повышению активности мускулатуры верхних дыхательных путей, тем самым стабилизируя их и предотвращая коллапс. Благодаря этой стабилизации верхних дыхательных путей блокада канала TASK может иметь большое значение при обструктивном апноэ во сне, а также при храпе [Wirth et al., *Sleep* 36, 699-708 (2013); Kiper et al., *Pflugers Arch.* 467, 1081-1090 (2015)].

Особый интерес представляют TASK-1 (KCNK3 или K2P3.1) и TASK-3 (KCNK9 или K2P9.1) подсемейства TASK (TWIK-родственные кислоточувствительные каналы K⁺). Функционально эти каналы характеризуются тем, что при поддержании потенциал-независимой кинетики по ним проходят «протекающие» или «фоновые» потоки, и они реагируют на многочисленные физиологические и патологические воздействия повышением или понижением своей активности. Характерной особенностью каналов TASK является чувствительная реакция на изменение внеклеточного pH: при кислом pH каналы ингибируются, а при щелочном pH активируются.

Каналы TASK-1 и TASK-3 также играют роль в регуляции дыхания. Оба канала экспрессируются в дыхательных нейронах дыхательного центра в стволе головного мозга, в том числе в нейронах, формирующих дыхательный ритм (вентральная дыхательная группа с пребетцингеровским комплексом), и в

норадренергических голубых пятнах, а также в серотонинергических нейронах ядра шва. Благодаря зависимости от рН, здесь каналы TASK выполняют функцию сенсора, который преобразует изменения внеклеточного рН в соответствующие клеточные сигналы [Bayliss et al., Pflugers Arch. 467, 917-929 (2015)]. TASK-1 и TASK-3 также экспрессируются в каротидном синусе, который представляет собой периферический хеморецептор, измеряющий рН, содержание O₂ и CO₂ в крови и передающий сигналы в дыхательный центр в стволе головного мозга для регуляции дыхания. Было продемонстрировано, что у модифицированных по TASK-1 мышей снижена вентиляционная реакция (увеличение частоты дыхания и дыхательного объема) на гипоксию и нормоксическую гиперкапнию. [Trapp et al., J. Neurosci. 28, 8844-8850 (2008)]. Кроме того, каналы TASK-1 и TASK-3 были продемонстрированы в мотонейронах подъязычного нерва, который представляет собой 12-й черепной нерв, играющий важную роль в поддержании верхних дыхательных путей в открытом состоянии. [Berg et al., J. Neurosci. 24, 6693-6702 (2004)].

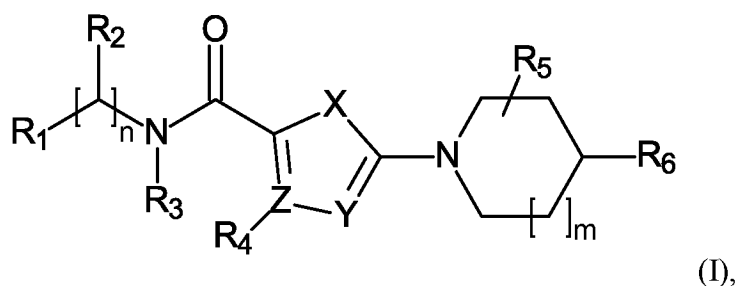
В документе *WO 03/082866 A1* описано использование арилпиперазинов в качестве антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа C (альфа-2C адренорецепторов), а также их получение и использование в качестве лекарственного средства; в этом документе указано, что эти соединения могут использоваться для лечения таких расстройств, как стресс-индуцированное расстройство, болезнь Паркинсона, депрессия, шизофрения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром Туретта, блефароспазм или другие очаговые дистонии, височная эпилепсия с психозом, психотическое состояние, вызванное употреблением наркотических веществ, болезнь Хантингтона, расстройство, вызванное колебанием уровня половых гормонов, паническое расстройство, болезнь Альцгеймера или умеренное когнитивное расстройство. В указанном документе ничего не сообщается о применении этих соединений для лечения связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно, обструктивных и центральных апноэ во сне и храпа.

В настоящее время стандартным методом лечения пациентов с СОАС является положительное непрерывное давление в дыхательных путях

(ПНДДП). Положительное давление воздушного потока, создаваемое турбинным насосом, открывает верхние дыхательные пути, устраняя все потенциальные причины фарингального коллапса, тем самым предотвращая гипопноэ, апноэ и фрагментацию сна. К сожалению, до 50% пациентов с СОАС не переносят ПНДДП в долгосрочной перспективе (*M. Kohler, D. Smith, V. Tippet et al., Thorax 2010 65(9):829-32: Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure*). Следовательно, в настоящее время существует потребность в поиске эффективных терапевтических средств для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, таких как обструктивное апноэ во сне. Таким образом, целью настоящего изобретения является получение эффективного терапевтического средства для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, например обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне и храпа.

Неожиданно было обнаружено, что комбинация антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) с блокатором каналов TASK1/3 предотвращает коллапс верхних дыхательных путей с улучшенной эффективностью по сравнению с каждым лечением по отдельности и, таким образом, подходит для производства лекарственных средств, которые применяются при лечении и/или профилактике связанных со сном нарушений дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа. Было обнаружено, что синергизм комбинации антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) с блокатором каналов TASK1/3 позволяет использовать более низкие дозы при каждом лечении по сравнению с каждым лечением отдельно.

Настоящее изобретение касается комбинаций соединений формулы (I)



в которой

X представляет собой S, N или O;

Y представляет собой N, S или O,

где

если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой C, O или N,

где

если X представляет собой N, и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

R₁ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил,

причем 5- или 6-членный гетероарил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₁-C₄)-алкокси и галогена;

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C₁-C₄)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

причем фенил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₃-C₅)-циклоалкила, (C₁-C₄)-алкокси, циано, гидроксид и галогена;

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

R₂ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

или

вместе с атомом углерода, к которому присоединен R₂, образуют (C₃-C₄)-циклоалкильное кольцо,

R₃ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

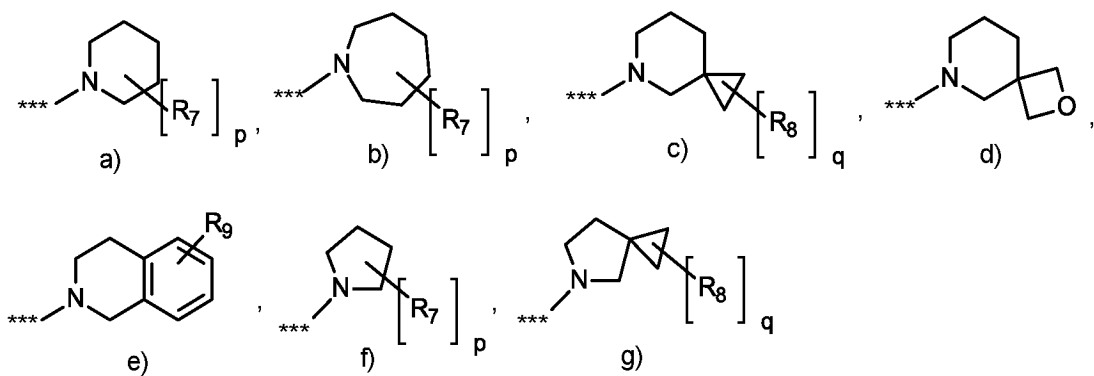
причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

R₄ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, фенил или галоген;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном, и фенил, в свою очередь, может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси или галоген,

R₆ представляет собой группу формулы a), b), c), d), e), f) или g)



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом,

причем R₇ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси или фенил,

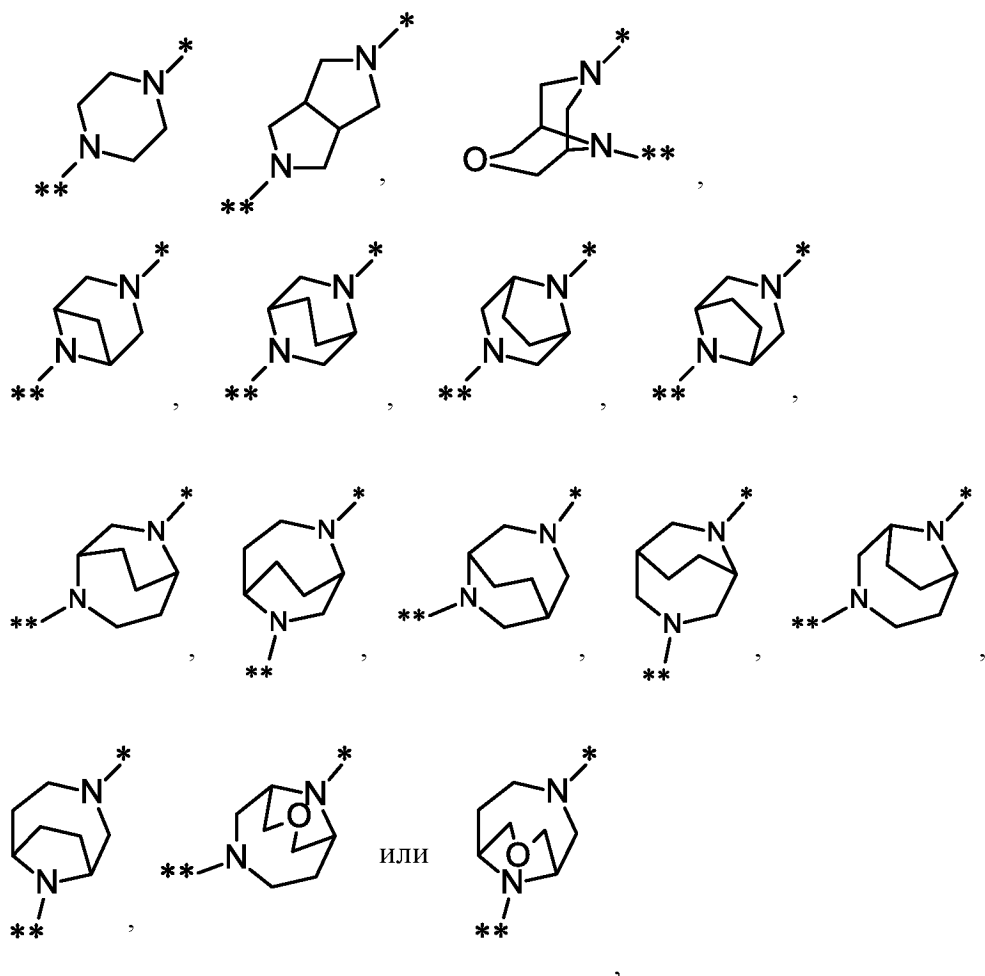
в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси и может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C₁-C₄)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C₃-C₄)-циклоалкил, в свою очередь, может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом и может быть замещен до двух раз галогеном,

в которой (C₁-C₄)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и может быть замещен до трех раз галогеном,

кольцо Q представляет собой пиперазиновую или диазагетеробиклическую систему формулы



в которой * обозначает связь с содной группой CHR'^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^1 , W^2 или W^3 представляет собой CH или N ,

R'^1 представляет собой галоген, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, циклопропил или циклобутил,

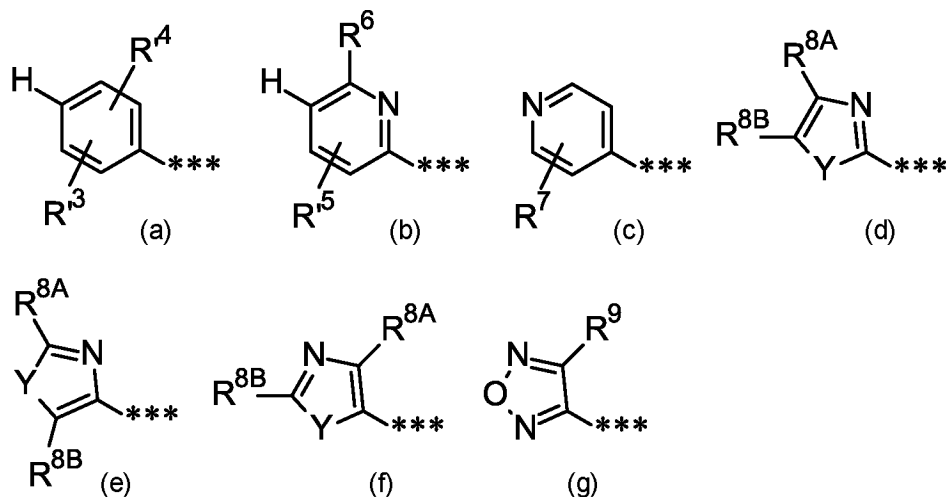
где $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил может быть замещен до трех раз фтором, и циклопропил и циклобутил могут быть до двух раз замещены фтором,

и

R'^2 представляет собой $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -циклоалкил в которой кольцевая группа CH_2 может быть замещена $-\text{O}-$,

или

R'^2 представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d), (e), (f) или (g),



в которой $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^3 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, циано, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

где (C_1-C_3) -алкил и (C_1-C_3) -алкокси каждый может быть замещен до трех раз фтором,

R^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^6 представляет собой водород, (C_1-C_3) -алкокси, циклобутилокси, oxetan-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси, тетрагидро-2H-пиран-4-илокси, моно- (C_1-C_3) -алкиламино, ди- (C_1-C_3) -алкиламино или (C_1-C_3) -алкилсульфанил,

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

R^7 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

R^{8A} и R^{8B} являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил, циклопропил или (C_1-C_3) -алкокси

где (C_1-C_3) -алкил и (C_1-C_3) -алкокси каждый может быть замещен до трех раз фтором,

R^9 представляет собой водород, (C_1-C_3) -алкил или amino

и

причем в подформуле (d)

Y представляет собой O, S или N(CH₃),

причем в подформуле (e) и (f)

Y представляет собой O или S,

или

R'² представляет собой группу -OR¹⁰ или -NR¹¹R¹², в которой

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

R¹¹ представляет собой водород или (C₁-C₃)-алкил

и

R¹² представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, фенил или бензил, 1-фенилэтил или 2-фенилэтил,

где (C₁-C₆)-алкил может быть замещен до трех раз фтором,

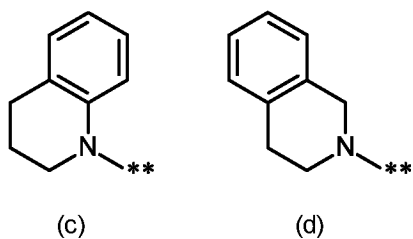
и

где фенил и фенильная группа в бензиле, 1-фенилэтиле и 2-фенилэтиле могут быть до трех раз замещены идентичными или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, трифторметокси и (трифторметил)сульфанила,

или

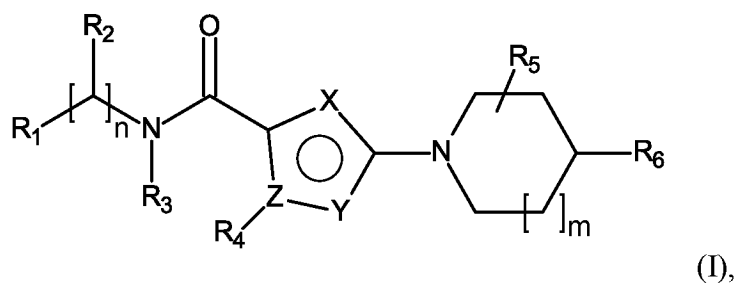
R¹¹ и R¹² присоединены друг к другу и вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидиновое, пиперидиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо, или

R¹¹ и R¹² присоединены друг к другу и вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют тетрагидрохинолиновое кольцо формулы (c) или тетрагидроизохинолиновое кольцо формулы (d),



в которой ** обозначает связь с карбонильной группой,
и их соли, сольваты и сольваты солей.

Настоящее изобретение касается комбинаций соединений формулы (I)



в которой

X представляет собой S, N или O;

Y представляет собой N, S или O,

где

если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой C, O или N,

где

если X представляет собой N и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

R₁ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил,

причем 5- или 6-членный гетероарил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₁-C₄)-алкокси и галогена;

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C₁-C₄)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

причем фенил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₃-C₅)-циклоалкила, (C₁-C₄)-алкокси, циано, гидроксид и галогена;

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

R₂ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

или

вместе с атомом углерода, к которому присоединен R₂, образуют (C₃-C₄)-циклоалкильное кольцо,

R₃ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

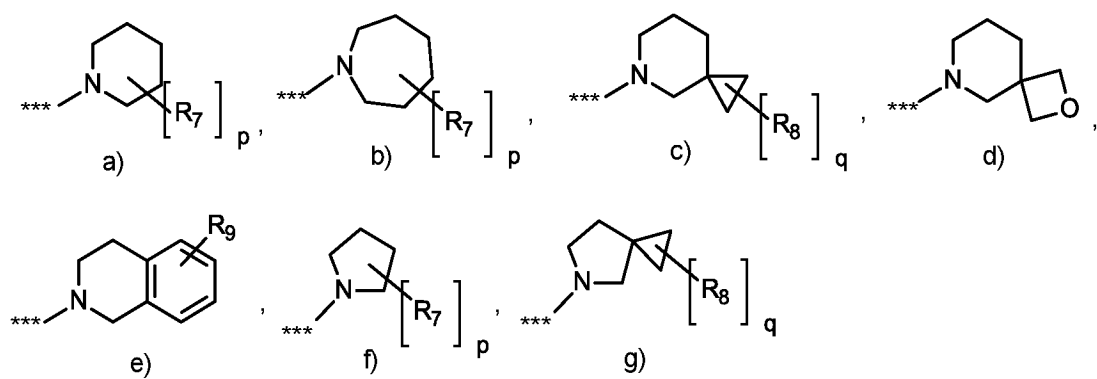
R₄ отсутствует, когда Z представляет собой N или O;

представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, фенил или галоген, когда Z представляет собой C;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном и фенил, в свою очередь, может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси или галоген,

R₆ представляет собой группу формулы a), b), c), d), e), f) или g)



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом, причем R_7 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_3-C_4) -циклоалкил, (C_1-C_4) -алкокси, (C_3-C_4) -циклоалкокси или фенил,

в которой (C_1-C_4) -алкил, в свою очередь, может быть замещен (C_3-C_4) -циклоалкилом, (C_1-C_4) -алкокси, (C_3-C_4) -циклоалкокси и может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C_1-C_4) -алкокси, в свою очередь, может быть замещен (C_3-C_4) -циклоалкилом и может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C_3-C_4) -циклоалкил, в свою очередь, может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом и может быть замещен до двух раз галогеном,

в которой (C_1-C_4) -алкокси, в свою очередь, может быть замещен (C_3-C_4) -циклоалкилом и может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C_3-C_4) -циклоалкил, в свою очередь, может быть монозамещен или дважды замещен галогеном,

в которой (C_3-C_4) -циклоалкокси, в свою очередь, может быть замещен до двух раз галогеном,

причем R_8 представляет собой водород или фтор,

причем R_9 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, (C_1-C_4) -алкокси или галоген;

в которой (C_1-C_4) -алкил, в свою очередь, может быть замещен (C_1-C_4) -алкокси,

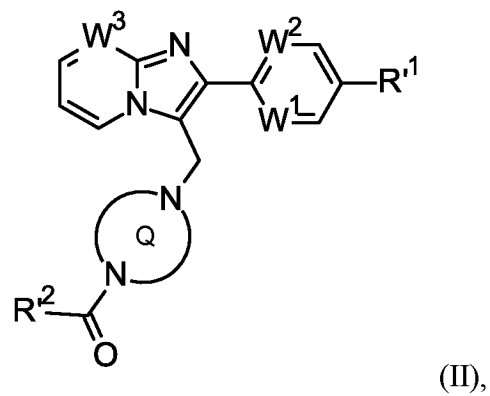
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 0, 1 или 2,

p представляет собой 0, 1 или 2 и

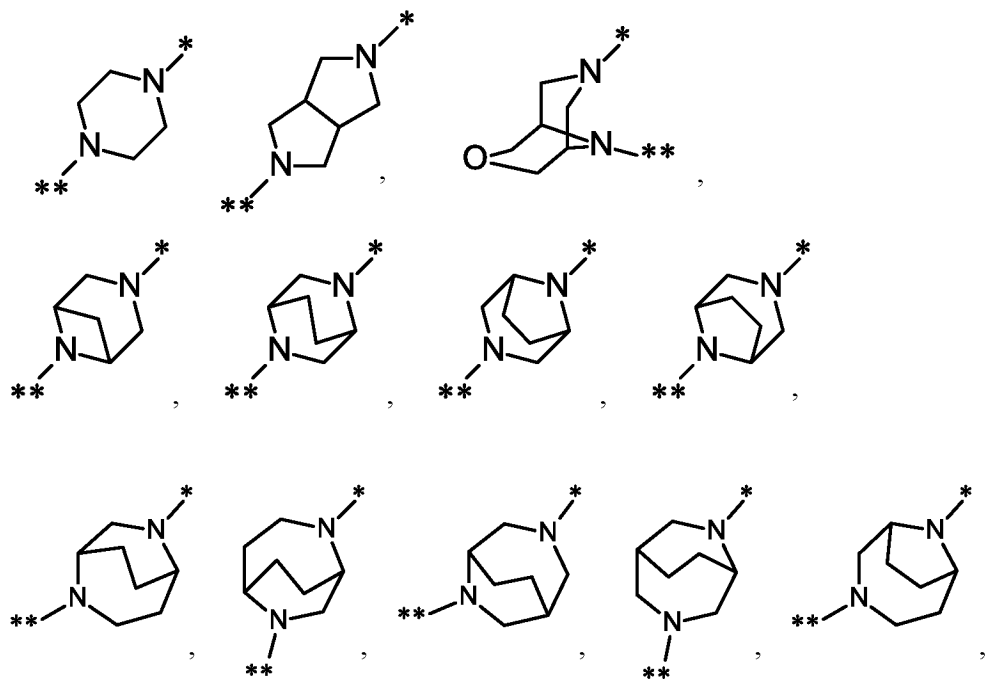
q представляет собой 0, 1 или 2,

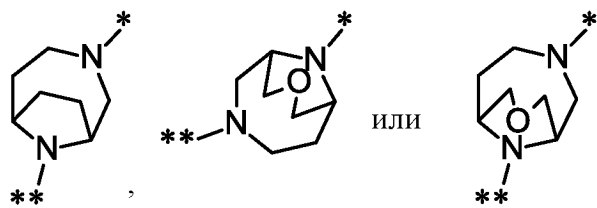
с соединениями формулы (II)



в которой

кольцо Q представляет собой пиперазиновую или диазагетеробициклическую систему формулы





в которой * обозначает связь с соседней группой CHR'^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^1, W^2 или W^3 представляет собой CH или N ,

R'^1 представляет собой галоген, циано, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, циклопропил или циклобутил

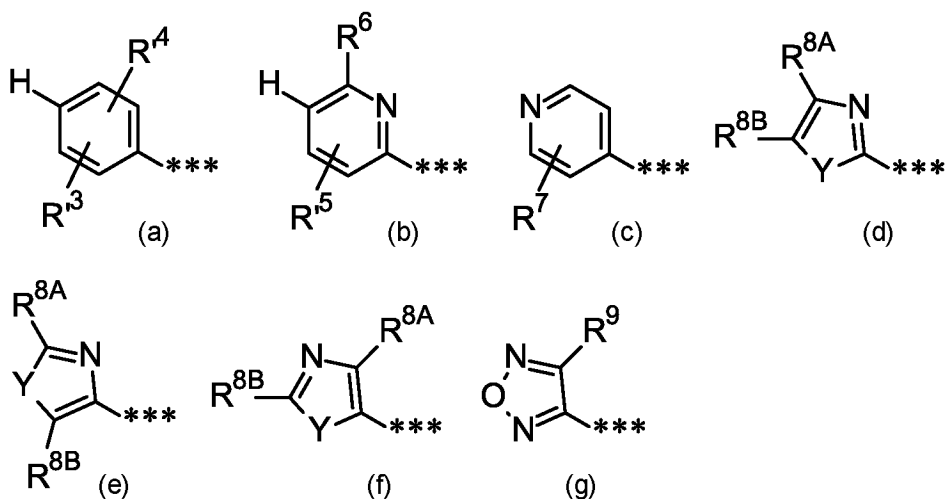
где $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил может быть замещен до трех раз фтором, и циклопропил и циклобутил могут быть до двух раз замещены фтором,

и

R'^2 представляет собой $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -циклоалкил, в котором кольцевая группа CH_2 может быть замещена $-\text{O}-$,

или

R'^2 представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридиновую группу формулы (b) или (c) или азольную группу формулы (d), (e), (f) или (g),



в которой *** обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R'^3 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R'^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, циано, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

где (C_1-C_3) -алкил и (C_1-C_3) -алкокси каждый может быть замещен до трех раз фтором,

R'^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^6 представляет собой водород, (C_1-C_3) -алкокси, циклобутилокси, oxetan-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси, тетрагидро-2*H*-пиран-4-илокси, моно- (C_1-C_3) -алкиламино, ди- (C_1-C_3) -алкиламино или (C_1-C_3) -алкилсульфанил,

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

R^7 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

R^{8A} и R^{8B} являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой водород, фтор, хлор, бром, (C_1-C_3) -алкил, циклопропил или (C_1-C_3) -алкокси

где (C_1-C_3) -алкил и (C_1-C_3) -алкокси каждый может быть замещен до трех раз фтором,

R^9 представляет собой водород, (C_1-C_3) -алкил или amino,

и

причем в подформуле (d)

Y представляет собой O, S или $N(CH_3)$,

причем в подформуле (e) и (f)

Y представляет собой O или S,

или

R'^2 представляет собой группу $-OR^{10}$ или $-NR^{11}R^{12}$, в которой

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

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

и

R^{12} представляет собой (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_6) -циклоалкил, фенил или бензил, 1-фенилэтил или 2-фенилэтил,

где (C_1-C_6) -алкил может быть замещен до трех раз фтором,

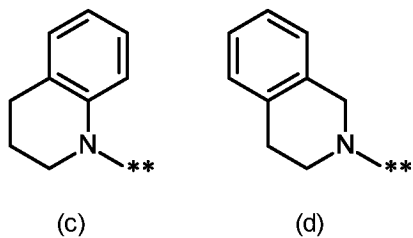
и

где фенил и фенильная группа в бензиле, 1-фенилэтиле и 2-фенилэтиле могут быть до трех раз замещены идентичными или различными радикалами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, трифторметокси и (трифторметил)сульфанила,

или

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

R^{11} и R^{12} присоединены друг к другу и вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют тетрагидрохинолиновое кольцо формулы (с) или тетрагидроизохинолиновое кольцо формулы (d),



в которой ** обозначает связь с карбонильной группой,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

В возможной подгруппе соединений формулы I

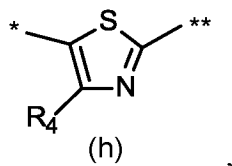
X представляет собой S,

Y представляет собой N,

и

Z представляет собой C,

где в полученной группе формулы (h),



в которой * обозначает связь с карбонильной группой, и ** обозначает связь с N-атомом смежного пиперидинового кольца,

R₄ представляет собой водород или хлор,

В другой возможной подгруппе соединений формулы I

R₁ представляет собой пиридинил или фенил,

причем пиридинил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы метила, этила, фтора, хлора, трифторметила и трифторметокси;

причем фенил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы метила, циклопропила, метокси, циано, гидроксид, фтора, хлора и трифторметила;

В другой возможной подгруппе соединений формулы I

R₁ представляет собой 3,5-дифторпиридин-2-ил.

В другой возможной подгруппе соединений формулы I

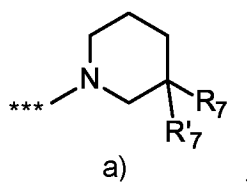
R₂ представляет собой водород;

или

вместе с атомом углерода, к которому присоединен R₂, образует циклопропильное кольцо.

В другой возможной подгруппе соединений формулы I

R₆ представляет собой группу формулы а),



в которой *** обозначает связь со смежным пиперидиновым кольцом,

и

R_7 представляет собой водород,

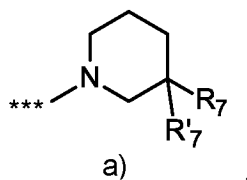
R'_7 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, 3,3-дифторциклобутилметокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, циклопропилметил, 1-фторметилциклопропилметоксиметил, 1-дифторметилциклопропилметоксиметил, 1-трифторметилциклопропилметоксиметил, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклобутилоксиметил, циклопропилметоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 2,2-дифторциклопропилметокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, 2-метоксиэтил или трет-бутил,

или

R_7 и R'_7 присоединены друг к другу и, вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклопропильное кольцо.

В другой возможной подгруппе соединений формулы I

R_6 представляет собой группу формулы а),



в которой *** обозначает связь со смежным пиперидиновым кольцом,

и

R_7 представляет собой водород,

R'_7 представляет собой метил,

или

R_7 и R'_7 присоединены друг к другу и, вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклопропильное кольцо,

В другой возможной подгруппе соединений формулы I n означает 1.

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы I m означает 1.

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы I р означает 1.

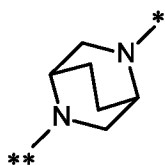
В еще одной возможной подгруппе соединений формулы I q означает 2.

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы I соединение представляет собой N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид или N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид.

Предпочтительное соединение формулы (I) представляет собой N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид.

В возможной подгруппе соединений формулы II

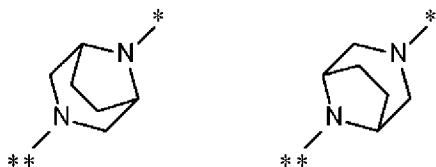
кольцо Q представляет собой диазагетеробициклическую систему формулы



в которой * обозначает связь с содней группой CHR^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

В возможной подгруппе соединений формулы II

кольцо Q представляет собой диазагетеробициклическую систему формулы



в которой * обозначает связь с соседней группой CHR^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой.

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы II

W^1 представляет собой CH .

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы II

W^2 представляет собой CH .

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы II

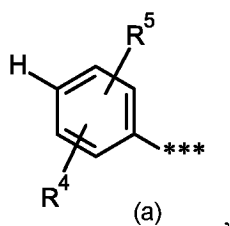
W^3 представляет собой N .

В еще одной дополнительной возможной подгруппе соединений формулы II

R'^1 представляет собой хлор, бром, изопропил или циклопропил,

В еще одной дополнительной возможной подгруппе соединений формулы II

R'^2 представляет собой фенильную группу формулы (a)



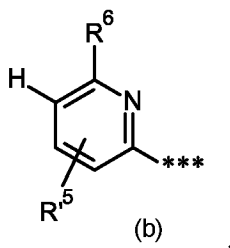
в которой *** обозначает связь с соседней карбонильной группой,

R^4 представляет собой водород, фтор или хлор,

и

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

R'^2 представляет собой пиридильную группу формулы (b)



в которой *** обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

$R^{5'}$ представляет собой водород, фтор или хлор,

R^6 представляет собой метокси, диформетокси или триформетокси,

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы II соединение представляет собой (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанон, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон или (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон.

В еще одной возможной подгруппе соединений формулы II соединение представляет собой (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон или (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон.

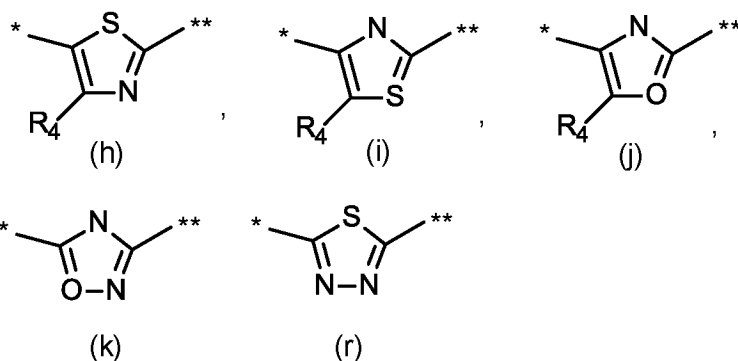
Предпочтительное соединение формулы (II) представляет собой 4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон.

Предпочтительное соединение формулы (II) представляет собой (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения касается комбинаций соединений формулы (I),

в которой

X, Y и Z выбраны из группы S, N, O и C с образованием группы формул (h), (i), (j), (k) или (r)



R_1 представляет собой пиридилил, пиазолил, тиазолил, тиенил или фенил,

причем пиридилил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C_1-C_2) -алкила, фтора, хлора, трифторметила и трифторметокси;

причем пиазолил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C_1-C_2) -алкила, фтора, хлора, трифторметила и трифторметокси;

причем тиазолил может быть замещен хлором,

причем тиенил может быть замещен фтором,

причем фенил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C_1-C_2) -алкила, (C_3-C_4) -циклоалкила, метокси, циано, гидрокси, фтора, хлора и трифторметила;

R_2 представляет собой водород или метил,

вместе с атомом углерода, к которому присоединен R_2 , образует циклопропильное кольцо,

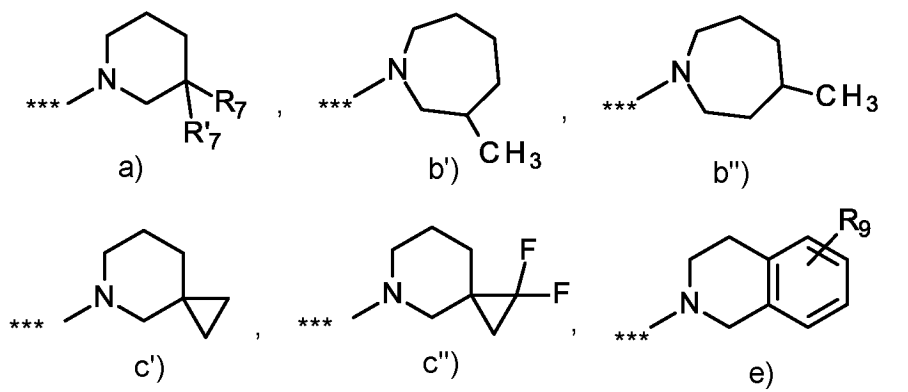
R_3 представляет собой водород или (C_1-C_2) -алкил;

R_4 представляет собой водород, метил, этил, циклопропил, трифторметил, бром, хлор или фенил;

причем фенил, в свою очередь, может быть замещен хлором,

R_5 представляет собой водород или фтор,

R_6 представляет собой группу формулы а), b'), b''), c'), c'') или е),



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом,

причем R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₂)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси или фенил,

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен метокси, н-бутокси, циклопропилом, циклобутокси и может быть замещен до двух раз фтором,

в которой метокси, в свою очередь, может быть замещен циклопропилом, циклобутилом или трифторэтилом,

в которой циклопропил, в свою очередь, может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом,

в которой циклобутил, в свою очередь, может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом,

в которой (C₁-C₂)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C₃-C₄)-циклоалкил, в свою очередь, может быть монозамещен или дважды замещен фтором,

в которой (C₃-C₄)-циклоалкокси, в свою очередь, может быть замещен до двух раз фтором,

причем R₉ представляет собой водород, метил, трет-бутил, метокси, метоксиметил, фтор или хлор;

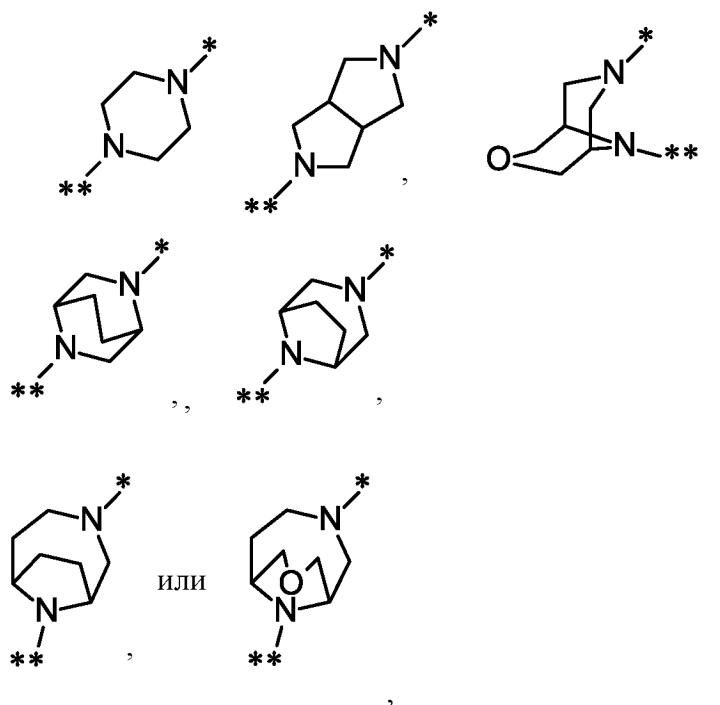
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 1 или 2,

и соединения формулы (II)

причем

кольцо Q представляет собой пиперазиновую или диазагетеробициклическую систему формулы



в которой * обозначает связь с содной группой CHR^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^2 представляет собой CH ,

W^1 , W^3 представляет собой CH или N ,

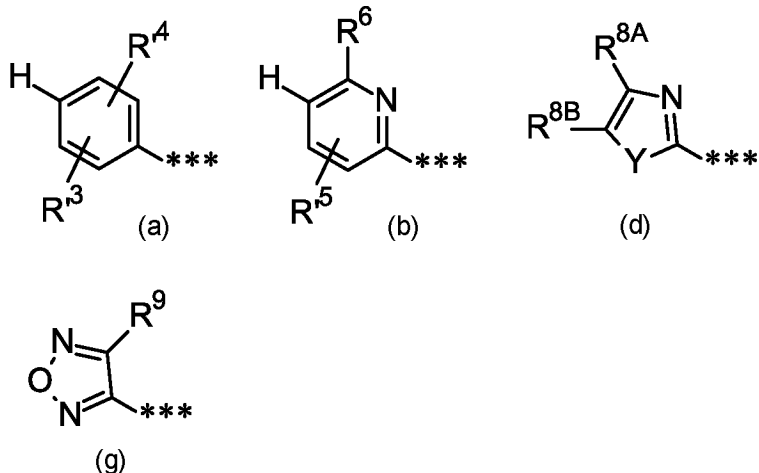
$\text{R}^{1'}$ представляет собой фтор, хлор, бром, метил, трет-бутил, изопропил, циклопропил или циклобутил,

и

$\text{R}^{2'}$ представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил,

или

$\text{R}^{2'}$ представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d) или формулы (g)



в которой $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

$R^{3'}$ представляет собой водород, фтор или хлор,

$R^{4'}$ представляет собой фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

$R^{5'}$ представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^6 представляет собой метокси, диформетокси, трифторметокси, изопропокси, циклобутилокси или метилсульфанил,

R^{8A} и R^{8B} являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой водород, метил, трифторметил, этил, изопропил или циклопропил,

и

R^9 представляет собой метил или амино

Y представляет собой O или S или $N(CH_3)$

и их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения касается комбинаций соединений формулы (I),

в которой

X, Y и Z выбраны из S, N, O или C с образованием 1,3-тиазолил, 1,3-оксазолил, или 1,2,4-оксадиазолил;

R₁ представляет собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил, 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

R₂ представляет собой водород или метил;

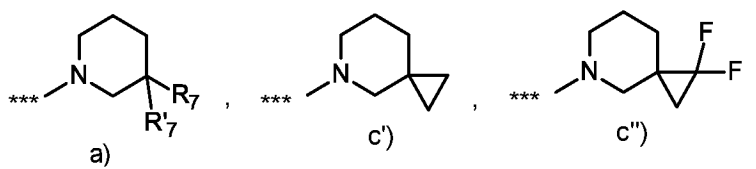
R₃ представляет собой водород или метил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил или трифторметил;

причем фенил, в свою очередь, может быть замещен хлором,

R₅ представляет собой водород или фтор,

R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с''),



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом,

причем R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропил-метоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтоксид, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропил-метокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси,

фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси,
трифторметилциклопропилметокси или фтор;

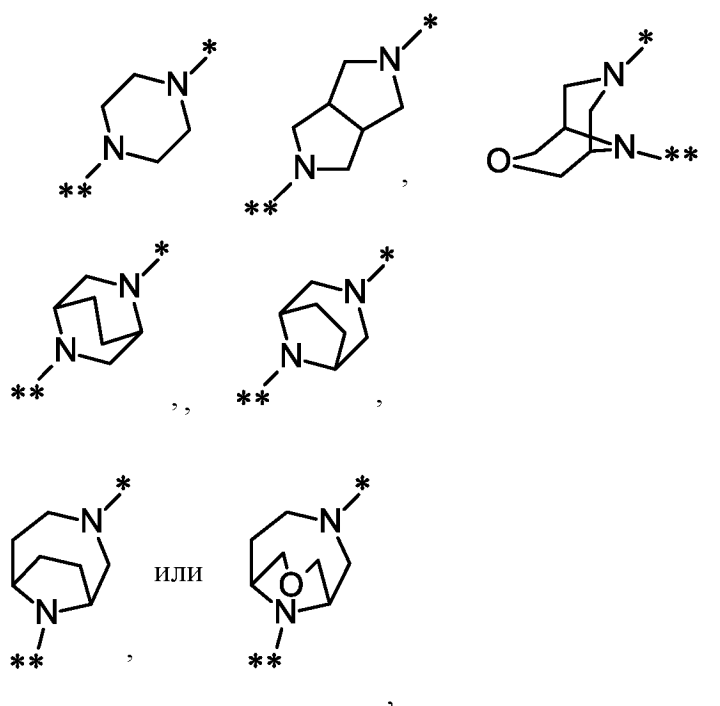
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 1,

и соединения формулы (II),

причем

кольцо Q представляет собой пиперазиновую или
диазагетеробициклическую систему формулы



в которой * обозначает связь с содней группой CHR^2 , и ** обозначает связь
с карбонильной группой,

W^2 представляет собой CH ,

W^1 , W^3 представляет собой CH или N ,

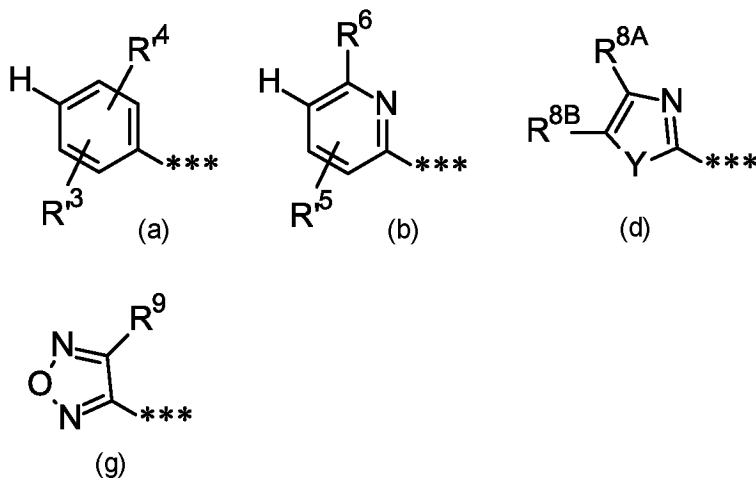
$\text{R}^{1'}$ представляет собой фтор, хлор, бром, метил, трет-бутил, изопропил,
циклопропил или циклобутил,

и

$\text{R}^{2'}$ представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил,

или

R'^2 представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d) или формулы (g)



в которой $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R'^3 представляет собой водород, фтор или хлор,

R'^4 представляет собой фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R'^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^6 представляет собой метокси, дифторметокси, трифторметокси, изопропокси, циклобутилокси или метилсульфанил,

R^{8A} и R^{8B} являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой водород, метил, трифторметил, этил, изопропил или циклопропил,

и

R^9 представляет собой метил или amino,

Y представляет собой O или S или $N(CH_3)$,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения касается комбинаций соединений формулы (I),

в которой

X, Y и Z выбраны из группы S, N, O и C с образованием 1,3-тиазолила, 1,3-оксазолила или 1,2,4-оксадиазолила,

R₁ представляют собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил, 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1H-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

R₂ представляет собой водород или метил;

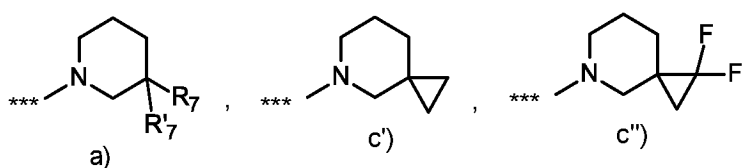
R₃ представляет собой водород или метил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил или трифторметил;

причем фенил, в свою очередь, может быть замещен хлором,

R₅ представляет собой водород или фтор;

R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с''),



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом,

причем R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропил-метоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутил-

метоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропил-метокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси или фтор;

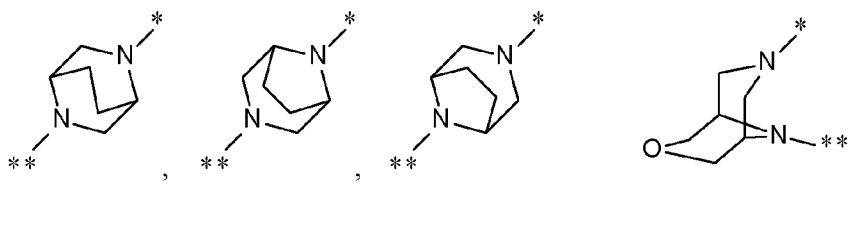
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 1,

и соединения формулы (II)

причем

кольцо Q представляет собой диазагетеробикалическую систему формулы



в которой * обозначает связь с боковой группой CHR^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^1 представляет собой CH ,

W^2 представляет собой CH ,

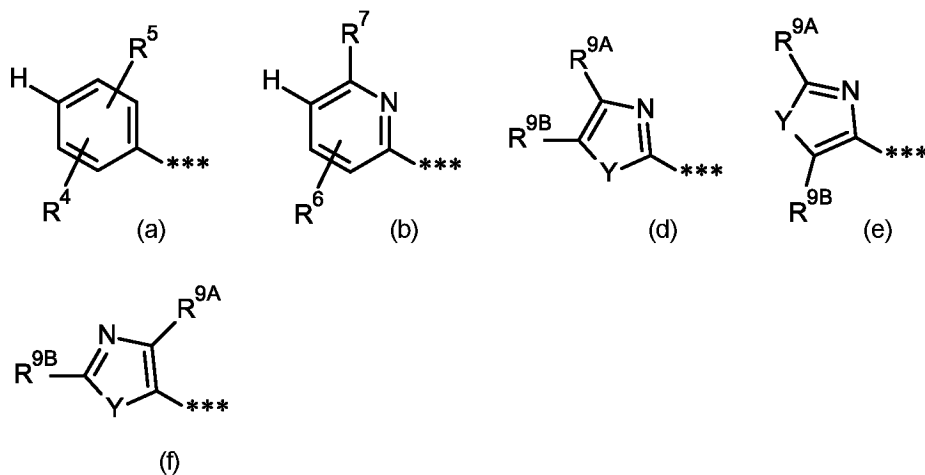
W^3 представляет собой N ,

$\text{R}^{1'}$ представляет собой фтор, хлор, бром, метил, изопропил, циклопропил или циклобутил,

$\text{R}^{2'}$ представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил,

или

$\text{R}^{2'}$ представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



в которой *** обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 представляет собой водород, фтор или хлор,

R^5 представляет собой фтор, хлор, циано, (C_1-C_3) -алкил, (C_1-C_3) -алкокси или трифторметокси,

R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

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

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

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

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

и

Y представляет собой O или S,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения касается комбинаций соединений формулы (I),

в которой

X, Y и Z выбраны из группы S, N, O и C с образованием 1,3-тиазолила, 1,3-оксазолила или 1,2,4-оксадиазолила;

R₁ представляет собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

R₂ представляет собой водород или метил;

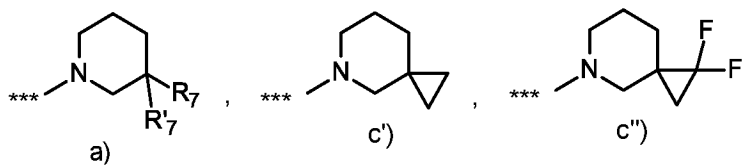
R₃ представляет собой водород или метил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил или трифторметил;

причем фенил, в свою очередь, может быть замещен хлором,

R₅ представляет собой водород или фтор,

R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с''),



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом,

причем R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропил-метоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутилметоксиметил, 2,2,2-трифторэтоксид, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропил-метокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси,

фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси или фтор;

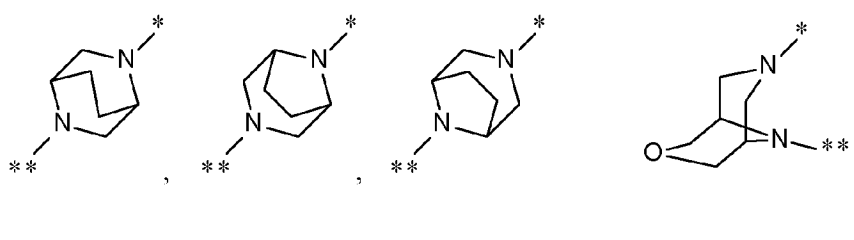
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 1,

и соединения формулы (II),

причем

кольцо Q представляет собой диазгетеробикалическую систему формулы



в которой * обозначает связь с содной группой CHR^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^1 представляет собой CH ,

W^2 представляет собой CH ,

W^3 представляет собой N ,

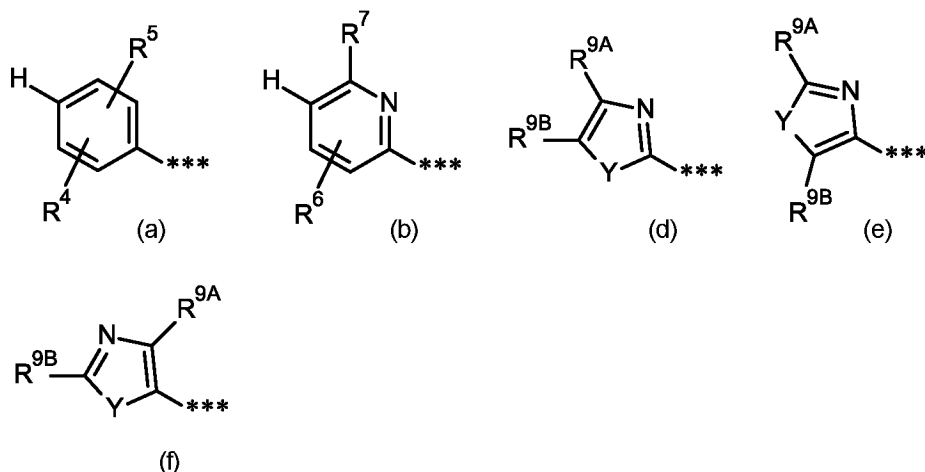
$\text{R}^{1'}$ представляет собой хлор, бром, изопропил или циклобутил,

и

$\text{R}^{2'}$ представляет собой цикlopентил или циклогексил,

или

$\text{R}^{2'}$ представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридинную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



в которой $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 представляет собой водород, фтор или хлор,

R^5 представляет собой фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 представляет собой метокси, диформетокси, трифторметокси, изопропокси, циклобутилокси или метилсульфанил,

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

и

Y представляет собой O или S,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на следующие соединения: N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(циклопропилметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(диформетил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)-

[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифтор-пиридин-2-ил)метил]-4-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(дифторметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[3-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(5-хлор-2-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[4-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-*N*-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-

2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-{[6-(трифторметокси)-пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(4-хлорбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-хлор-5-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(4-метилбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-метилбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-метилбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*S*)-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3*S*)-3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3*R*)-3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(1*S*)-1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(1*R*)-1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *ent-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*), (3'*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *ent-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*), (3'*S*)-3'-фтор-3-

метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(5-фтор-2-тиенил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({1-(фторметил)циклопропил}метокси)-метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-({1-(диформетил)циклопропил}метокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({1-(трифторметил)циклопропил}метокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(циклобутилокси)метил]-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-бензил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-

ил)метил]-2-[3-({[3-фторбутил]окси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-(3-{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2,2,2-трифторэтокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(4,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-метоксибензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2,5-дифторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-гидроксибензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(2*R*)-2-фенилпропил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(4-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-хлор-4-фторфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-циано-4-фторфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-бензил-*N*-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-циклопропилфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-хлорбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(1*R*)-1-(4-метилфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-этилпиридин-4-ил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3*S*)-3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-

ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3R)-3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-би-
 пиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-
 карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-изопропил[1,4'-
 би-пиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-
 ил)метил]-2-[4-((4S)-4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-
 карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-((4R)-4-метилазепан-1-
 ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-
 ил)метил]-2-{(3S)-3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-би-пиперидин]-1'-ил}-1,3-
 тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{(3R)-3-[(2,2,2-
 трифторэтокси)метил][1,4'-би-пиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-
 [(2,2-дифторциклопропил)метокси][1,4'-би-пиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-
 дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(циклобутилокси)-
 [1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-
 карбоксамид, 2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)окси][1,4'-би-пиперидин]-1'-ил}-N-
 [(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-
 дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-
 1,3-тиазол-4-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-
 метил[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид, N-(5-хлор-2-
 фторбензил)-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-
 карбоксамид, 2-[(3R)-3-(циклопропилметокси)[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-
 дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-
 [(циклопропилметокси)метил][1,4'-би-пиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-
 2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-
 би-пиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-
 карбоксамид, N-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-
 би-пиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-(2-хлорфенил)-N-[(3,5-
 дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-
 5-карбоксамид, 4-бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-
 би-пиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-
 ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-
 [(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-пропил[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил)-1,3-
 тиазол-5-карбоксамид, 4-циклопропил-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-
 [(3R)-3-метил[1,4'-би-пиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метил]-2-((3S)-3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-((3R)-3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3S)-3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, муравьиная кислота-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2-фторэтил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(3S)-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(3R)-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-фенил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

в качестве соединения формулы (I)

и соединения формулы (II), которые выбраны из группы, состоящей из:

(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-метоксифенил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-хлор-5-фторфенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)-

метанона, (4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклогексил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклогексил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклобутил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метоксифенил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метилфенил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанона, (2-хлор-5-фторфенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклогексил)метанона, ((4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклобутил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-метоксифенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метоксифенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метоксифенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-метилфенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(5-фтор-2-метилфенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[3-(трифторметокси)фенил]метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[3-(трифторметил)фенил]метанона, ((4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(пиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фтор-5-метоксифенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-этоксифенил)метанона, (2-хлор-5-метоксифенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(тетрагидро-2h-пиран-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-изопропоксифенил)метанона, 2-[(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо-

[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)карбонил]бензонитрила, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(3-изопропилфенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-пиперазин-1-ил)(2-изопропилфенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанона, (3-хлорфенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, (2-хлорфенил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)[6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-изопропоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метокси-4-метилпиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)[6-(циклобутилокси)пиридин-2-ил]метанона, (3-бром-6-метоксипиридин-2-ил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)[6-(диформетокси)пиридин-2-ил]метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-этоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)[6-(тетрагидро-2h-пиран-4-илокси)пиридин-2-ил]метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(циклопентил)-метанона, (4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(циклобутил)метанона, (5-фтор-2-метоксифенил)(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, (2-хлор-5-фторфенил)(4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, (4-{[2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(2-метоксифенил)метанона, (2-фторфенил)(4-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, циклопентил(4-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)метанона, (4-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-

метоксипиридин-2-ил)метанона, циклопентил(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанона, циклогексил(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанона, (2-метоксифенил)(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-пиперазин-1-ил)метанона, (6-метоксипиридин-2-ил)(4-{[2-(4-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)метанона, (4-(3-{[4-(2-фторбензоил)-пиперазин-1-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрила, 4-[3-(4-{(6-метоксипиридин-2-ил)карбонил}пиперазин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]бензонитрила, 4-(3-{[4-(циклопентилкарбонил)пиперазин-1-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрила, 4-(3-{[4-(циклогексилкарбонил)пиперазин-1-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрила, (4-{[2-(4-трет-бутилфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-трет-бутилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанона, (4-{[2-(4-трет-бутилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[6-(трифтор-метокси)-пиридин-2-ил]метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанона, 4-(3-{[4-(2-фтор-5-метоксибензоил)пиперазин-1-ил]метил}-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)бензонитрила, 4-[3-(4-{(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)карбонил}пиперазин-1-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]бензонитрила, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-трет-бутилфенил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метокси-3-метил-пиридин-2-ил)метанон; *трет-бутил* 5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, [5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил](6-метоксипиридин-2-

[illegible]

ил)метанона, [5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (2-фторфенил)[5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил]метанона, [5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил](3-метоксифенил)метанона, циклопентил[5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил]метанона, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*н*-метил-*н*-фенилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, [5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил](3,4-дигидрохинолин-1(2*h*)-ил)метанона, [5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил](3,4-дигидроизохинолин-2(1*h*)-ил)метанона, изобутил 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, бензил 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, циклопентил 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, изопропил 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, 3-(трифторметил)фенил 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, фторэтил 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксилата, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,4-дифторфенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-дифторбензил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-диметилфенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2-фторфенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2-этоксифенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-[2-

хлор-5-(трифтор-метил)фенил]гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-
 карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*н*-
 (циклогексил)гексагидро-пирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, *rac*-5-{[2-(4-
 бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*н*-(1-фенилэтил)гексагидро-
 пирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-карбоксамида, 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-*н*-(4-фторфенил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-
 карбоксамида, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[5-{[2-(4-изопропилфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-
 ил]метанона, [5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-
 гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил](6-метокси-3-метилпиридин-2-
 ил)метанона, [5-{[2-(4-хлорфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-
 гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, 3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*h*)-ил]метанона,
трет-бутил 5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-
 диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *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, *трет-бутил* 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, *трет-бутил* 8-
 {[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-
 октан-3-карбоксилата, *трет-бутил* 8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата, *трет-бутил* 8-{[2-(4-
 изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-
 октан-3-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-
 изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]-
 гептан-6-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-
 3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-
 бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-
 изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]-
 октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-

а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *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, (-)-[(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)метанона, (-)-(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]метанона, (-)-[(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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (-)-(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)метанона, (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, (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, (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)метанона, (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)метанона, (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]метанона, (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)метанона, (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)метанона, (+)-[(1*r*,4*r*)-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)метанона, (-)-(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанона, (+)-(5-{[2-

диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (-)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)-метанона, (+)-(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанона, (-)-(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)метанона, (+)-(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)метанона, циклопентил(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, циклопентил(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (-)-(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)метанона, (+)-(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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(циклопентил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[3-(трифтор-метокси)фенил]метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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-трифторэтокси)пиридин-2-ил]метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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]метанона, (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)метанона, (8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-окт-3-ил)(2-фторфенил)метанона, (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)метанона, (8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-окт-3-ил)(3-метоксифенил)-метанона, (8-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(циклопентил)метанона, (8-{[2-(4-хлорфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(циклопентил)метанона, (8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-фторфенил)метанона, (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)метанона, (8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(5-фтор-2-метокси-фенил)метанона, (8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-окт-3-ил)(2-метилфенил)метанона, (8-{[2-(4-хлорфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил)(2-метоксифенил)метанона, (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)метанона, (8-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-окт-3-ил)(циклогексил)метанона, (2-фторфенил)(8-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-окт-3-ил)метанона, (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)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-окт-8-ил)(циклопентил)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанона, (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)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)-метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-метилфенил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклобутил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклогексил)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-метоксифенил)метанона, (2-фторфенил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)метанона, (3-хлорфенил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(тетрагидрофуран-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(циклопентил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(2-фторфенил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(циклогексил)метанона, (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)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)[3-(трифторметокси)-
 фенил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-
 диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(циклобутил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)(3-
 этоксифенил)метанона, циклопентил(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.1.1]гепт-6-ил)метанона, (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, (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, (2-фторфенил)(5-{[2-(6-изопропил-
 пиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-
 ил)метанона, *трет-бутил* 7-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, *трет-бутил* 3-
 {[2-(6-изопропилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-
 бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло-[2.2.2]октан-2-
 карбоксилата, *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, (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]метанона, (3-хлор-6-метокси-
 пиридин-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)метанона, 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)метанона, 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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-изопропилфенил)-
 метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанона, (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)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*H-пентил*-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 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-карбоксамида, *N*-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 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-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,5-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-циклогексил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *N*-(2-хлор-6-метилфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-(2,4-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамида, *N*-(2-хлор-6-метилфенил)-7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-циклопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *N*-(2-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-метил-*N*-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(морфолин-4-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N,N*-диизопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-циклогексил-*N*-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пирролидин-1-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-этил-*N*-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-*N*-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пиперидин-1-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N,N*-диметил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-этил-*N*-(4-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *N*-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-*N*-

изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(тиоморфолин-4-ил)метанона, метил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, этил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклопентил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклогексил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, 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-карбоксамида, (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)метанона, 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-карбоксамида, 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-карбоксамида, (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)метанона, 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-карбоксамида, 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-карбоксамида, этил 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, циклопентил 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, пропил 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, (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)метанона, (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)метанона, (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]метанона, *трет*-бутил 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, *трет*-бутил 7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата,

трет-бутил 5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-
 диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-
 2-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-
 изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]-
 октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-
 бутил* 3-{1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-
 бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-
 2-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, (7-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-
 ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-
 [3.3.1]нон-9-ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-
 7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)[6-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]метанона, (7-
 {[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-
 диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(циклопентил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-
 2-ил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-
 диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, [6-(диформетокси)пиридин-2-ил](7-{[2-
 (4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-
 диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-
 {[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]-
 окт-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-

2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(2-фторфенил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-метоксифенил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)-метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метиламино)пиридин-2-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(циклопентил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)-метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)-

имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]-окт-8-ил)(2-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-изопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2,4-диметил-1,3-оксазол-5-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-этил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (4-бром-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-изопропил-1,3-тиазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(1,3-тиазол-5-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[2-метокси-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(1,3-тиазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метиламино)-пиридин-2-ил]метанона, (3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-

ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (2-фторфенил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, (2-фторфенил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанона, (5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(циклопентил)метанона, (5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанона, (3-{[2-(4-

бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,4-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-циклопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,5-дихлор-4-метоксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *n*-(3-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,6-дифторбензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,6-дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,6-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,3-дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2-этилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *N*-(2-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2-этил-6-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,5-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-циклогексил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-*isobutyl*-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(3,4-диметоксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-{4-[(трифторметил)сульфанил]фенил}-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(3-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2,6-
 дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-[4-хлор-2-
 (трифторметил)фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(2-метилбензил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-N-метил-N-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N,N-
 диэтил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил)(морфолин-4-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-N,N-диизопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-
 (4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-циклогексил-N-этил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пирролидин-1-
 ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-этил-
 N-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-изопропил-N-метил-3,8-диазабицикло-
 [3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пиперидин-1-ил)метанона, 3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-этил-N-(4-метилфенил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, N-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]-
 октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-N,N-диметил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(4-этоксифенил)-N-метил-
 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-N-(3-метоксибензил)-N-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]-
 октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(тиоморфолин-4-ил)метанона, метил
 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, этил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклопентил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, пропил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклогексилметил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклогексил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, 2,2-диметилпропил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, *трет-бутил* 3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(2-фторфенил)метанона, циклопентил(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, *трет-бутил* 6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 6-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-2-карбоксилата, (-)-*трет-бутил* 6-{[2-(4-

изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло-
 [3.2.2]нонан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-3-карбоксилата, 3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло-
 [4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-
 ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [3-{[2-(5-хлорпиридин-2-
 ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](3-фтор-
 6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](3-фтор-6-
 метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, [6-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-
 2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-
 хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[6-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-
 3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, [6-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-
 ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](2-фторфенил)-
 метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, (4-амино-
 1,2-оксадиазол-3-ил)[6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-
 2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](2-фторфенил)метанона,
 [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]-
 нон-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](3-фтор-6-
 метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[6-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-
 ил]метанона, (4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)[6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, [6-{[2-(5-
 хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]-
 нон-2-ил](2-фторфенил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-

a) [пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона,
[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил][6-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]
а) [пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона,
циклопентил[6-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-
2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[9-
{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,9-
диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[9-{[2-(4-
изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]-
нон-3-ил]метанона, [9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-
ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона,
[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил][9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
а]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона,
циклопентил[9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-
3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[9-
{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,9-
диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[9-{[2-(4-
изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,9-
диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона, [9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
а]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил](6-метоксипиридин-2-
ил)метанона, [6-(дифторметокси)пиридин-2-ил][9-{[2-(4-изопропилфенил)-
имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-
ил]метанона, циклопентил[9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-
ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона, (-)-(2-фторфенил)[9-{[2-(4-
изопропилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]-
нон-3-ил]метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-
2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил][6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, [6-
{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]-
нон-2-ил][6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)-
имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](2-
фторфенил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-
3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-
хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]-
дек-10-ил)(2-фторфенил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-

имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.2.2]нон-6-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил]метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил]метанона, [3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил]метанона.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на следующие соединения: N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(циклопропилметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид, N-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(дифторметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-{4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[3-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(5-хлор-2-фторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[4-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-N-метил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-{[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(4-хлорбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(2-хлор-5-фторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(4-метилбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(3-метилбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(2-метилбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид,

2-[(3S)-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3S)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3S)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3S)-3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3R)-3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(1S)-1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(1R)-1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *ent*-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R), (3'R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *ent*-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R), (3'S)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(5-фтор-2-тиенил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-

ил)метил]-2-[3-({[1-(фторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-({[1-(дифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(циклобутилокси)метил]-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{4-[(3R)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-N-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-бензил-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[3-фторбутил]окси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-(3-{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2,2,2-трифторэтокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(4,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(3-метоксибензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(2,5-дифторбензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-(3-гидроксибензил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-

тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(2*R*)-2-фенилпропил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(4-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-хлор-4-фторфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-циано-4-фторфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-бензил-*N*-метил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-циклопропилфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(3-хлорбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(1*R*)-1-(4-метилфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-(2-этилпиридин-4-ил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3*S*)-3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{(3*R*)-3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-изопропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-((4*S*)-4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-((4*R*)-4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{(3*S*)-3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{(3*R*)-3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-

карбоксамид, 2-[3-(циклобутилокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(3,3-дифторциклобутилокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид, *N*-(5-хлор-2-фторбензил)-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-(циклопропилметокси)-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил]}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил]}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-(2-хлорфенил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-хлор-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-пропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-циклопропил-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-((3*S*)-3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-((3*R*)-3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*S*)-3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[(3*R*)-3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, муравьиная кислота-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2-фторэтил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-([1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-

карбоксамид, 2-[4-(3S)-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(3R)-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-фенил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

в качестве соединения формулы (I)

и соединения формулы (II), которые выбраны из группы, состоящей из:

трет-бутил 7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, *трет-бутил* 7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-

диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-
 [3.3.1]нон-9-ил)[6-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-
 [3.3.1]нон-9-ил)(циклопентил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-
 диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, [6-(Диформетокси)пиридин-2-ил](7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-
 диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло-
 [2.2.2]окт-2-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(2-фторфенил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло-
 [3.3.1]нон-9-ил)(3-метоксифенил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)-
 метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метилсульфанил)пиридин-2-ил]метанона, (3-{[2-

(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(циклопентил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метиламино)пиридин-2-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-метоксифенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(циклопентил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-фторфенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-метоксифенил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (7-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-изопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2,4-диметил-1,3-оксазол-5-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-этил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (4-бром-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-

(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-изопропил-1,3-тиазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(1,3-тиазол-5-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[2-метокси-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[2-(трифторметил)-1,3-тиазол-4-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[4-(трифторметил)-1,3-тиазол-2-ил]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(1,3-тиазол-4-ил)метанона, (3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)[6-(метиламино)-пиридин-2-ил]метанона, (3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (2-фторфенил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{1-[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]этил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, (2-фторфенил)(7-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нон-9-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-

диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, (5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-
 2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-
 (дифторметокси)пиридин-2-ил](5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-
 изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]-
 окт-2-ил)(6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-бромфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(2-
 фторфенил)метанона, (5-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(циклопентил)метанона, (5-{[2-(4-
 бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-
 ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-
 метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-
 3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(2-фторфенил)метанона, (3-{[2-(4-
 бромфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-
 ил)(циклопентил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-*N*-(2,4-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-
 {[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-циклопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,5-
 дихлор-4-метоксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *N*-(3-
 хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-дифторбензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-
 дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-диметилфенил)-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,3-

дихлорфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2-этилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *N*-(2-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2-этил-6-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,5-диметилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-циклогексил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-*iso*бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(3,4-диметоксифенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-{4-[(трифторметил)сульфанил]фенил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(3-фторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2,6-дифторфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(2-метилбензил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-метил-*N*-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N,N*-диэтил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(морфолин-4-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N,N*-диизопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-циклогексил-*N*-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пирролидин-1-

ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-этил-*N*-фенил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-*N*-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(пиперидин-1-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-этил-*N*-(4-метилфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, *N*-(4-хлорфенил)-3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N,N*-диметил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(4-этоксифенил)-*N*-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-*N*-(3-метоксибензил)-*N*-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(тиоморфолин-4-ил)метанона, метил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, этил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклопентил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, пропил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклогексилметил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, циклогексил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, 2,2-диметилпропил 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, *трет-бутил* 3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, *трет-бутил* 3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(2-фторфенил)метанона, циклопентил(3-{[2-(4-циклопропил-

фенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)[6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, (5-циклопропил-1,3-оксазол-4-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, *трет-бутил* 6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-2-карбоксилата, (-)-*трет-бутил* 6-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-2-карбоксилата, *трет-бутил* 9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-3-карбоксилата, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](2-фторфенил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, (4-амино-1,2-оксадиазол-3-ил)[6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](2-фторфенил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил]метанона, (4-амино-

{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-
 диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[9-{[2-(4-
 изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]-
 нон-3-ил]метанона, [9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона,
 [6-(дифторметокси)пиридин-2-ил][9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-
 а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона,
 циклопентил[9-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-
 3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-3-ил]метанона, (-)-(2-фторфенил)[9-{[2-(4-
 изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]-
 нон-3-ил]метанона, [6-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-
 2,6-диазабицикло[3.2.2]нон-2-ил][6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, [6-
 {[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,6-диазабицикло[3.2.2]-
 нон-2-ил][6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-
 ил](2-фторфенил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил](6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-
 3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил](4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метанона, (4-
 амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)[3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил]метанона, [3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-
 ил](2-фторфенил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-
 ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-
 диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [3-{[2-(4-
 хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло-
 [4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)-
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.2.2]нон-6-ил](3-фтор-6-
 метоксипиридин-2-ил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-
 3-ил]метил}-3,6-диазабицикло[3.2.2]нон-6-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-
 ил)метанона, [3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,6-
 диазабицикло[3.2.2]нон-6-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-

метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил]метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил]метанона, [3-{[2-(4-Изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил]метанона.

Более предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на комбинации соединений формулы (I), которые выбраны из группы, состоящей из

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида,

и

соединений формулы (II), которые выбраны из группы, состоящей из:

(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-изопропоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-

(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил][6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил]метанона, [5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил](6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (-)-[(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)метанона, (-)-(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]метанона, (-)-[(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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (-)-(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)метанона, (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]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-

диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(3-фтор-6-
 метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил)(3-фтор-6-
 метоксипиридин-2-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-
 2-ил)метанона, [3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-
 фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]метанона.

Наиболее предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на комбинации соединений формулы (I), которые выбраны из группы, состоящей из

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида,

и

соединений формулы (II), которые выбраны из группы, состоящей из:

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

хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]-нонан-9-ил]метанона.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на комбинации соединений формулы (I), которые выбраны из группы, состоящей из

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида,

и

соединений формулы (II), которые выбраны из группы, состоящей из:

(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон и (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на комбинации соединений формулы (I), которые выбраны из группы, состоящей из

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида,

и

соединений формулы (II), которые выбраны из группы, состоящей из:

(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, и (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на комбинации соединений

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида

и

(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения направлен на комбинации соединений

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида

и

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

Используемые в настоящем документе термины имеют указанные ниже значения. Термин «по меньшей мере, один» может относиться к одному или к нескольким указанным ниже элементам, например, он может означать один указанный элемент.

Термин «гидроксид» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к –ОН группе.

Термин «(C₁-C₆)-алкил» в контексте настоящего изобретения представляет собой неразветвленный либо разветвленный алкильный радикал, имеющий 1 - 6 атомов углерода. В качестве примеров можно привести метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, н-гексил, 2-гексил и 3-гексил.

Термин «(C₁-C₄)-алкил» в контексте настоящего изобретения представляет собой неразветвленный либо разветвленный алкильный радикал, имеющий 1 - 4 атомов углерода. В качестве примеров можно привести метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин «(C₁-C₃)-алкил» в контексте настоящего изобретения представляет собой неразветвленный либо разветвленный алкильный радикал, имеющий 1 - 3 атома углерода. В качестве примеров можно привести метил, этил, н-пропил и изопропил.

Термин «(C₁-C₆)-алкокси» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к группе (C₁-C₆)-

алкила в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через атом кислорода. Типичные примеры (C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, *n*-пропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 2,2-диметилпропокси, 3-метилбутокси и *n*-гексокси.

Термин «гало-» или «галоген» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин «моно-(C₁-C₃)-алкиламино» в контексте настоящего изобретения представляет собой аминогруппу с неразветвленным либо разветвленным алкильным заместителем, имеющим 1 - 3 атома углерода. В качестве примеров можно привести метиламино, этиламино, *n*-пропиламино и изопропиламино.

Термин «ди-(C₁-C₃)-алкиламино» в контексте настоящего изобретения представляет собой аминогруппу с двумя одинаковыми или разными неразветвленными либо разветвленными насыщенными алкилом заместителями, имеющими 1 - 3 атома углерода. В качестве примеров можно привести *N,N*-диметиламино, *N,N*-диэтиламино, *N*-этил-*N*-метиламино, *N*-метил-*N*-*n*-пропиламино, *N*-изопропил-*N*-метиламино, *N,N*-ди-*n*-пропиламино, *N*-изопропил-*N*-*n*-пропиламино и *N,N*-диизопропиламино.

Термин «(C₁-C₃)-алкилсульфанил», [также известный как (C₁-C₃)-алкилтио] в контексте настоящего изобретения представляет собой неразветвленный либо разветвленный алкильный радикал, имеющий 1 - 3 атома углерода, который присоединен к остальной части молекулы через атом серы. В качестве примеров можно привести метилсульфанил, этилсульфанил, *n*-пропилсульфанил и изопропилсульфанил.

Термин «(C₁-C₆)-циклоалкил» в контексте настоящего изобретения представляет собой моноциклическую насыщенную циклоалкильную группу, имеющую от 3 до 6 атомов углерода в кольце. В качестве примеров можно привести циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Термин «(C₄-C₆)-циклоалкил» в контексте настоящего изобретения представляет собой моноциклическую насыщенную циклоалкильную группу,

имеющую от 4 до 6 атомов углерода. В качестве примеров можно привести циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «гидрокси(C₁-C₆)алкил» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к, по меньшей мере, одной группе гидрокси в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкила в соответствии с определением в настоящем документе. В качестве примеров можно привести гидрокси(C₁-C₆)алкил включая, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 2,2-дигидроксиэтил, 1-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-гидрокси-1-метилэтил, и 1-гидрокси-1-метилпропил.

Термин «(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к, по меньшей мере, одной группе (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкила в соответствии с определением в настоящем документе. Если присутствуют несколько (C₁-C₆)алкокси групп, (C₁-C₆)алкокси группы могут быть идентичными или различными.

Репрезентативные примеры (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкила включают, но не ограничиваются ими, метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, 2-метоксиэтил, 2-этоксиэтил, 2,2-диметоксиэтил, 1-метил-2-пропоксиэтил, 1-метокси-1-метилэтил и 4-метоксибутил.

Термин «гидрокси(C₁-C₆)алкокси» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к, по меньшей мере, одной группе гидрокси в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе. Репрезентативные примеры гидрокси(C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметокси, дигидроксиметокси, 2-гидроксиэтоксид, 2-гидроксипропоксид, 3-гидроксипропоксид, 2-гидроксибутоксид, и 2-гидрокси-1-метилэтоксид.

Термин «(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к, по меньшей мере, одной группе (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе. (C₁-C₆)алкокси группы могут быть идентичными или различными. Репрезентативные примеры (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются ими, метоксиметокси, пропоксиметокси, 2-метоксиэтокси, 2-этоксиэтокси, 2-бутоксиэтокси, 2,2-диметоксиэтокси, 1-метил-2-пропоксиэтокси, 2-метоксипропокси и 4-метоксибутокси.

Термин «гало(C₁-C₆)алкокси» при использовании по тексту настоящего документа в отдельности или в составе другой группы относится к, по меньшей мере, одному галогену в соответствии с определением в настоящем документе, которая присоединена к первичной молекулярной группе через группу (C₁-C₆)алкокси в соответствии с определением в настоящем документе. Если присутствуют несколько галогенов, галогены могут быть идентичными или различными. Репрезентативные примеры гало(C₁-C₆)алкокси включают, но не ограничиваются ими, фторметокси, хлорметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2-бромэтокси, 2,2,2-трихлорэтокси, 3-бромпропокси, 2-хлорпропокси и 4-хлорбутокси.

Выражение «соединения по изобретению» при использовании по тексту настоящего документа относится к соединениям формулы I.

Фармацевтически приемлемые соли, например, кислотно-аддитивные соли, как органических, так и неорганических кислот, известным специалистам в области фармацевтики. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают, помимо прочего, хлориды, бромиды, сульфаты, нитраты, фосфаты, сульфонаты, метансульфонаты, формиаты, тартраты, малеаты, цитраты, бензоаты, салицилаты, аскорбаты, ацетаты и оксалаты.

Гидраты или сольваты обозначаются согласно изобретению как формы соединений формулы (I), которые в твердом или жидком состоянии образуют молекулярное соединение или комплекс путем гидратации с водой или

координации с молекулами растворителя. Примерами гидратов являются сесквигидраты, моногидраты, дигидраты или тригидраты. Аналогичным образом, также применимы гидраты или сольваты солей соединений по настоящему изобретению.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры в соответствующих случаях могут быть получены известными способами с использованием фармацевтически приемлемых кислот, обычно используемых в области фармацевтики, которые сохраняют фармакологические свойства свободной формы. Неограничивающие примеры этих сложных эфиров включают сложные эфиры алифатических или ароматических спиртов. Репрезентативные примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров, включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и бензиловые эфиры.

В объем изобретения включены все возможные геометрические изомеры соединений, например Z- и E-изомеры (цис- и транс-изомеры), а также все возможные оптические изомеры соединений, например диастереомеры и энантиомеры. Кроме того, в объем изобретения включены как отдельные изомеры, так и любые их смеси, например рацемические смеси. Отдельные изомеры могут быть получены с использованием соответствующих изомерных форм исходного материала или они могут быть разделены после получения конечного соединения обычными методами разделения. Для разделения оптических изомеров, например, для получения энантиомеров из смеси изомеров, могут использоваться обычные методы разделения, например может использоваться фракционная кристаллизация.

Соединения формулы (II), их продукция и их действие в качестве селективных блокаторов каналов TASK-1 и TASK-3 для лечения респираторных заболеваний, нарушений дыхания во сне, обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне, храпа, сердечных аритмий, нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств и нейроиммунологических расстройств описаны в WO 2017/097792 A1, WO 2017/097671 A1, WO 2018/015196 A1, WO 2018/228907 A1 и WO 2018/228909 A1 в целом и особенно

соединения, в частности, являются явной частью описания настоящего изобретения и, таким образом, включены посредством ссылки.

При использовании по тексту настоящего документа термин «эффективное количество» относится к такому количеству соединения формулы (I), которое может эффективно применяться для лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Настоящее изобретение касается комбинаций соединений формулы (I) и соединения формулы (II) по настоящему изобретению для применения в способе лечения и/или профилактики респираторных заболеваний, расстройств дыхания во сне, обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне, храпа, сердечных аритмий, нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств и нейроиммунологических расстройств.

Настоящее изобретение также касается применения комбинаций соединений формулы (I) и соединения формулы (II) по настоящему изобретению для производства лекарственных средств для лечения и/или профилактики респираторных заболеваний, расстройств дыхания во сне, обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне, храпа, сердечных аритмий, нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств и нейроиммунологических расстройств, предпочтительно обструктивных и центральных апноэ во сне и храпа.

Более того, настоящее изобретение относится к применению одного или нескольких «селективных блокаторов каналов TASK-1 и TASK-3» в комбинации с одним или более антагонистами $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа C (альфа-2C) для приготовления фармацевтической композиции для лечения расстройств дыхания, связанных со сном.

Еще одним предметом настоящего изобретения является применение комбинации соединений формулы (I) и соединения формулы (II) согласно данному изобретению с одним или более другими активными соединениями в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Еще одним предметом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащая, по меньшей мере, одну комбинацию соединений формулы (I) и соединений формулы (II) согласно изобретению в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Настоящее изобретение также относится к лекарственному средству, содержащему, по меньшей мере, одну комбинацию соединений формулы (I) и соединения формулы (II) согласно изобретению с одним или более другими активными соединениями в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания путем системного и/или местного введения терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одной комбинации соединений формулы (I) и соединения формулы (II) или лекарственного средства, содержащего, по меньшей мере, одну комбинацию соединений формулы (I) и и соединения формулы (II) согласно данному изобретению в комбинации с инертным нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

Комбинация соединений формулы (I) и соединения формулы (II) согласно изобретению может использоваться в отдельности или, при необходимости, в комбинации с одним или более другими фармакологически активными веществами, при условии, что применение такой комбинации не приводит к нежелательным и неприемлемым побочным эффектам. Предпочтительные примеры комбинаций, которые могут использоваться для лечения связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно, обструктивных и центральных апноэ во сне и храпа, включают следующие вещества:

- стимуляторы дыхания, такие как, например, предпочтительно, теофиллин, доксапрам, никетамид или кофеин;
- психостимуляторы, такие как, например, предпочтительно, модафинил или армодафинил;
- амфетамины и производные амфетамина, такие как, например, предпочтительно, амфетамин, метамфетамин или метилфенидат;
- ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как, например, предпочтительно, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин или тразодон;
- прекурсоры серотонина, такие как, например, предпочтительно, L-триптофан;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как, например, предпочтительно, венлафаксин или дулоксетин;
- норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты, такие как, например, предпочтительно, миртазапин;
- селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, такие как, например, предпочтительно, ребоксетин или атомоксетин;
- трициклические антидепрессанты, такие как, например, предпочтительно, амитриптилин, протриптилин, доксепин, тримипрамин, имипрамин, кломипрамин или дезипрамин;
- антагонисты мускариновых рецепторов, например, предпочтительно оксибутирин;
- агонисты ГАМК, такие как, например, предпочтительно баклофен;
- глюкокортикоиды, такие как, например, предпочтительно флутиказон, будесонид, беклометазон, мометазон, тиксокортол или триамцинолон;
- агонисты каннабиноидных рецепторов;
- ингибиторы карбоангидразы, такие как, например, предпочтительно, ацетазоламид, метазоламид или диклофенамид;

- антагонисты опиоидных и бензодиазепиновых рецепторов, такие как, например, предпочтительно, флумазенил, налоксон или налтрексон;
- ингибиторы холинэстеразы, такие как, например, предпочтительно, неостигмин, пиридостигмин, физостигмин, донепезил, галантамин или ривастигмин;
- средства, подавляющие аппетит, такие как, например, предпочтительно сибутрамин, опирамат, фентермин, ингибиторы липазы или антагонисты каннабиноидных рецепторов;
- антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Лекарственное средство, состоящее из комбинаций, как определено в любом из пп. 1-5, в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, выбранными из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, кортикостероидов.

Предпочтительным предметом настоящего изобретения является комбинация, содержащая комбинации соединений формулы (I) и соединения формулы (II) согласно данному изобретению с одним или более другими активными соединениями, выбранными из групп, состоящих из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, кортикостероидов, для применения в способе лечения и/или профилактики связанных со сном расстройств дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Другим предпочтительным объектом настоящего изобретения является лекарственное средство, содержащее комбинации соединений формулы (I) и соединения формулы (II) согласно изобретению в комбинации с одним или более другими активными соединениями, выбранными из групп, состоящих из антагонистов мускариновых рецепторов.

В предпочтительном варианте реализации изобретения комбинации по изобретению вводят в комбинации с антагонистом мускаринового рецептора, например, и предпочтительно оксибутинином.

В предпочтительном варианте реализации изобретения комбинации по изобретению вводят в комбинации с антагонистом минералокортикоидного рецептора, например, и предпочтительно с спиронолактоном, эплереноном или финереноном.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, комбинации по изобретению вводят в комбинации с диуретиком, например, предпочтительно, в комбинации с фуросемидом, буметанидом, торсемидом, бендрофлуметиазидом, хлоротиазидом, гидрохлоротиазидом, гидрофлуметиазидом, метиклотиазидом, политиазидом, трихлорметиазидом, хлорталидоном, индапамидом, метолазоном, хинетазоном, ацетазоламидом, дихлорфенамидом, метазоламидом, глицерином, изосорбидом, маннитом, амилоридом или триамтереном.

В предпочтительном варианте реализации изобретения соединения по изобретению вводят в комбинации с кортикостероидом, например, предпочтительно преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, беклометазон, флунизолид, будесонид или флутиказон.

При необходимости, арилпиперазины формулы (I) согласно изобретению также могут применяться в сочетании с одним или более изделиями медицинского назначения или вспомогательными средствами при условии, что это не приводит к нежелательным и неприемлемым побочным эффектам. Для такого комбинированного применения, могут использоваться, например, предпочтительно, следующие изделия медицинского назначения и вспомогательные средства:

- устройства для вентиляции с помощью положительного давления в дыхательных путях, такие как, например, предпочтительно, устройства для СИПАП-терапии (CPAP, вентиляция с помощью непрерывного положительного давления в дыхательных путях, устройства для ДФВ (двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях) и устройства для вентиляции легких при прерывистом положительном давлении;
- нейростимуляторы подъязычного нерва (Nervus hypoglossus);

- интраоральные вспомогательные средства, такие как, например, предпочтительно, протрузионные скобы;
- назальные одноразовые клапаны;
- назальные стенты.

Замещенные гетероциклические карбоксамиды формулы (I) и соединения формулы (II) по изобретению могут действовать системно и/или локально. Для данных целей они могут вводиться с использованием соответствующих способов введения препаратов, например, перорально, парентерально, пульмонально, интрапульмонально (ингаляция), назально, интраназально, фарингально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или с использованием имплантантов или стентов.

Еще одним предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию соединения формулы (I) и соединения формулы (II) по изобретению для системного и/или местного применения перорально, парентерально, пульмонально, интрапульмонально (ингаляция), назально, интраназально, фарингально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или с использованием имплантантов или стентов. Предпочтительными способами введения являются пероральный, назальный и фарингеальный пути.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться в таких формах, которые соответствуют этим способам введения препарата.

Для перорального введения пригодны формы для применения в соответствии с известным уровнем техники с быстрым и/или модифицированным высвобождением, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, например, таблетки (таблетки с покрытием или без покрытия, например, с устойчивостью к желудочному соку или с отсроченным растворением, или с нерастворимыми покрытиями, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстрорастворимые во рту таблетки, или капсулы, покрытые пленочной оболочкой, лиофилизаты, покрытые пленочной оболочкой, капсулы

(например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, гранулы, микросферы, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Парентеральное введение может осуществляться без этапа всасывания (например, внутривенное введение, внутриартериальное введение, интракардиальное введение, интраспинальное введение или интралюмбальное введение) или может включать всасывание (например, внутримышечное, подкожное, внутрикожное, чрескожное или интраперитонеальное введение). Формами, пригодными для парентерального введения, являются, препараты для инъекций и инфузий в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Для других путей введения пригодны, например, являются ингаляционные составы (включая порошковые ингаляторы, аэрозольные ингаляторы), назальные капли, растворы или спреи, фарингеальные спреи, таблетки для лингвального, сублингвального или буккального применения, таблетки, капсулы, в том числе капсулы, покрытые пленочной оболочкой, суппозитории, пероральные препараты или препараты для введения через глаза, вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, смеси для взбалтывания), липофильные суспензии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (например, пластыри), молочко, пастообразные составы, пены, пылевидные порошки, импланты или стенты.

Предпочтительным считается пероральное или назальное и фарингеальное введение.

Соединения по настоящему изобретению могут быть преобразованы в перечисленные формы для применения. Это может происходить известными способами, путем смешивания с инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Эти вспомогательные вещества включают носители (например, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит), растворители (например, жидкий полиэтиленгликоль), эмульгаторы и дисперсанты или увлажняющие реагенты (например, додецилсульфат натрия, полиоксисорбитан олеат), связующие вещества (например, поливинилпирролидон), синтетические и натуральные полимеры (например, альбумин), стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например,

аскорбиновая кислота), красители, например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа), и вещества, исправляющие вкус или запах.

В принципе, было обнаружено, что для достижения эффективных результатов при парентеральном введении предпочтительно использовать дозы приблизительно 0,01 - 100 мг/кг массы тела, предпочтительно, приблизительно 0,01 - 10 мг/кг массы тела. При назальном или фарингеальном введении доза составляет примерно от 0,01 мкг/кг до 1000 мкг/кг, предпочтительно примерно 0,1-10 мкг/кг массы тела. Тем не менее, в некоторых случаях может быть необходимо отступить от указанных количеств, в частности, из-за массы тела пациента, способа введения, индивидуальной реакции на активное вещество, типа препарата, а также времени или периода, когда происходит применение лекарства. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использования количества меньше минимального количества, указанного выше, в то время как в других случаях, максимальный предел должен быть превышен. В случае, когда препарат вводится в больших количествах, рекомендуется разделять такие большие количества на несколько отдельных доз, принимаемых в течение всего дня.

Еще одним предметом настоящего изобретения является комбинация системного введения соединения формулы (I) с местным введением соединения формулы (II).

Для данных целей соединение формулы (I) может вводиться с использованием соответствующих способов введения препаратов, например, перорально, парентерально, пульмонально, интрапульмонально (ингаляция), назально, интраназально, фарингально, лингвально, сублингвально, буккально, ректально, дермально, трансдермально, конъюнктивально, через уши или с использованием имплантатов или стентов, а соединения формулы (II) можно вводить, например, назальным, интраназальным, фарингеальным, лингвальным, подъязычным и трансбуккальным путем.

Предпочтительным путем введения соединения формулы (I) является пероральный, а для соединения формулы (II) – назальный и фарингеальный пути введения.

Для перорального введения пригодны формы для применения в соответствии с известным уровнем техники с быстрым и/или модифицированным высвобождением, которые содержат соединения согласно изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме, например, таблетки (таблетки с покрытием или без покрытия, например, с устойчивостью к желудочному соку или с отсроченным растворением, или с нерастворимыми покрытиями, которые контролируют высвобождение соединения согласно изобретению), быстрорастворимые во рту таблетки, или капсулы, покрытые пленочной оболочкой, лиофилизаты, покрытые пленочной оболочкой, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), драже, гранулы, микросферы, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы.

Для назального и фрингеального путей введения пригодны, например, назальные капли, растворы или спреи, фарингеальные спреи, таблетки для лингвального, сублингвального или буккального применения, таблетки, пластины или капсулы, в том числе капсулы, покрытые пленочной оболочкой, суппозитории или пероральные препараты.

Изобретение поясняется с помощью следующих практических примеров. Изобретение не ограничено этими примерами.

Примеры

В настоящем разделе описан синтез соединения формулы (I).

Сокращения и аббревиатуры:

абс.	абсолютный
Ас	ацетил
вод.	водный, водный раствор
Вос	трет-бутоксикарбонил
br.	широкий (в сигнале ЯМР)
Пр.	Пример
Bu	бутил
конц.	концентрация
кат.	каталитический
ХИ	химическая ионизация (в МС)
d	дублет (в ЯМР)
дн.	дней
DCI	прямая химическая ионизация (в МС)
dd	дублет дублетов (в ЯМР)
реферат	смесь диастереомеров
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
dq	дублет квартетов (в ЯМР)
dt	дуплет триплета (в ЯМР)
o. t.	теор. (по химическому выходу)
EI	ионизация электронным ударом (в МС)
экв.	эквивалент(ы)
ЭРИ	ионизация электрораспылением (в МС)
Et	этил
ч.	час(ы)
НАТУ	О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
НОВt	Гидрат 1-гидрокси-1H-бензотриазола

ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография высокого давления
iPr	изопропил
конц.	концентрированный (в случае с раствором)
ЖХ	жидкостная хроматография
ЖХ-МС	масс-спектрометрия в сочетании с жидкостной хроматографией
лит.	литература (справочный источник)
m	мультиплет (в ЯМР)
Me	метил
мин.	минута(ы)
МС	масс-спектрометрия
ЯМР	спектрометрия ядерного магнитного резонанса
Ph	фенил
Pr	пропил
q	квартет (в ЯМР)
колич.	количественный (по химическому выходу)
ОФ	обращенная фаза (в ВЭЖХ)
к.т.	комнатная температура
R _t	время удерживания (в ВЭЖХ, ЖХ-МС)
s	синглет (в ЯМР)
t	триплет (в ЯМР)
tBu	<i>трет-бутил</i>
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
УФ	ультрафиолетовая спектрометрия
об./об.	отношение объема к объему (раствора)
вм.	вместе

Методы ЖХ-МС, ГХ-МС и ВЭЖХ

Метод 1 (ЖХ-МС):

Тип прибора МС: Thermo Scientific FT-MS; тип прибора ВЭЖХ+: Thermo Scientific UltiMate 3000; колонка: Waters, HSST3, 2,1 x 75 мм, C18 1,8 мкм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0,01% муравьиной кислоты; подвижная фаза В: 1 л. ацетонитрила + 0,01% муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 10% В → 2,5 мин 95% В → 3,5 мин 95% В; печь: 50°C; скорость потока: 0,90 мл/мин; УФ-детектирование: 210 нм/оптимальный путь интеграции 210-300 нм.

Метод 2 (ЖХ-МС):

Тип прибора МС: Waters TOF прибор; тип прибора UPLC: Waters Acquity I-CLASS; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0.100 мл 99% сильная муравьиная кислота; подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0.100 мл 99% сильная муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; UV детектирование: 210 нм.

Метод 3 (ГХ-МС):

Прибор: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra; колонка: Restek RTX-35MS, 15 m x 200 мкм x 0.33 мкм; постоянная скорость потока с гелием: 1.20 мл/мин; печь: 60°C; вход: 220°C; градиент: 60°C, 30°C/мин → 300°C (выдерживание в течение 3.33 мин).

Метод 4 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0.25 мл 99% сильная муравьиная кислота, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99% сильная муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 90% А → 1.2 мин 5% А → 2.0 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.40 мл/мин; UV детектирование: 210 нм.

Метод 5 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Single Quad MS System; прибор Waters UPLC Acquity; колонка: Waters BEH C18 1.7 мкм 50 x 2.1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 1.0 мл (25% сильный аммиак)/л, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила; градиент: 0.0 мин 92%

A → 0.1 мин 92% A → 1.8 мин 5% A → 3.5 мин 5% A; печь: 50°C; скорость потока: 0.45 мл/мин; UV детектирование: 210 нм.

Метод 6 (ЖХ-МС):

MS прибор: Waters SQD2 HPLC прибор: Waters UPLC; колонка: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 мм x 2.1 мм, 1.8 мкм; подвижная фаза А: вода + 0.025% муравьиная кислота, подвижная фаза В: ацетонитрил (ULC) + 0.025% муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 98%A - 0.9 мин 25%A – 1.0 мин 5%A - 1.4 мин 5%A – 1.41 мин 98%A – 1.5 мин 98%A; печь: 40°C; скорость потока: 0.600 мл/мин; UV детектирование: DAD; 210 нм.

Метод 7 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

Метод 8 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм.

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фаза В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В.

Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

Метод 9 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм.

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

Метод 10 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм.

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск).

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

Метод 11 (препаративная ВЭЖХ):

Прибор: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм х 30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза 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; скорость потока: 50 мл/мин; комнатная температура; UV детектирование: 210 нм.

Метод 12 (ЖХ-МС):

Прибор: Waters Acquity SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 мкм 50 x 1 мм; подвижная фаза А: 1 л воды + 0.25 мл 99% сильная муравьиная кислота, подвижная фаза В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99% сильная муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 95% А → 6.0 мин 5% А → 7.5 мин 5% А; печь: 50°C; скорость потока: 0.35 мл/мин; UV детектирование: 210 нм.

Дополнительная информация:

Описания паттернов связи поступающих сигналов ¹H ЯМР основаны на внешнем виде рассматриваемых сигналов и не обязательно соответствуют строгой, физически правильной интерпретации. В целом, указанный химический сдвиг относится к центру рассматриваемого сигнала; в случае широких мультиплетов обычно указывается интервал.

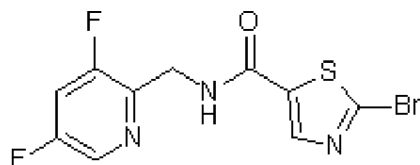
Точки плавления и интервалы плавления, если они указаны, не являются скорректированными.

В тех случаях, когда продукты реакции получали растиранием, перемешиванием или перекристаллизацией, часто с помощью хроматографии из соответствующего маточного раствора можно было выделить дополнительные количества продукта. Тем не менее, описание этой хроматографии не использовалось ниже по тексту настоящего документа, за исключением случаев, когда большая часть общего выхода могла быть выделена только на этой стадии.

Все реагенты или реагенты, получение которых подробно не описано ниже по тексту настоящего документа, были приобретены на коммерческой основе из общедоступных источников. Для всех остальных реагентов или реагентов, получение которых также не описано ниже и которые не были коммерчески доступны или были получены из источников, не являющихся общедоступными, дана ссылка на опубликованную литературу, в которой описана процедура их получения.

Исходные материалы и промежуточные продукты:**Пример 1А**

2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

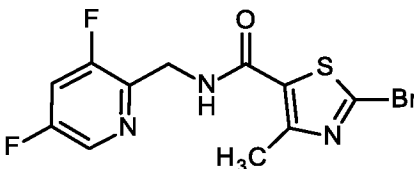
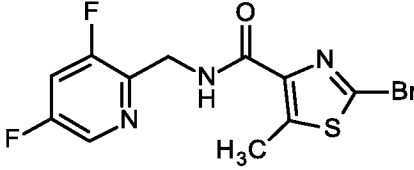
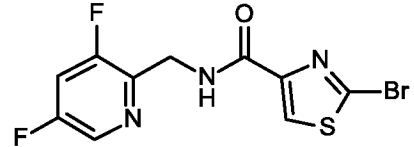


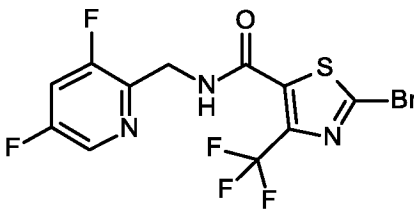
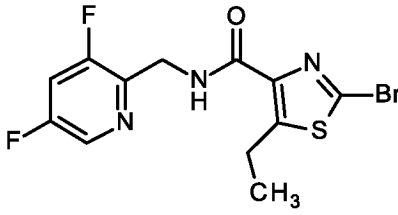
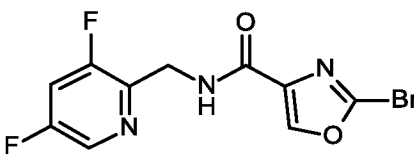
50.24 мл (288.41 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавили к раствору 20 г (96.14 ммоль) 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и 29.21 г (134.59 ммоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорида в 450 мл ацетонитрила, смесь охладили до 0°C с помощью ледяной бани, и 74.4 мл (124.98 ммоль) 50% концентрированный раствор ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем добавили каплями к реакционному раствору. После завершения добавления, реакционный раствор нагрели до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч. К раствору добавили около 250 мл воды. Полученную водную фазу затем экстрагировали 3х этилацетатом. Объединенные органические фазы впоследствии отфильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12,5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток измельчили в порошок с диэтиловым эфиром и затем высушили на воздухе. Получили 27,3 г (81,7 ммоль, 85% теор.) целевого продукта в виде светло-бежевого твердого вещества. Извлеченный маточный раствор выпаривали досуха при пониженном давлении, а полученный остаток дополнительно очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 г колонка; подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 9:1 → градиент 15 CV (CV = объемы колонки). колонки) → циклогексан/этилацетат 1:1). Получили еще 2,1 г (6,28 ммоль, 6,5% теор.) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

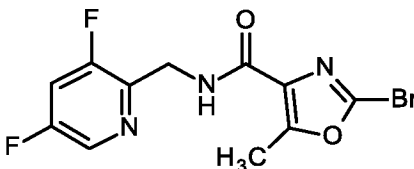
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 4.59 (d, 2H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.32 (br. t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.38 мин; m/z = 333/335 (M+H)⁺.

По аналогии с Примером 1А, следующие соединения Примеров 2А - 8А приготовили из исходного материала, указанного в каждом случае:

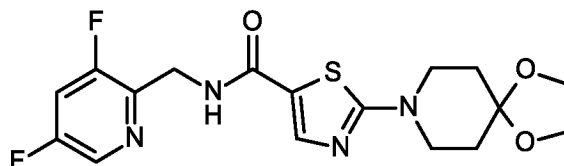
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
2A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2.48-2.56 (s, 3H, частично затемнен ДМСО), 4.56 (d, 2H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.55 мин; m/z = 349/347 (M+H)⁺.
3A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2.48-2.56 (s, 3H, частично затемнен ДМСО), 4.56 (d, 2H), 7.90-7.97 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.83 (br. t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.51 мин; m/z = 349/347 (M+H)⁺.
4A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 4.60 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.89 (br. t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.56 мин; m/z = 333/335 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
5A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.71$ мин; $m/z = 401/403$ $(M+H)^+$.
6A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-5-этил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	^1H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.20 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.73 (br. t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 2.06$ мин; $m/z = 361/363$ $(M+H)^+$.
7A	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	^1H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 4.57 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.81 (br. t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.37$ мин; $m/z = 317/319$ $(M+H)^+$.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
8А	2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 2.56 (s, 3H), 4.54 (d, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.85 (br. t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.64 мин; m/z = 331/333 (M+H)⁺.

Пример 9А

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



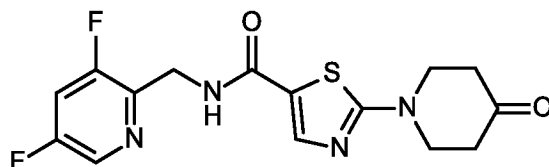
2 г (5.99 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид растворили в 30 мл ТГФ, и добавили 4.88 г (14.96 ммоль) карбоната цезия. 1.29 г (8.98 ммоль) 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана дозированно ввели в реакционный раствор, который в последствии перемешивали при температуре кипения в течение ночи. После охлаждения, реакционную смесь нанесли непосредственно на силикагель и очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera Biotage SNAP-Ultra 50 г колонка; подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 85:15 → градиент более 15 CV (CV = объемы колонки) → этилацетат). Полученные фракции, содержащие продукт, затем объединили, сконцентрировали на ротационном испарителе и высушили при пониженном давлении. Получили 1.40 г (3.53 ммоль, 99% теор.) целевого соединения в виде светло-бежевого твердого вещества.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1.71 (t, 4H), 3.56 (t, 4H), 3.92 (s, 4H), 4.53 (br. d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.74 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 2): $R_t = 0.73$ мин; $m/z = 397$ ($M+H$) $^+$.

Пример 10А

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



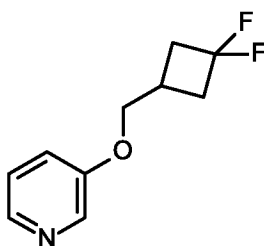
2.3 г (5.80 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид растворили в 15 мл ацетона, и добавили 15 мл полуконцентрированного водного раствора соляной кислоты. Реакционный раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем сконцентрировали на ротационном испарителе и затем поместили в воду. Затем водный раствор довели до pH 7 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Полученный осадок отфильтровали на нутче, повторно промыли водой и высушили при пониженном давлении. Получили 1.96 г (5.49 ммоль, 95% теор.) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 2.48-2.56 (t, 4H, частично затемнен ДМСО), 3.82 (t, 4H), 4.54 (br. d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.78 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.09$ мин; $m/z = 353$ ($M+H$) $^+$.

Пример 11А

3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]пиридин



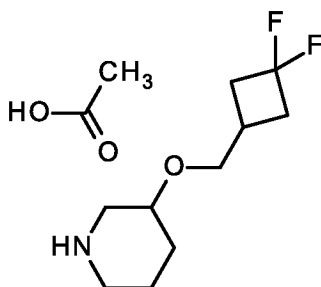
2 г (21.03 ммоль) пиридин-3-ол растворили в 40 мл ТГФ, и добавили 7.17 г (27.34 ммоль) трифенилфосфина. Прозрачный раствор затем охладили до 0°C. Дополнительные 30 мл ТГФ добавили к полученной суспензии. 5.53 г (27.34 ммоль) диизопропил азодикарбоксилат добавили к этой суспензии, и смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин. 3.34 г (27.34 ммоль) (дифторциклобутил)метанола, растворили в 10 мл ТГФ, затем добавили каплями и после завершения добавления ледяную баню удалили. Через приблизительно один час перемешивания при комнатной температуре образовался прозрачный желтый раствор, который перемешивали при этой температуре в течение ночи. Затем добавили воду, и реакционный раствор экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором хлорида натрия, разделили и отфильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток перемешивали с около 150 мл циклогексана. Выпавший в осадок трифенилфосфин оксид затем отфильтровали на нутче и повторно промыли циклогексаном. Полученные фильтраты объединили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Получили 3.69 г (18.52 ммоль, 88% теор.) целевого соединения в виде желтого масла. Полученное целевое соединение подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 2.42-2.55 (m, 2H, частично затемнен ДМСО), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H). 4.11 (d, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.12 мин; m/z = 200 ($M+H$) $^+$.

Пример 12А

3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]пиперидин ацетат (1:1) (рацемат)



2.5 г (12.55 ммоль) 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]пиридина растворили в 20 мл ледяной уксусной кислоты и гидрогенизовали с помощью H-Cube (ThalesNano H-Cube Pro™-1.7).

Условия реакции:

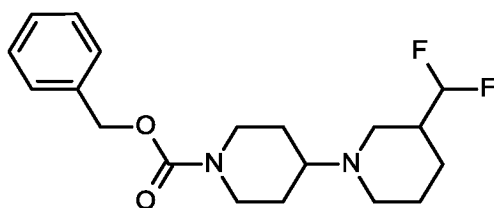
катализатор: Pd/C 10%; растворитель: ледяная уксусная кислота; давление картриджа: 80 бар водорода; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 80°C

После завершения реакции, реакцию смесь сконцентрировали досуха. Полученный остаток высушили при пониженном давлении при комнатной температуре в течение ночи. Получили 4.2 г целевого соединения в виде желтого масла. Целевое соединение подвергли дальнейшей реакции без дальнейшей очистки.

ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 3.87$ мин; $m/z = 205$ ($M-C_2H_4O_2$)⁺.

Пример 13А

Бензил 3-(диформетил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)

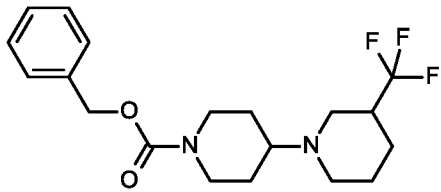


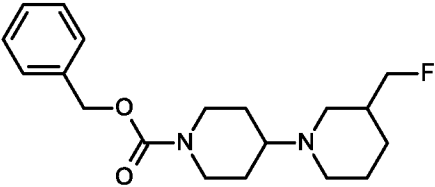
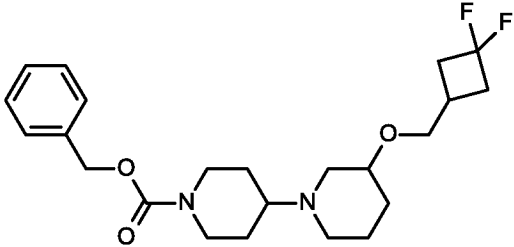
1 г (4.29 ммоль) бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата, 883 мг (5.14 ммоль) 3-(диформетил)пиперидин гидрохлорида (1:1) и 0.9 мл (5.14 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина в 15 мл дихлорметана (небольшое количество 4Å молекулярного сита дополнительно добавили к реакционному раствору) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавили 1.363 г (6.43 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия, и перемешивание реакционной смеси затем продолжили при комнатной температуре в течение ночи. Молекулярное сито затем отфильтровали и промыли дихлорметаном, и полученный фильтрат промыли дважды раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и

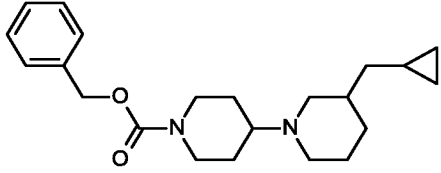
сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Получили 1.39 г (3.54 ммоль, чистота 89%, 83% теор.) целевого соединения в виде прозрачного бесцветного масла. Целевое соединение подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.04$ мин; $m/z = 353$ ($M+H$)⁺.

По аналогии с Примером 13А, следующие соединения **Примеров 14А - 17А** приготовили из исходного материала, указанного в каждом случае:

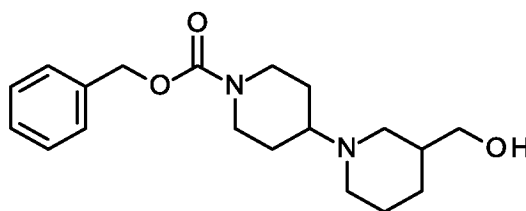
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
14А	Бензил 3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-(трифторметил)пиперидина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.15-1.24 (m, 1H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.69 (br. d, 3H), 1.84 (br. d, 1H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.68-2.88 (m, 3H), 2.92 (br. d, 1H), 4.16 (br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 5H). ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.62$ мин; $m/z = 371$ ($M+H$)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
15A	бензил 3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-(фторметил)пиперидин гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.96-1.04 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.60 (br. d, 2H), 1.68 (br. d, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.00 (t, 1H), 2.13 (t, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.64-2.88 (m, 4H), 4.02 (br. d, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.02 мин; m/z = 335(M+H)⁺.
16A	бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]пиперидин ацетата (1:1) (рацемат)	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.00-1.12 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 3H), 1.57-1.73 (m, 3H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.96 (t, 1H), 2.08 (t, 1H), 2.22-2.36 (m, 3H), 2.46 (t, 1H), 2.48-2.66 (m, 3H, частично затемнен ДМСО), 2.66-2.87 (m, 2H), 2.92 (br. d, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.03 (br. d, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H). ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.69 мин; m/z = 423 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
17А	бензил 3-(циклопропилметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат)  из бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата и 3-(циклопропилметил)пиперидина (рацемат)	ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.68$ мин; $m/z = 357$ $(M+H)^+$.

Пример 18А

rac-Бензил 3-(гидроксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

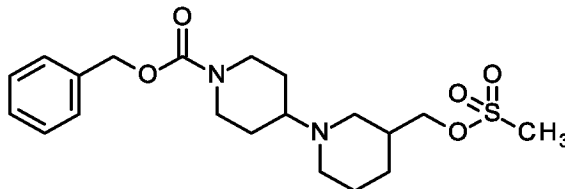


Уксусную кислоту (1.8 мл, 32 ммоль) добавили к раствору *rac*-бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5.00 г, 21.4 ммоль) и пиперидин-3-илметанола (4.94 г, 42.9 ммоль) в 50 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Триацетоксиборгидрид натрия (5.45 г, 25.7 ммоль) затем добавили к реакционной смеси, и перемешивание продолжали при комнатной температуре. Через 2 ч, добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровали на нутче, фильтрат сконцентрировали и остаток нанесли на Isolute®. Смесь затем очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 100 г; DCM/MeOH градиент: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 4.37 г (чистота 100%, 61% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.92$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 333 [M+H]^+$.

Пример 19А

rac-Бензил 3-[[метилсульфонил]окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

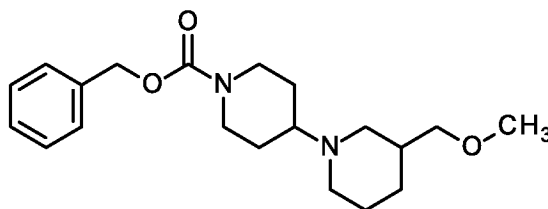


В атмосфере аргона, *rac*-бензил 3-(гидроксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (5.42 г, 16.3 ммоль) первоначально загрузили в 65 мл дихлорметана, добавили триэтиламин (3.0 мл, 21 ммоль), и смесь охладил до 0°C. При этой температуре, каплями добавили метансульфонил хлорид (1.5 мл, 20 ммоль). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 15 мин, после чего ледяную баню удалили и перемешивание продолжали при комнатной температуре. Через 15 мин, реакционную смесь разбавили дихлорметаном и последовательно промыли 1 N соляной кислоты, насыщ. раствором NaHCO_3 и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме и подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки. Получили 6.16 г (чистота 100%, 92% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 12): $R_t = 1.39$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 411 [M+H]^+$.

Пример 20А

rac-Бензил 3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



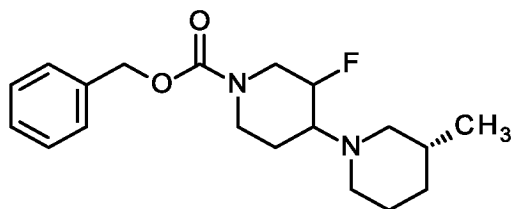
Раствор метоксида натрия (840 мкл, 25% в метаноле, 3.7 ммоль) добавили к раствору *rac*-бензил 3-[[метилсульфонил]окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (500 мг, 1.22 ммоль) в 10 мл ДМФ, и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворитель удалили на ротационном испарителе, и остаток

поглотили в этилацетате и последовательно промыли водой и насыщ. раствором NaCl. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток нанесли на Isolute®, и смесь очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 25 г; DCM/MeOH градиент: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 75 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 146 мг (чистота 100%, 35% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.59 мин; MS (ESIpos): m/z = 347 [M+H]⁺.

Пример 21А

диамикс-Бензил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

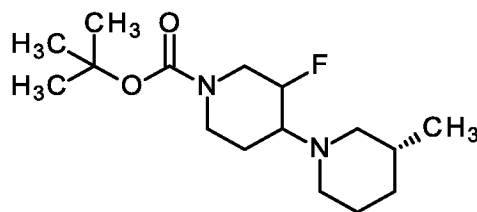


Уксусную кислоту (1.71 мл, 29.85 ммоль) добавили к раствору *rac*-бензил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 19.9 ммоль) и (3*R*)-3-метилпиперидина (5.4 г, 39.8 ммоль) в 200 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (5.06 г, 23.88 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и последовательно промыли насыщ. раствором NaHCO₃, водой и насыщ. раствором NaCl. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток нанесли на Isolute® и очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 100 г; DCM/MeOH градиент: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 5.13 г (чистота 55%, 42% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.05 мин; MS (ESIpos): m/z = 335 [M+H]⁺.

Пример 22А

диамикс-трет-бутил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

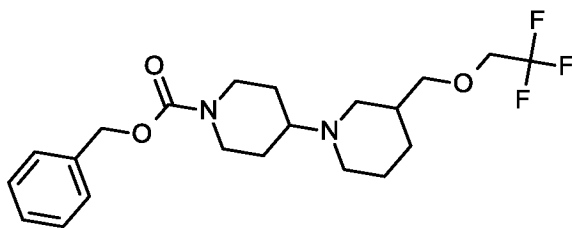


(3*R*)-3-Метилпиперидин гидрохлорид (6.24 г, 46.0 ммоль) первоначально загрузили в 250 мл 1,2-дихлорэтана. Добавили *N,N*-диизопропилэтиламин (8.0 мл, 46 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавили *rac*-трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (5.00 г, 23.0 ммоль) и уксусную кислоту (2.0 мл, 35 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (5.85 г, 27.6 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном и последовательно промыли насыщ. раствором NaHCO_3 , водой и насыщ. раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100 x 30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.-% / 20 об.-%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 5.30 г (чистота 100%, 77% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 301$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23А

rac-Бензил 3-[(2,2,2-трифторэтокс)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

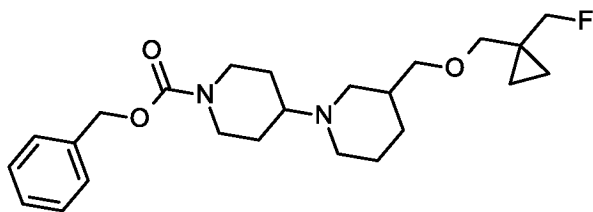


В атмосфере аргона, 2,2,2-трифторэтанол (66 мкл, 910 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ДМФ, и смесь охладили в ледяной бане до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-{[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 4 ч, добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 218 мг (чистота 81%, 70% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.33 мин; MS (ESIpos): m/z = 415 [M+H]⁺.

Пример 24А

rac-Бензил 3-([1-(фторметил)циклопропил]метокси)метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



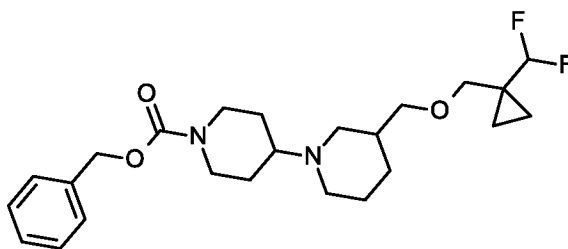
В атмосфере аргона, [1-(фторметил)циклопропил]метанол (95.1 мг, 913 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ДМФ, и смесь охладили с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-{[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-

бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 204 мг (чистота 40%, 32% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.36 мин; MS (ESIpos): m/z = 419 [M+H]⁺.

Пример 25А

rac-Бензил 3-({[1-(диформетил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

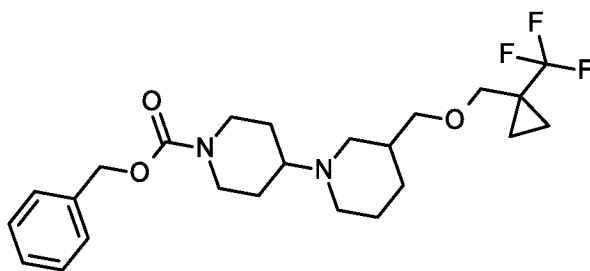


В атмосфере аргона, [1-(диформетил)циклопропил]метанол (112 мг, 913 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ДМФ, и смесь охладили в ледяной бане до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-({[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 4 ч, добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 197 мг (чистота 51%, 37% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.41 мин; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺.

Пример 26А

rac-Бензил 3-({[1-(триформетил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

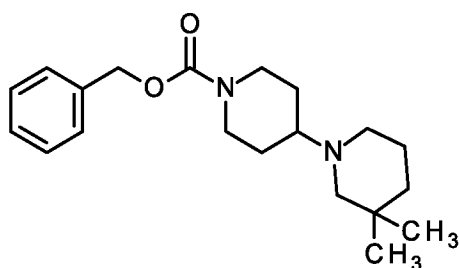


В атмосфере аргона, [1-(трифторметил)циклопропил]метанол (128 мг, 913 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ДМФ, и смесь охладили с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-[[[(метилсульфонил)окси]метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), и реакцию смесь перемешивали при 60°C. Через 4 ч, добавили воду, и реакцию смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 212 мг (чистота 58%, 44% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.48 мин; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]⁺.

Пример 27А

Бензил 3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



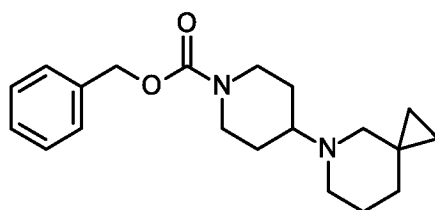
Уксусную кислоту (74 мкл, 1.3 ммоль) добавили к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (200 мг, чистота 58%, 857 мкмоль) и 3,3-диметилпиперидина (240 мкл, 1.7 ммоль) в 7 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Впоследствии, триацетоксиборгидрид натрия (218 мг, 1.03 ммоль) добавили в реакцию смесь, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровали, фильтрат сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 280 мг (чистота 81%, 80% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.18$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 331$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 28А

Бензил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

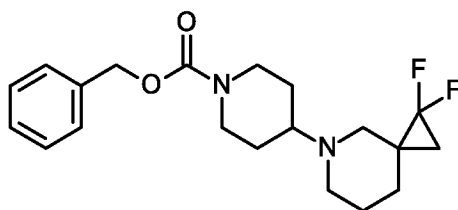


Уксусную кислоту (110 мкл, 1.9 ммоль) добавили к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1.29 ммоль) и 5-азаспиро[2.5]октан (286 мг, 2.57 ммоль) в 10 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Впоследствии, триацетоксиборгидрид натрия (327 мг, 1.54 ммоль) добавили в реакционную смесь, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровали, фильтрат сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 368 мг (чистота 40%, 35% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 329$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29А

rac-Бензил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

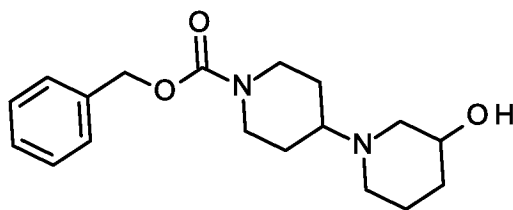


Уксусную кислоту (110 мкл, 1.9 ммоль) добавили к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1.29 ммоль) и *rac*-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорид (354 мг, 1.93 ммоль) в 10 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Впоследствии, триацетоксиборгидрид натрия (327 мг, 1.54 ммоль) добавили в реакционную смесь, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровали, фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 405 мг (чистота 61%, 53% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30А

rac-Бензил 3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



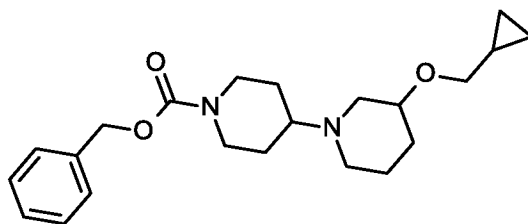
Триэтиламин (1.8 мл, 13 ммоль) и уксусную кислоту (740 мкл, 13 ммоль) добавили к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2.00 г, 8.57 ммоль) и пиперидин-3-ола (1.73 г, 17.1 ммоль) в 100 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Впоследствии, триацетоксиборгидрид натрия (2.18 г, 10.3 ммоль) добавили в реакционную смесь, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток нанесли на Isolute®, и смесь очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 50 г; DCM/MeOH градиент: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и

сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 1.87 г (чистота 100%, 68% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 319 [M+H]^+$.

Пример 31А

rac-Бензил 3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

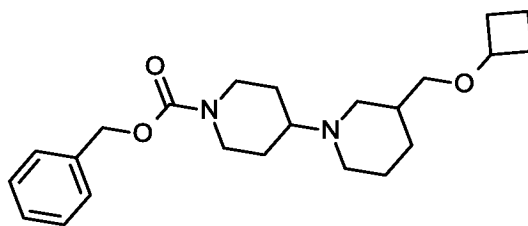


В атмосфере аргона, *rac*-бензил 3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 785 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ТГФ, и смесь охладили с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (47.1 мг, чистота 60%, 1.18 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили (бромметил)циклопропан (110 мкл, 1.2 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавили (бромметил)циклопропан (110 мкл, 1.2 ммоль) и гидрид натрия (47.1 мг, чистота 60%, 1.18 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение дополнительных 24 ч. Впоследствии, продукт был выделен методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, подвижная фаза А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5 % В; 3 мин 5 % В; 20 мин 50% В; 23 мин 100 % В; 26 мин 5 % В; скорость потока: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 68.0 мг (чистота 68%, 16% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.25$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 373 [M+H]^+$.

Пример 32А

rac-Бензил 3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

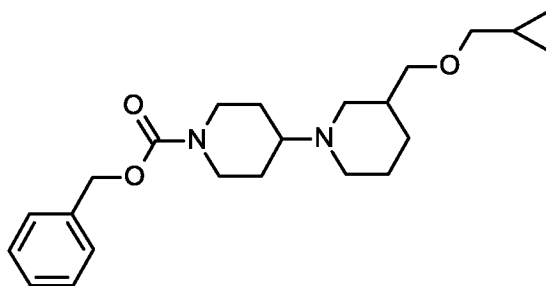


В атмосфере аргона, циклобутанол (72 мкл, 910 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ДМФ, и смесь охладил с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-{[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 290 мг (чистота 46%, 57% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.73 мин; MS (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Пример 33А

rac-Бензил 3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат



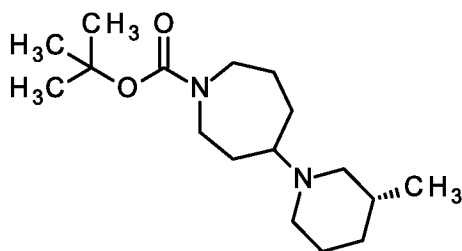
В атмосфере аргона, гидрид натрия (268 мг, чистота 60%, 6.70 ммоль) первоначально загрузили в 25 мл ДМФ, и смесь охладил с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили циклопропилметанол (540 мкл, 6.7 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-{[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (2.50 г, 6.09 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Добавили циклопропилметанол (540 мкл,

6.7 ммоль) и гидрид натрия (268 мг, чистота 60%, 6.70 ммоль), и смесь перемешивали при 55°C в течение дополнительных 24 ч. Затем добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100 x 30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% сильная муравьиная кислота в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/ 20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фаза В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 241 мг (чистота 78%, 8% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.27 мин; MS (ESIpos): m/z = 387 [M+H]⁺.

Пример 34А

трет-бутил 4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-карбоксилат

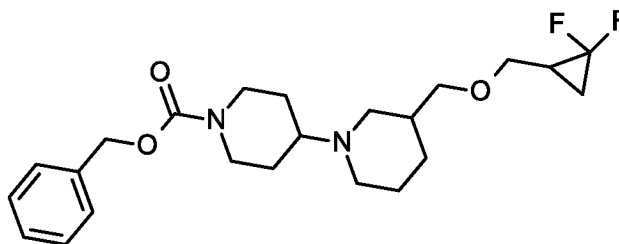


Уксусную кислоту (72 мкл, 1.3 ммоль) добавили к раствору трет-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилата (179 мг, 840 мкмоль) и (3*R*)-3-метилпиперидина (167 мг, 1.68 ммоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч, триацетоксиборгидрид натрия (214 мг, 1.01 ммоль) добавили в реакционную смесь, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, добавили насыщ. раствор NaHCO₃, и

реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровали на нутче, фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 215 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 35А

диамикс-Бензил 3-({[-2,2-дифторциклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

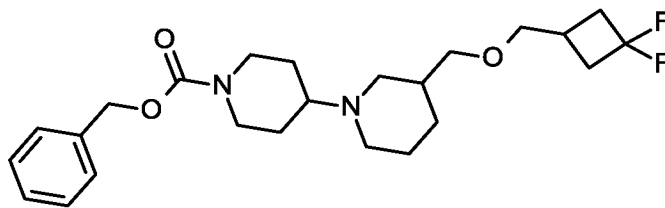


В атмосфере аргона, *rac*-(2,2-дифторциклопропил)метанол (98.7 мг, 913 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ДМФ, и смесь охладили с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-{{[метилсульфонил]окси}метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl , высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 343 мг (чистота 56%, 74% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 423$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 36А

rac-Бензил 3-{{[3,3-дифторциклобутил]метокси}метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

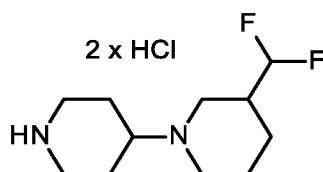


В атмосфере аргона, (3,3-дифторциклобутил)метанол (112 мг, 913 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ДМФ, и смесь охладили с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (36.5 мг, чистота 60%, 913 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили *rac*-бензил 3-{[(метилсульфонил)окси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (250 мг, 609 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 4 ч, добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 287 мг (чистота 33%, 36% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.44 мин; MS (ESIpos): m/z = 437 [M+H]⁺.

Пример 37A

3-(Диформетил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (рацемат)



1.35 г (3.83 ммоль) бензил 3-(диформетил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат) растворили в 100 мл этанола и гидрогенизовали с помощью H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7).

Условия реакции:

катализатор: Pd/C 10%; растворитель: этанол; давление картриджа: 1 бар водорода; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C

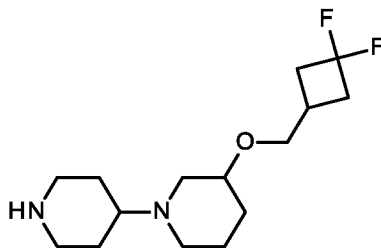
После полного преобразования, добавили 4 N HCl (в диоксане), и реакционную смесь сконцентрировали досуха. Полученный остаток высушили при пониженном

давлении при комнатной температуре в течение ночи. Получили 1,107 г (3.80 ммоль, 99% теор.) целевого соединения в виде белого твердого вещества. Целевое соединение подвергли дальнейшей реакции без дальнейшей очистки.

ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 4.87$ мин; $m/z = 218$ ($M-2HCl$)⁺.

Пример 38А

3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-1,4'-бипиперидин (рацемат)



2.7 г (6.39 ммоль) бензил 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (рацемат) растворили в 90 мл этанола и гидрогенизовали с помощью H-Cube (ThalesNano H-Cube ProTM-1.7).

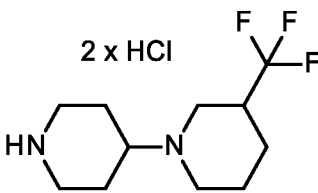
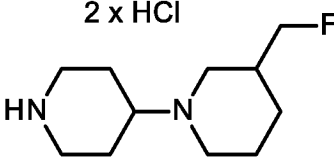
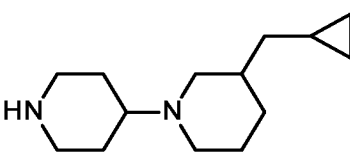
Условия реакции:

катализатор: Pd/C 10%; растворитель: этанол; давление картриджа: 50 бар водорода; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C

После завершения реакции, реакцию смесь сконцентрировали досуха. Полученный остаток высушили при пониженном давлении при комнатной температуре в течение ночи. Получили 1.27 г (4.40 ммоль, 69% теор.) целевого соединения в виде желтого масла. Целевое соединение подвергли дальнейшей реакции без дальнейшей очистки.

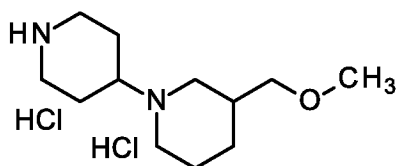
ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 6.42$ мин; $m/z = 288$ (M)⁺.

По аналогии с Примерами 37А и 38А, следующие соединения **Примеров 39А - 41А** приготовили из исходного материала, указанного в каждом случае:

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
39A	3-(трифторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (рацемат)  из бензил 3-(трифторметил)[1,4'- бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат)	ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 4.33$ мин; $m/z = 236$ ($M-2HCl$)⁺.
40A	3-(фторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (рацемат)  из бензил 3-(фторметил)[1,4'- бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат)	ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 5.07$ мин; $m/z = 200$ ($M-2HCl$)⁺.
41A	3-(циклопропилметил)-1,4'-бипиперидин (рацемат)  из бензил 3-(циклопропилметил)[1,4'- бипиперидин]-1'-карбоксилата (рацемат)	ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 5.81$ мин; $m/z = 222$ (M)⁺.

Пример 42A

rac-3-(Метоксиметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид

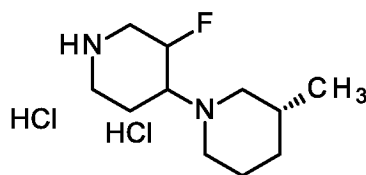


rac-Бензил 3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (145 мг, 419 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ТГФ, и добавили палладий (50.0 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (310 мкл, 2.0 М, 630 мкмоль) добавили к фильтрату, и осажденное твердое вещество отфильтровывали на нутче, промыли диэтиловым эфиром и высушили в глубоком вакууме. Получили 92.0 мг (чистота 76%, 59% теор.) целевого соединения.

ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 5.45$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 212$ $[M-HCl]^+$.

Пример 43А

диамикс-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



Метод синтеза 1:

диамикс-Бензил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (5.13 г, чистота 55%, 8.40 ммоль) первоначально загрузили в 250 мл ТГФ, и добавили палладий (382 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (6.3 мл, 2.0 М, 13 ммоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Остаток перемешали с дихлорметаном, и твердое вещество отфильтровали на нутче, промыли дихлорметаном и высушили в глубоком вакууме. Получили 2.31 г (100% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 200$ $[M-2HCl]^+$.

Метод синтеза 2:

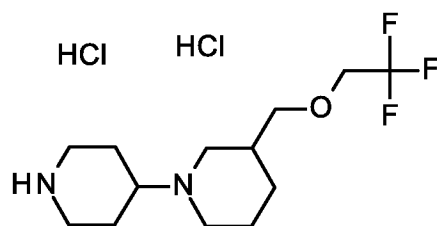
4 М Соляной кислоты в 1,4-диоксане (22 мл, 4.0 М, 88 ммоль) добавили к раствору *диамикс*-трет-бутил (3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-

карбоксилата (5.30 г, 17.6 ммоль) в 250 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали на нутче, промыли дихлорметаном и сушили в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение ночи. Получили 3.47 г (чистота 100%, 72% теор.) целевого соединения.

ГХ-МС (Способ 3): MS (ESIpos): $m/z = 200$ $[M-2HCl]^+$.

Пример 44А

rac-3-[(2,2,2-Трифторэтокс)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид

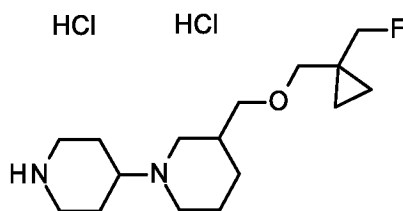


rac-Бензил 3-[(2,2,2-трифторэтокс)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (218 мг, чистота 81%, 526 мкмоль) первоначально загрузили в 12 мл ТГФ, и добавили палладий (63 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода. Через 3.5 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (390 мкл, 2.0 М, 790 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 164 мг (чистота 74%, 66% теор.) целевого соединения.

ГХ-МС (Способ 3): $R_t = 5.26$ мин; MS (полная мс): $m/z = 280$ $[M-2HCl]^+$.

Пример 45А

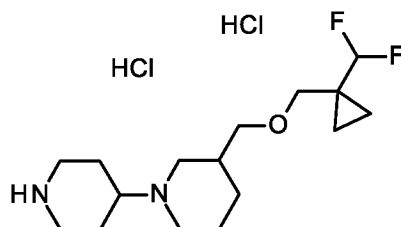
rac-3-([1-(Фторметил)циклопропил]метокси)метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-({[1-(фторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (204 мг, чистота 40%, 487 мкмоль) первоначально загрузили в 10 мл ТГФ, и добавили палладий (58 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода. Через 2 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (370 мкл, 2.0 М, 740 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 133 мг смеси, которую использовали в реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 46А

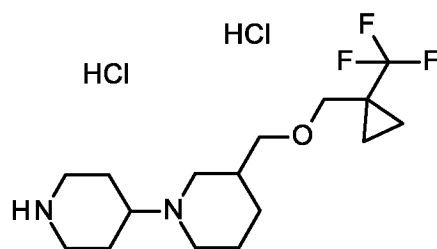
rac-3-({[1-(Дифторметил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-({[1-(дифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (197 мг, чистота 51%, 451 мкмоль) первоначально загрузили в 10 мл ТГФ, и добавили палладий (54 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода. Через 1.5 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (374 мкл, 2.0 М, 680 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 112 мг смеси, которую использовали в реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 47А

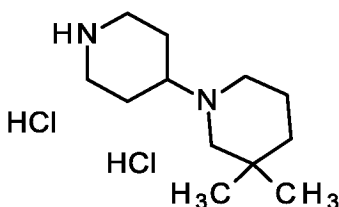
rac-3-({[1-(Трифторметил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-({[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (212 мг, чистота 58%, 466 мкмоль) первоначально загрузили в 10 мл ТГФ, и добавили палладий (56 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода. Через 1.5 ч катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (350 мкл, 2.0 М, 700 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 129 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 48А

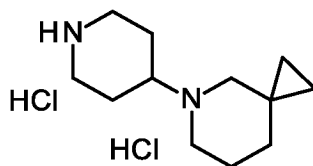
3,3-диметил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



Бензил 3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (260 мг, чистота 81%, 637 мкмоль) первоначально загрузили в 18 мл ТГФ, и добавили палладий (27 мг; 10% на активированном угле, 255 мкмоль) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (478 мкл, 2.0 М, 956 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Остаток перемешали с дихлорметаном, сконцентрировали и высушили в глубоком вакууме. Получили 180 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 49А

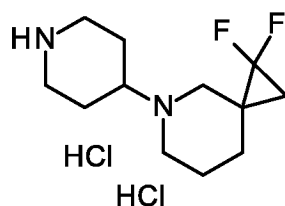
5-(Пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид



Бензил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (368 мг, чистота 40%, 1.12 ммоль) первоначально загрузили в 32 мл ТГФ, и добавили палладий (51 мг, 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (840 мкл, 2.0 М, 1.7 ммоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Остаток перемешали с дихлорметаном. Осажденное твердое вещество отфильтровывали на нутче, промыли дихлорметаном и высушили в глубоком вакууме. Получили 185 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 50А

rac-1,1-дифтор-5-(пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид

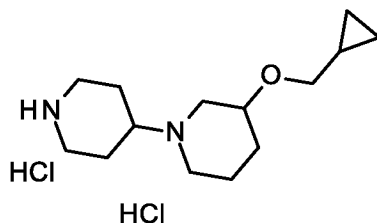


rac-Бензил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (405 мг, чистота 61%, 1.11 ммоль) первоначально загрузили в 32 мл ТГФ, и добавили палладий (51 мг, 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (840 мкл, 2.0 М, 1.7 ммоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Остаток перемешали с дихлорметаном, сконцентрировали на ротационном испарителе и высушили в

глубоком вакууме. Получили 280 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 51A

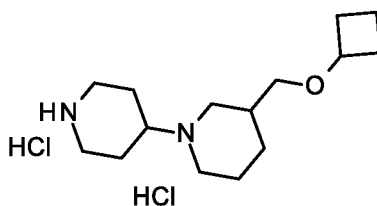
rac-3-(Циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (68.0 мг, чистота 68%, 124 мкмоль) первоначально загрузили в 5 мл ТГФ, и добавили палладий (22 мг, 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (93 мкл, 2.0 М, 186 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Остаток перемешали с дихлорметаном, сконцентрировали и высушили в глубоком вакууме. Получили 51 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 52A

rac-3-[(Циклобутилокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид

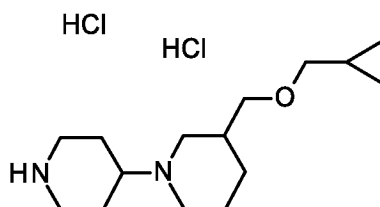


rac-Бензил 3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (290 мг, чистота 46%, 386 мкмоль) первоначально загрузили в 15 мл ТГФ, и добавили палладий (41 мг, 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в

диэтиловом эфире (259 мкл, 2.0 М, 518 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 225 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 53А

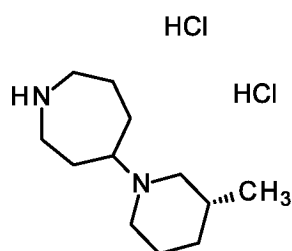
rac-3-[(Циклопропилметокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



rac-Бензил 3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (241 мг, чистота 78%, 486 мкмоль) первоначально загрузили в 20 мл ТГФ, и добавили палладий (58 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (360 мкл, 2.0 М, 730 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 155 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 54А

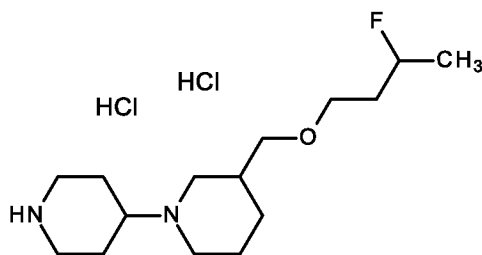
4-[(3*R*)-3-Метилпиперидин-1-ил]азепан дигидрохлорид



4 М Соляную кислоту в 1,4-диоксане (2.2 мл, 4.0 М, 8.6 ммоль) добавили к раствору трет-бутил 4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-карбоксилата (215 мг) в 5.4 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч, реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 237 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 55А

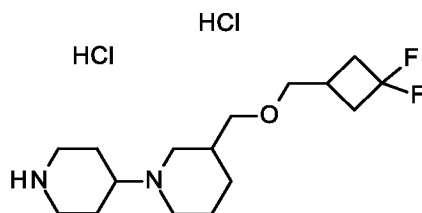
диамикс-3-[(3-фторбутокс)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



диамикс-Бензил 3-([2,2-дифторциклопропил]метокси)метил[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (343 мг, чистота 56%, 446 мкмоль) первоначально загрузили в 25 мл ТГФ, и добавили палладий (53 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (330 мкл, 2.0 М, 670 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 218 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 56А

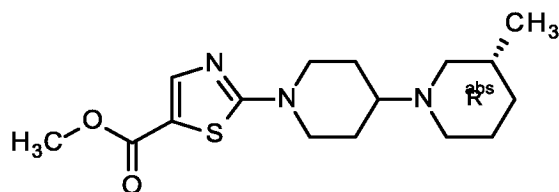
рас-3-{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



рас-Бензил 3-{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (287 мг, чистота 33%, 217 мкмоль) первоначально загрузили в 15 мл ТГФ, и добавили палладий (26 мг; 10% на активированном угле) в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (163 мкл, 2.0 М, 325 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Получили 286 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 57А

Метил 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат

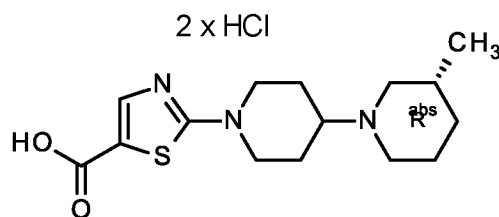


5 г (22.52 ммоль) метил 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоксилата, 4.926 г (22.52 ммоль) 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида и 9.4 мл (67.55 ммоль) триэтиламина в 30 мл 2-пропанола нагревали до дорчки кипения (температура масляной бани ~100°C) и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси, раствор концентрировали досуха с помощью ротационного испарителя. Получили 14.29 г (неочищенный продукт, чистота ~34%) целевого продукта и солей триэтиламина. Смесь подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.51$ мин; $m/z = 324$ ($M+H$)⁺.

Пример 58А

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорид



14.29 г смеси метил 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилата и солей триэтиламина растворили в воде, и добавили 221 мл раствора 1 *N* NaOH. Коричневое масло разделили, которое растворили путем добавления 50 мл ТГФ. Реакционную смесь затем нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение одного часа. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, раствор концентрировали досуха на ротационном испарителе, поглотили в воде и окислили концентрированной соляной кислотой. Раствор затем один раз концентрировали досуха. Получили

20.54 г бежевого твердого вещества, которое очистили посредством колоночной хроматографии.

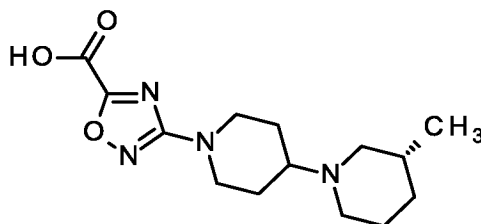
Условия: Разделение осуществляли с использованием порций 1 г. ОФ колонка Chromatorex C18, 10 мкм; 125x30мм, ацетонитрил/вода (+0.05% муравьиная кислота) 5/95 → градиент более 20 мин → ацетонитрил/вода (+0.05% муравьиная кислота) 95/5, скорость потока 75 мл/мин.

В заключение, фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении и высушили. Получили 4.75 г (12.42 ммоль, 83% теор.) целевого соединения в виде светло-бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.54$ мин; $m/z = 310$ ($M+H-2HCl$)⁺.

Пример 59А

3-[(3R)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновая кислота

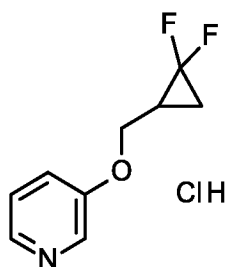


Этил 3-бром-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилат (100 мг, 452 мкмоль) и (3R)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (173 мг, 679 мкмоль) перемешивали в 2 мл раствора карбоната натрия (2.0 мл, 2.0 М, 4.0 ммоль) при 120°C. Через 30 мин, реакционную смесь подкислили с помощью 2 N соляной кислоты и очистили методом препаративной ВЭЖХ (колонка: Chromatorex C18 10 мкм, 250 x 30 мм, подвижная фаза А=вода, В=ацетонитрил; градиент: 0.0 мин 5% В; 3 мин 5% В; 20 мин 50% В; 23 мин 100% В; 26 мин 5% В; скорость потока: 50 мл/мин; 0.1% муравьиная кислота). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 25 мг (чистота 60%, 11% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.47$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 295$ [$M+H$]⁺.

Пример 60А

rac-3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин гидрохлорид

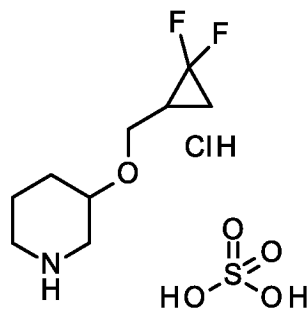


Трифенилфосфин (2.43 г, 9.25 ммоль) добавили к раствору пиридин-3-ола (677 мг, 7.12 ммоль) в 25 мл ТГФ и смесь охладили в ледяной бане до 0°C. При этой температуре, добавили диизопропил азодикарбоксилат (1.3 мл, 9.3 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Впоследствии, раствор *rac*-2,2-дифторциклопропанметанол (1.00 г, 9.25 ммоль) в 5 мл ТГФ добавили каплями к смеси. Ледяную баню затем удалили, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Маслянистый остаток перемешивали с 75 мл циклогексана в течение 30 мин. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали с выходом остатка. Остаток растворили в 50 мл МТВЕ, и добавили 5 мл соляной кислоты (4N в 1,4-диоксане). Осажденное твердое вещество отфильтровывали на нутче, промыли МТВЕ и высушили в глубоком вакууме. Получили 698 мг (чистота 93%, 41% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.40 мин; MS (ESIpos): m/z = 186 [M-HCl]⁺.

Пример 61А

диамикс-3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиперидин сульфат гидрохлорид

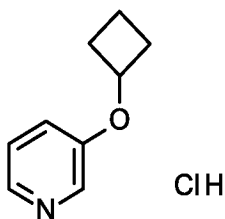


В атмосфере аргона, *rac*-3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиридин гидрохлорид (698 мг, чистота 93%, 2.93 ммоль) растворили в 35 мл этанола. Добавили серную кислоту (168 мкл, 3.15 ммоль) и оксид платины(IV) (179 мг, 0.79 ммоль), и смесь гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровали через целит и промыли этанолом. Фильтрат сконцентрировали путем испарения, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 761 мг (74% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): MS (ESIpos): $m/z = 192$ $[M-HCl-H_2SO_4]^+$.

Пример 62A

3-(Циклобутилокси)пиридин гидрохлорид

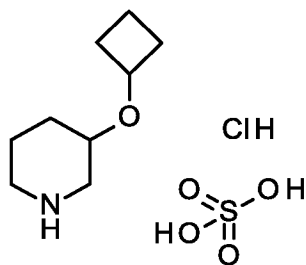


Трифенилфосфин (7.17 г, 27.3 ммоль) добавили к раствору пиридин-3-ола (2.00 г, 21.0 ммоль) в 70 мл ТГФ и смесь охладил в ледяной бане до 0°C. При этой температуре, добавили диизопропил азодикарбоксилат (3.9 мл, 27 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Впоследствии, раствор циклобутанола (2.1 мл, 27 ммоль) в 10 мл ТГФ добавили каплями к смеси. Ледяную баню затем удалили, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Маслянистый остаток перемешивали с 150 мл циклогексана в течение 30 мин. Твердое вещество отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали с выходом остатка. Остаток растворили в 100 мл МТВЕ, и добавили 5 мл соляной кислоты (4N в 1,4-диоксане). Осажденное твердое вещество отфильтровывали на нутче, промыли МТВЕ и высушили в глубоком вакууме. Получили 2.02 г (чистота 51%, 26% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 150$ $[M-HCl]^+$.

Пример 63А

rac-3-(Циклобутилокси)пиперидин сульфат гидрохлорид

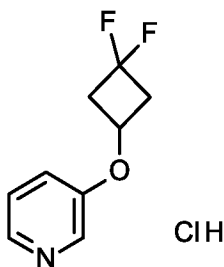


В атмосфере аргона, 3-(циклобутилокси)пиперидин гидрохлорид (2.0 г, чистота 51%, 5.51 ммоль) растворили в 95 мл этанола. Добавили серную кислоту (550 мкл, 10 ммоль) и оксид платины(IV) (612 мг, 2.6 ммоль), и смесь гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение ночи. Катализатор отфильтровали через целит и промыли этанолом. Фильтрат сконцентрировали путем испарения, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 2.52 г (157% теор.) целевого соединения.

LC/MS (Способ 4): MS (ESIpos): $m/z = 156$ $[M-HCl-H_2SO_4]^+$.

Пример 64А

3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]пиперидин гидрохлорид



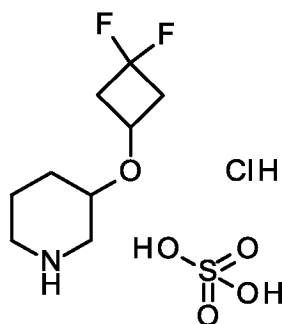
Трифенилфосфин (2.43 г, 9.25 ммоль) добавили к раствору пиперидин-3-ола (677 мг, 7.12 ммоль) в 25 мл ТГФ и смесь охладил в ледяной бане до 0°C. При этой температуре, добавили диизопропил азодикарбоксилат (1.3 мл, 9.3 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Впоследствии, раствор 3,3-дифторциклобутанол (1.00 г, 9.25 ммоль) в 5 мл ТГФ добавили каплями к смеси. Ледяную баню затем удалили, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч и затем экстрагировали между водой и этилацетатом. Органическую фазу промыли

насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и сконцентрировали. Маслянистый остаток перемешивали с 150 мл циклогексана в течение 30 мин. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и фильтрат сконцентрировали с выходом остатка. Остаток растворили в 100 мл МТВЕ, и добавили 5 мл соляной кислоты (4N в 1,4-диоксане). Осажденное твердое вещество отфильтровывали на нутче, промыли МТВЕ и высушили в глубоком вакууме. Получили 289 мг (чистота 94%, 17% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 1.01 мин; MS (ESIpos): m/z = 186 [M-HCl]⁺.

Пример 65А

rac-3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]пиперидин сульфат гидрохлорид

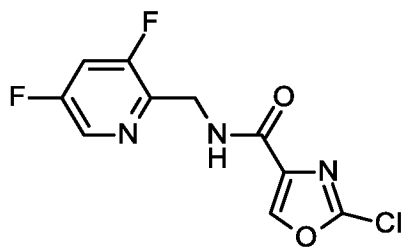


В атмосфере аргона, 3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]пиперидин гидрохлорид (298 мг, 1.34 ммоль) растворили в 12 мл этанола. Добавили серную кислоту (72 мкл, 1.3 ммоль) и оксид платины(IV) (76.3 мг, 336 мкмоль), и смесь гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Катализатор отфильтровали через целит и промыли этанолом. Фильтрат сконцентрировали путем испарения, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 297 мг (68% теор.) целевого соединения.

LC/MS (Способ 4): MS (ESIpos): m/z = 192 [M-HCl-H₂SO₄]⁺.

Пример 66А

2-хлор-N-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид

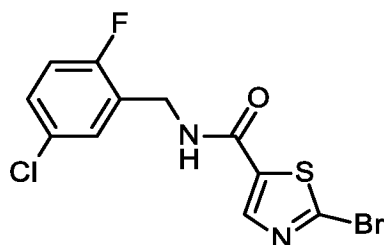


N,N-диизопропилэтиламин (680 мкл, 3.9 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (1.0 мл, 50% в этилацетате, 1.7 ммоль) добавили к раствору 2-бром-1,3-оксазол-4-карбоновой кислоты (250 мг, 1.30 ммоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорида (283 мг, 1.30 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали, и остаток поглотили в этилацетате и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток нанесли на Isolute®, и смесь очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 г; Cy/EA градиент: 8% EA - 66% EA; скорость потока 36 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 193 мг (46% теор., чистота 84%) целевого соединения, которое подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.32$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 274$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 67A

2-бром-*N*-(5-хлор-2-фторбензил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



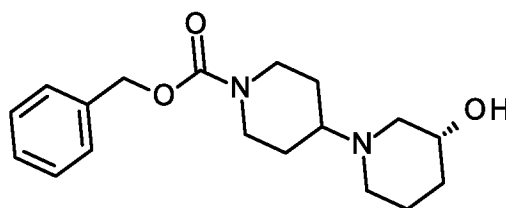
N,N-диизопропилэтиламин (630 мкл, 3.6 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (930 мкл, 50% в этилацетате, 1.6 ммоль) добавили к раствору 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (250 мг, 1.20 ммоль) и 1-(5-хлор-2-фторфенил)метанамина (192 мг, 1.20 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали, и остаток поглотили в этилацетате и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток нанесли на Isolute®, и смесь очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 г; Cy/EA градиент: 8% EA - 66% EA; скорость потока 36 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 106 мг (чистота 96%, 24% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 68A

Бензил (3*R*)-3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

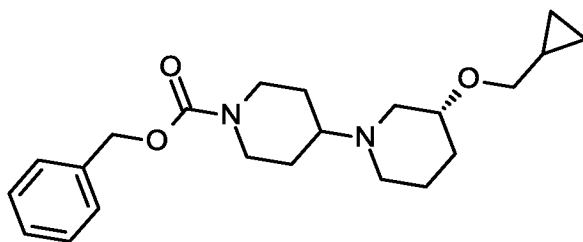


Триэтиламин (3.0 мл, 21 ммоль) и уксусную кислоту (740 мкл, 13 ммоль) добавили к раствору бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2.00 г, 8.57 ммоль) и (3*R*)-пиперидин-3-ол гидрохлорида (2.36 г, 17.1 ммоль) в 100 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Впоследствии, триацетоксиборгидрид натрия (2.18 г, 10.3 ммоль) добавили к смеси, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Добавили насыщенный раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток нанесли на Isolute®, и смесь очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 50 г; DCM/MeOH градиент: 2% MeOH - 20% MeOH; скорость потока 100 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 1.79 г (чистота 100%, 66% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 319$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 69А

Бензил (3*R*)-3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат

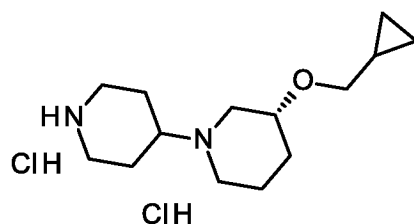


В атмосфере аргона, бензил (3*R*)-3-гидрокси[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (1.79 г, 5.62 ммоль) первоначально загрузили в 40 мл ТГФ, и смесь охладили с помощью ледяной бани до 0°C. При этой температуре, добавили гидрид натрия (337 мг, чистота 60%, 8.43 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, добавили (бромметил)циклопропан (820 мкл, 8.4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Добавили (бромметил)циклопропан (820 мкл, 8.4 ммоль) и гидрид натрия (337 мг, чистота 60%, 8.43 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение дополнительных 24 ч. Добавили воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли водой и насыщенным раствором NaCl и высушили над Na₂SO₄. Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Продукт очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5мкм 100x30 мм. подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% сильная муравьиная кислота в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фаза В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 100.0 мг (чистота 100%, 4.8% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.19 мин; MS (ESIpos): m/z = 373 [M+H]⁺.

Пример 70А

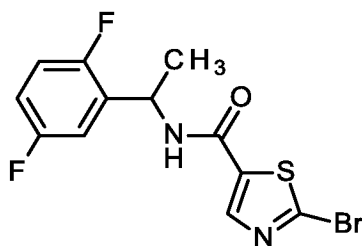
(3*R*)-3-(Циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид



Бензил (3*R*)-3-(циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат (100 мг, 268 мкмоль) первоначально загрузили в 7.5 мл ТГФ, и палладий (32.1 мг; 10% на активированном угле) добавили в атмосфере аргона. Смесь затем гидрогенизовали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали через кизельгур и промыли ТГФ. Соляную кислоту в диэтиловом эфире (200 мкл, 2.0 М, 400 мкмоль) добавили к фильтрату, и смесь концентрировали на ротационном испарителе. Остаток перемешали с дихлорметаном, сконцентрировали и высушили в глубоком вакууме. Получили 66 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 71А

rac-2-бром-*N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



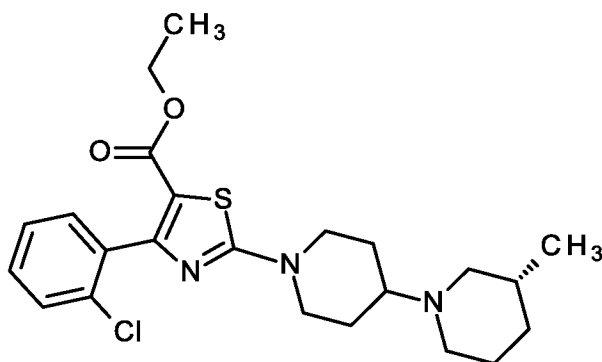
N,N-диизопропилэтиламин (630 мкл, 3.6 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (930 мкл, 50% в этилацетате, 1.6 ммоль) добавили к раствору 2-бром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (250 мг, 1.20 ммоль) и *rac*-1-(2,5-дифторфенил)этанамина (189 мг, 1.20 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали, и остаток поглотили в этилацетате и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 .

Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток нанесли на Isolute®, и смесь очистили посредством колоночной хроматографии (Biotage® Isolera One; колонка: Snap Ultra 10 г; Cy/EA градиент: 8% EA - 66% EA; скорость потока 36 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 148 мг (чистота 100%, 35% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.81$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 346 [M+H]^+$.

Пример 72А

Этил 4-(2-хлорфенил)-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат

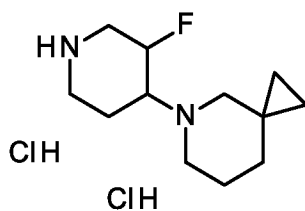


Этил 2-бром-4-(2-хлорфенил)-1,3-тиазол-5-карбоксилат (150 мг, 433 мкмоль) и (3R)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (166 мг, 649 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (870 мкл, 2.0 М, 1.7 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 199 мг (чистота 95%, 98% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.34$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 449 [M+H]^+$.

Пример 82А

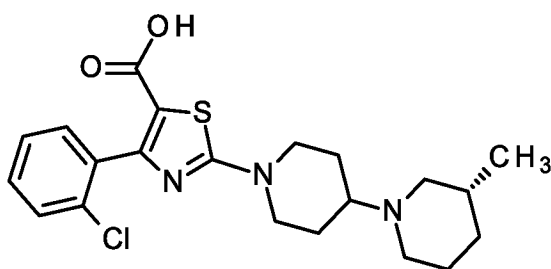
диамикс-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид



4 М соляной кислоты в 1,4-диоксане (720 мкл, 4.0 М, 2.9 ммоль) добавили к раствору *диамикс*-трет-бутил 4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат (179 мг, 573 мкмоль) в 8 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 162 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 73А

4-(2-хлорфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота

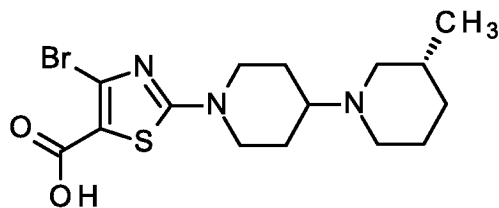


Этил 4-(2-хлорфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксилат (199 мг, 444 мкмоль) растворили в 10 мл ТГФ. Водный раствор гидроксида натрия (4 мл, 2.0 М, 8 ммоль) добавили к раствору, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. ТГФ удалили на ротационном испарителе, и остаток подкислили с помощью соляной кислотой. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушили в глубоком вакууме. Получили 160 мг (чистота 98%, 84% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

Пример 74А

4-бром-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота

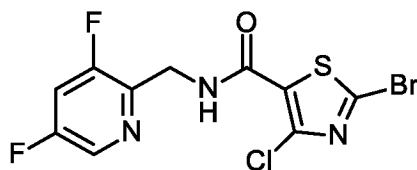


2,4-дибром-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 523 мкмоль) и (3R)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (133 мг, 523 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (1.0 мл, 2.0 М, 2.1 ммоль) в течение 1 ч. Впоследствии, реакционную смесь сконцентрировали досуха и перемешали с DCM/MeOH 5:1. Нерастворимые соли отфильтровывали на нутче. Фильтрат сконцентрировали путем испарения, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 240 мг (чистота 100%, 118% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.70$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 388 [M+H]^+$.

Пример 75A

2-бром-4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид

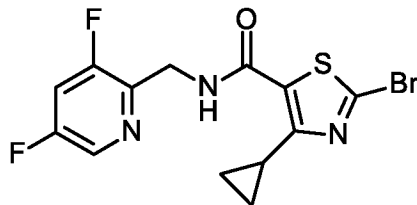


N,N-диизопропилэтиламин (720 мкл, 4.1 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (800 мкл, 50% в этилацетате, 1.3 ммоль) добавили к раствору 2-бром-4-хлор-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (250 мг, 1.03 ммоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (291 мг, 1.34 ммоль) в 14 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь сконцентрировали, и остаток поглотили в этилацетате и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 250 мг (чистота 95%, 62% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.79$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 367 [M+H]^+$.

Пример 76А

2-бром-4-циклопропил-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

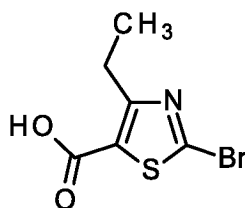


N,N-диизопропилэтиламин (560 мкл, 3.2 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (620 мкл, 50% в этилацетате, 1.0 ммоль) добавили к раствору 2-бром-4-циклопропил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 806 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (227 мг, 1.05 ммоль) в 11 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь сконцентрировали, и остаток поглотили в этилацетате и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 239 мг (чистота 78%, 62% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 373$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 77А

2-бром-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоновая кислота



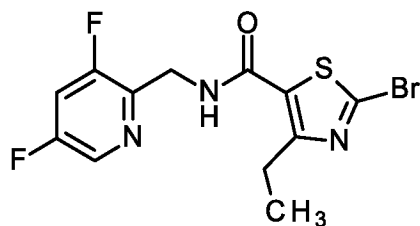
Метил 2-бром-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоксилат (150 мг, 600 мкмоль) растворили в 3 мл ТГФ. Водный раствор гидроксида натрия (3 мл, 2.0 М, 6 ммоль) добавили к раствору, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ТГФ удалили на ротационном испарителе, и остаток подкислили с помощью 2 *N* соляной кислоты. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и высушили в

глубоком вакууме. Получили 100 мг (чистота 98%, 69% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.30$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 235 [M+H]^+$.

Пример 78А

2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоксамид

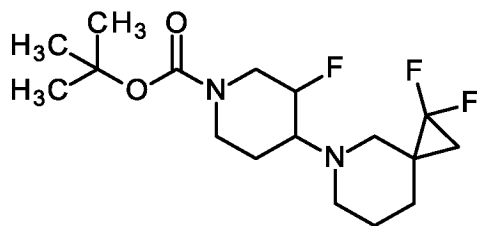


N,N-диизопропилэтиламин (300 мкл, 1.7 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (330 мкл, 50% в этилацетате, 550 мкмоль) добавили к раствору 2-бром-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 424 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (120 мг, 550 мкмоль) в 5.7 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь сконцентрировали, и остаток поглотили в этилацетате и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl . Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 150 мг (чистота 95%, 93% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.86$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 364 [M+H]^+$.

Пример 79А

диамикс-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



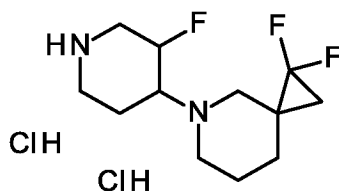
N,N-диизопропилэтиламин (570 мкл, 3.3 ммоль) добавили к раствору *rac*-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорид (600 мг, 3.27 ммоль) в 15 мл 1,2-

дихлорэтан, и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего к смеси добавили *rac*-трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (355 мг, 1.63 ммоль) и уксусную кислоту (140 мкл, 2.5 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч, триацетоксиборгидрид натрия (416 мг, 1.96 ммоль) добавили к смеси, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% сильная муравьиная кислота в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 70 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 0 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 70 мл до 55 мл и подвижная фаза В от 0 мл до 15 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 264 мг (чистота 100%, 46% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 349$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 80А

диамикс-1,1-дифтор-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид



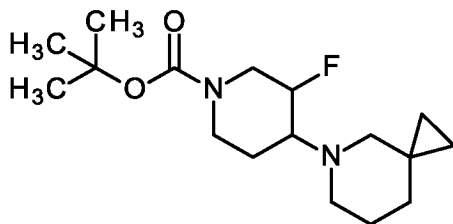
4 М соляной кислоты в 1,4-диоксане (950 мкл, 4.0 М, 3.8 ммоль) добавили к раствору *диамикс*-трет-бутил 4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-

фторпиперидин-1-карбоксилат (264 мг, 760 мкмоль) в 10 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 246 мг смеси, которую подвергали дальнейшей реакции без дальнейшей очистки и анализа.

Пример 81А

диамикс-трет-бутил
карбоксилат

4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-



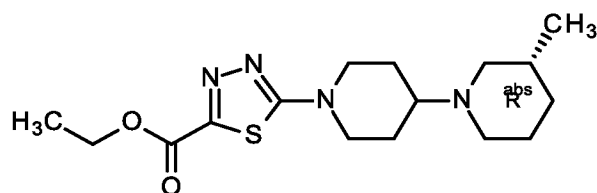
N,N-диизопропилэтиламин (410 мкл, 2.4 ммоль) добавили к раствору 5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорид (350 мг, 2.37 ммоль) в 10 мл 1,2-дихлорэтан, и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего к смеси добавили *rac*-трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (257 мг, 1.19 ммоль) и уксусную кислоту (100 мкл, 1.8 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч, триацетоксиборгидрид натрия (416 мг, 1.96 ммоль) добавили к смеси, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100x30 мм. подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% сильная муравьиная кислота в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 70 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 0 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 70 мл до 55 мл и подвижная фаза В от 0 мл до 15 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость

потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 179 мг (чистота 100%, 48% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.53$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 313$ $[M+H]^+$.

Пример 82А

Этил 5-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилат



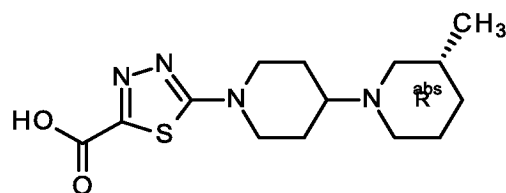
3.67 мл (21.09 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавили к 1 г (4.22 ммоль) этил 5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата и 1.077 г (4.22 ммоль) 1-(3,5-дифторпирдин-2-ил)метанамин дигидрохлорида в 25 мл ацетонитрила, и смесь нагрели до 80°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси, раствор разбавили этилацетатом и промыли водой. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Получили 1.29 г (3.81 ммоль, 90% теор.) целевого соединения в виде красного твердого вещества.

^1H нмР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.30 (t, 3H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 5H), 1.72-1.85 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.48-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.24 (td, 2H), 3.98 (br. d, 2H), 4.34 (q, 2H).

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.82$ мин; $m/z = 339$ $(M+H)^+$.

Пример 83А

5-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновая кислота



1.52 г (4.49 ммоль) этил 5-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата растворили в 8 мл ТГФ, добавили 538 мг (22.45 ммоль) гидроксида лития, и затем к реакционному раствору добавили 5 мл воды. Реакционный раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. После полного преобразования, реакционный раствор довели до pH 7 с помощью 1 N HCl и концентрировали досуха на ротационном испарителе. Получили 2.95 г янтарного масла, очищенного посредством колоночной хроматографии.

Условия: Разделение осуществляли с использованием порций около 1 г. ОФ колонка Chromatorex C18, 10 мкм; 125x30мм, ацетонитрил/вода 10/90 → градиент более 38 мин → ацетонитрил/вода 90/10, скорость потока 75 мл/мин.

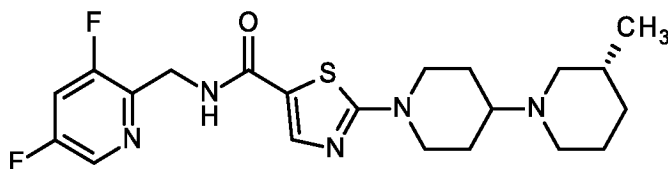
В заключение, фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении и высушили. Получили 487 мг (1.57 ммоль, 35% теор.) целевого соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.39$ мин; $m/z = 311$ ($M+H$)⁺.

Действующие примеры:

Пример 1

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



13 г (38.91 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 8.51 г (38.91 ммоль) (3*R*)-3-метил-1,4'-бипиперидин гидрохлорида (1:1) (Регистрационный Номер CAS 1799475-27-6) и 20.62 г (194.53 ммоль)

карбоната натрия в 200 мл воды нагревали до 120°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси, раствор экстрагировали этилацетатом. Разделенную органическую фазу впоследствии отфильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха на ротационном испарителе. Полученный остаток поглотили в ацетонитриле, нагрели до 80°C и, перемешивая, медленно охладили до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество отфильтровывали на нутче и промыли ацетонитрил. Остаток затем еще раз поглотили в ацетонитриле и снова перекристаллизовали. Получили 10.75 г (24.68 ммоль, 63% теор.) целевого соединения в виде светло-бежевого твердого вещества. Два маточных раствора объединили и сконцентрировали досуха на ротационном испарителе. Полученный остаток дополнительно очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera Biotage SNAP-Ultra 100 г колонка, подвижная фаза: дихлорметан → градиент более 20 CV (CV = объемы колонки) → дихлорметан/метанол 9:1). Полученные фракции, содержащие продукт, затем объединили, сконцентрировали на ротационном испарителе и перекристаллизовали из ацетонитрила. Получили дополнительно 3.28 г (7.48 ммоль, 19% теор.) целевого соединения в виде светло-бежевого твердого вещества.

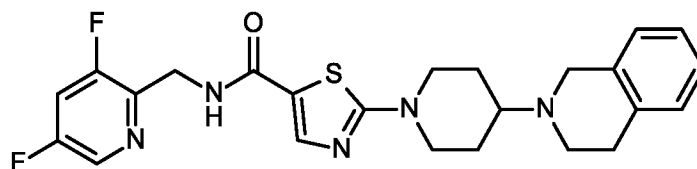
¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.50 мин; m/z = 436 (M+H)⁺.

[α]_D²⁰ = -8.06° (c = 0.430, метанол).

Пример 2

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



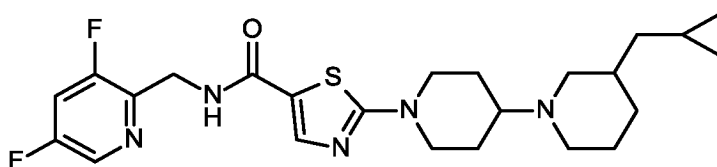
60 мг (0.18 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, 51 мг (0.18 ммоль) 2-(пиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин дигидрохлорида и 95 мг (0.9 ммоль) карбоната натрия в 1 мл воды в закрытом сосуде нагревали до 160°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси, добавили воду, и раствор экстрагировали дихлорметаном. Разделенную органическую фазу впоследствии отфильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха на ротационном испарителе. Полученный остаток дополнительно очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 г колонка, подвижная фаза: этилацетат → градиент более 5 CV (CV = объемы колонки) → этилацетат/метанол 95:5). Полученные фракции, содержащие продукт, затем объединили и концентрировали досуха на ротационном испарителе. Получили 62.7 мг (0.13 ммоль, 74% теор.) целевого соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.01-7.12 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.76 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.97 мин; m/z = 470 (M+H)⁺.

Пример 3

2-[3-(Циклопропилметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)



32 мг (0.10 ммоль) 2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 22 мг (0.10 ммоль) 3-(циклопропилметил)-1,4'-бипиперидина (рацемат) и 31 мг (0.29 ммоль) карбоната натрия в 1 мл воды в закрытом сосуде нагревали до 120°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси раствор экстрагировали дихлорметаном. Разделенную органическую фазу впоследствии отфильтровали через гидрофобный фильтр (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха на ротационном испарителе. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 7: Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

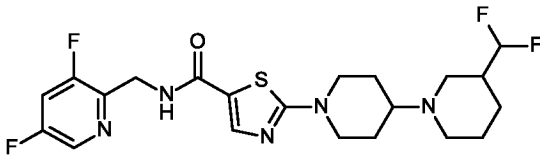
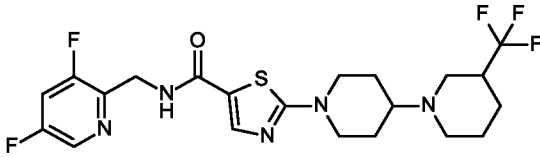
Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

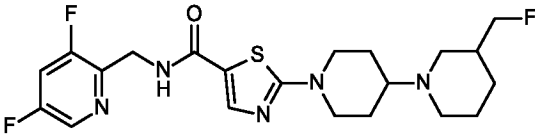
Получили 40.8 мг (0.09 ммоль, 88% теор.) целевого соединения в виде белого лиофилизата.

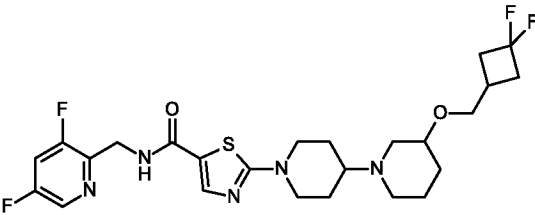
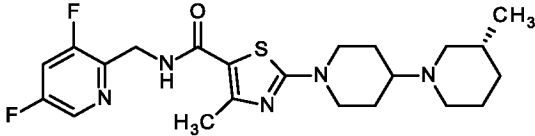
¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): -0.07-0.03 (m, 2H), 0.34-0.43 (m, 2H), 0.60-0.73 (m, 1H), 0.80-0.94 (m, 1H), 0.99-1.14 (m, 2H), 1.32-1.65 (m, 5H), 1.68-1.91 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.44-2.59 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.73 (br. d, 1H), 2.83 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

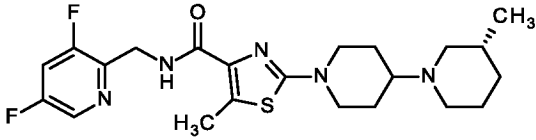
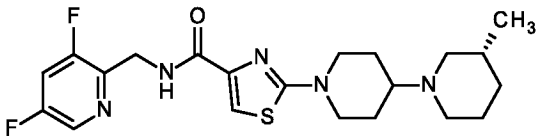
ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.13 мин; m/z = 476 (M+H)⁺.

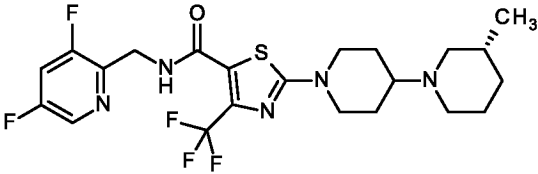
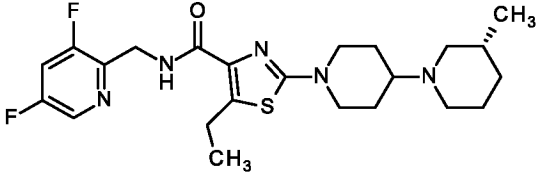
По аналогии с Примерами 1 - 3, следующие соединения **Примеров 4 - 14** приготовили из исходного материала, указанного в каждом случае:

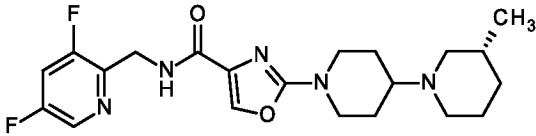
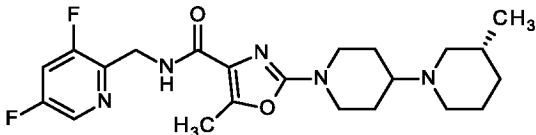
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
4	2-[3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 3-(дифторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида (рацемат)	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.11-1.21 (m, 1H), 1.37-1.53 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.72 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.51 мин; m/z = 472 (M+H)⁺.
5	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 3-(трифторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида (рацемат)	¹H-ЯМР (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.15-1.27 (m, 1H), 1.38-1.56 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.63 мин; m/z = 490 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
6	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-(фторметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида (рацемат)	¹H-ЯМР (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.95-1.07 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.73-1.91 (m, 3H), 2.02 (t, 1H), 2.15 (t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.21-4.29 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.48 мин; m/z = 454 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
7	2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-биперидин]-1'-ил}-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)  из 2-бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-1,4'-биперидина (рацемат)	¹H-ЯМР (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.02-1.12 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.98 (br. t, 1H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.24-2.35 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, частично затемнен ДМСО), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.95 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.11 мин; m/z = 542 (M+H)⁺.
8	N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-биперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.02 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.46 (d, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.98 мин; m/z = 450 (M+H)⁺.

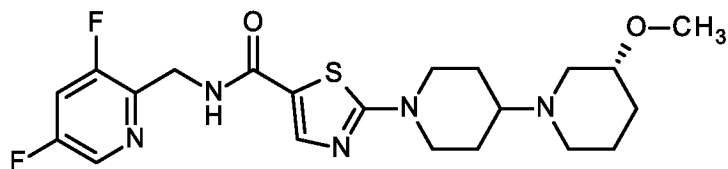
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
9	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.73-0.92 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.68 (m, 6H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.97-2.14 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.03 (br. t, 2H), 3.90 (br. d, 2H), 4.50 (br. d, 2H), 7.86-7.95 (m, 1H), 8.02 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.92 мин; m/z = 450 (M+H)⁺.
10	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.46-1.55 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.02 (td, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.58 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.48 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.56 мин; m/z = 436 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
11	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.75 (t, 1H), 1.80 (br. d, 2H), 2.05 (td, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.09 (td, 2H), 3.88 (br. d, 2H), 4.52 (br. d, 2H), 7.89-7.97 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.90 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.24 мин; m/z = 504 (M+H)⁺
12	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-этил-1,3-тиазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.13 (t, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.42-2.52 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.75 (br. t, 2H), 2.96 (td, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.91 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.46 (d, 1H). ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.68 мин; m/z = 464 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
13	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.40-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.97 (br. t, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.89-7.95 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.47 (d, 1H). ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.52 мин; m/z = 420 (M+H)⁺.
14	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид  из 2-бром-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1,3-оксазол-4-карбоксамида и (3<i>R</i>)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.76 (br. d, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.36-2.58 (m, 4H, частично затемнен ДМСО, включая при 2.50 (br. s, 3H)), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.92 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.54 (br. d, 2H), 7.91 (br. t, 1H), 8.09 (br. t, 1H), 8.47 (br. s, 1H). ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.57 мин; m/z = 434 (M+H)⁺.

Пример 15

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



100 мг (0.28 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид растворили в 5 мл дихлорметана, и добавили 65 мг (0.57 ммоль) (3*R*)-3-метоксипиперидина и 24 мкл (0.43 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Дозированно ввели 72 мг (0.34 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия, и продолжили перемешивание реакционного раствора при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, реакционную смесь разбавили дихлорметаном и промыли раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 8:

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фаза В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

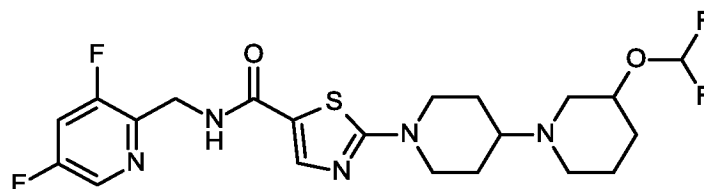
Получили 62 мг (0.14 ммоль, 48% теор.) целевого соединения в виде белого лиофилизата.

^1H -ЯМР (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 1.00-1.11 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.77 (br. d, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.98 (t, 1H), 2.11 (t, 1H), 2.47-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.64 (br. d, 1H), 2.94 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.83$ мин; $m/z = 452$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 16

2-[3-(Дифторметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)



100 мг (0.28 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида растворили в 5 мл дихлорметана, и 86 мг (0.57 ммоль) 3-(дифторметокси)пиперидина (рацемат) и добавили 24 мкл (0.43 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Дозированно ввели 72 мг (0.34 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия, и продолжили перемешивание реакционного раствора при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, реакционную смесь разбавили дихлорметаном и промыли раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 9:

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

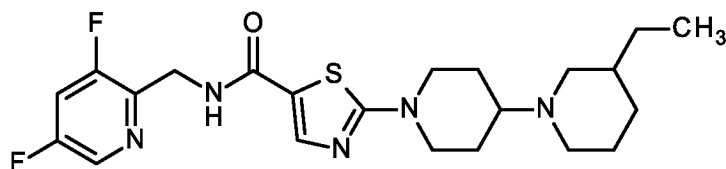
Получили 60 мг (0.12 ммоль, 44% теор.) целевого соединения в виде белого лиофилизата.

^1H -ЯМР (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 1.27-1.36 (m, 1H), 1.36-1.53 (m, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.90 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 6.57-6.88 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.91$ мин; $m/z = 488$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 17

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (рацемат)



100 мг (0.28 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамиды растворили в 5 мл дихлорметана, и добавили 64 мг (0.57 ммоль) 3-этилпиперидина (рацемат) и 24 мкл (0.43 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Дозированно ввели 72 мг (0.34 ммоль) ацетоксиборгидрида натрия, и продолжили перемешивание реакционного раствора при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, реакционную смесь разбавили дихлорметаном и промыли раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 7:

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100х30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

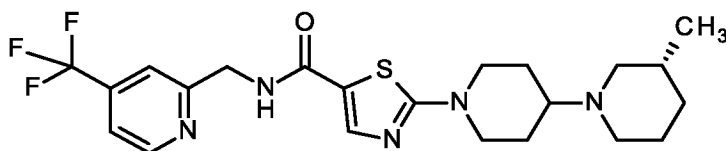
Получили 46 мг (0.10 ммоль, 36% теор.) целевого соединения в виде белого лиофилизата.

^1H -ЯМР (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.85 (t, 3H)), 1.09-1.25 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 1H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 3H), 2.08 (br. t 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (br. t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.99$ мин; $m/z = 450$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 18

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-{[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.46 мл (2.62 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавили к 200 мг (0.52 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 122 мг (0.58 ммоль) 1-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамин гидрохлорид (1:1) в 20 мл ацетонитрила, и 0.34 мл (0.58 ммоль) 50% концентрированный раствор ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем добавили каплями к

реакционному раствору при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 7:

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

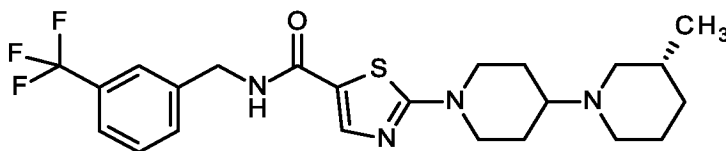
Получили 55 мг (0.12 ммоль, 23% теор.) целевого соединения в виде белого лиофилизата.

¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.74-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.68 (m, 6H), 1.70-1.84 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.89 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.05 мин; m/z = 469 (M+H)⁺.

Пример 19

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[3-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



100 мг (0.26 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида растворили в 10 мл дихлорметана, добавили 56 мг (0.42 ммоль) 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Впоследствии, 60 мкл пиридина и затем 46 мг (0.26 ммоль) 1-[3-(трифторметил)фенил]метанамина ввели порциями в реакционный раствор, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После добавления воды, полученный осадок отфильтровали на нутче. Полученный двухфазный фильтрат разделили и полученную органическую фазу отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 11:

Прибор: Abimed Gilson 305; колонка: Reprosil C18 10 мкм, 250 мм x 30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза 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; скорость потока: 50 мл/мин; комнатная температура; UV детектирование: 210 нм.

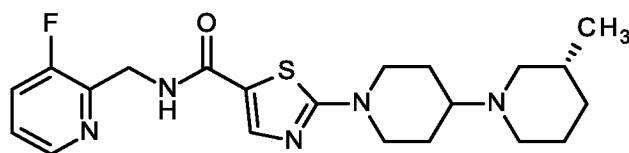
Получили 45 мг (0.10 ммоль, 37% теор.) целевого соединения.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.78-0.91 (m, 4H, включая при 0.83 (d, 3H)), 1.37-1.69 (m, 6H), 1.73-1.94 (m, 3H), 2.05-2.23 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.84 (s, 1H), 8.84 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.31 мин; m/z = 467 (M+H)⁺.

Пример 20

N-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.18 мл (1.05 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавили к 100 мг (0.26 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 47 мг (0.29 ммоль) 1-(3-фторпиридин-2-ил)метанамин гидрохлорида (1:1) в 10 мл ацетонитрила, и 0.17 мл (0.29 ммоль) 50% концентрированного раствора ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем ввели порциями в реакционный раствор при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 9:

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

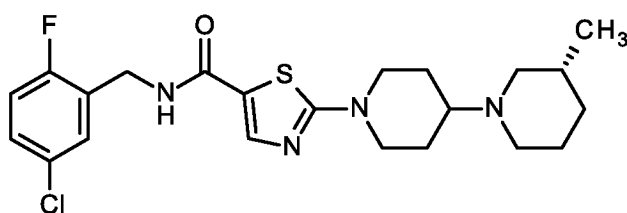
Получили 5.4 мг (0.01 ммоль, 5% теор.) целевого соединения в виде белого лиофилизата.

^1H -ЯМР (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ/ppm): 0.75-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.56 (dd, 2H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.38 (dt, 1H), 8.69 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.48$ мин; $m/z = 418$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21

N-(5-хлор-2-фторбензил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.18 мл (1.05 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавили к 100 мг (0.26 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 46 мг (0.29 ммоль) 1-(5-хлор-2-фторфенил)метанамина в 10 мл ацетонитрила, и 0.17 мл (0.29 ммоль) 50% концентрированного раствора ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем ввели порциями в реакционный раствор при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 7:

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая

скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

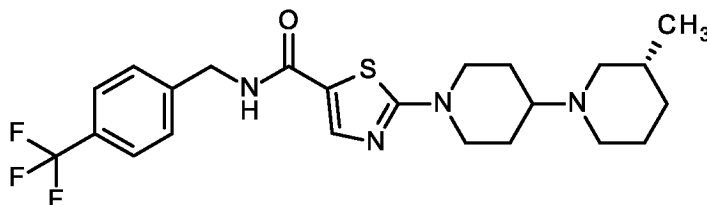
Получили 45 мг смеси, которую дополнительно очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Isolera Biotage SNAP-Ultra 10 г колонка; подвижная фаза: циклогексан/этилацетат 8:2 → градиент более 15 CV (CV = объемы колонки) → циклогексан/этилацетат 2:8). Получили 16 мг (0.04 ммоль, 14% теор.) целевого соединения в виде бежевого твердого вещества.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.41 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.76 (t, 1H).

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.68 мин; m/z = 451/453 ($M+H$) $^+$.

Пример 22

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[4-(трифторметил)бензил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



0.22 мл (1.23 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина добавили к 200 мг (0.31 ммоль, чистота 59%) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 59 мг (0.34 ммоль) 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина в 10 мл ацетонитрила, и 0.2 мл (0.34 ммоль) 50% концентрированный раствор ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан 2,4,6-триоксид) в этилацетате затем ввели порциями в

реакционный раствор при комнатной температуре. После завершения добавления, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу в заключение разделили, и полученный органический раствор затем отфильтровали через гидрофобные фильтры (гофрированный фильтр MN 616 WA 1/4, D = 12.5 см), высушили и сконцентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью следующего метода.

Метод 10:

Прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5мкм 100x30 мм

Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин, комнатная температура, длина волны 200-400 нм, Впрыск в Колонну (полный впрыск)

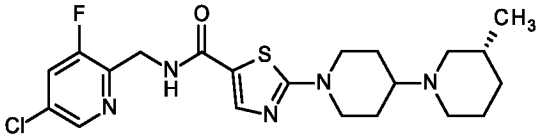
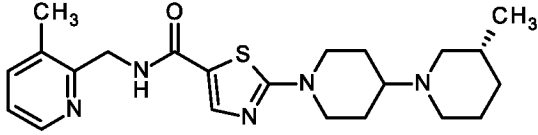
Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения.

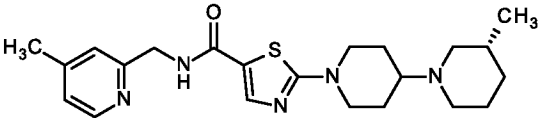
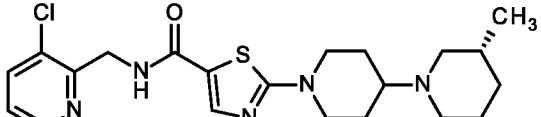
Получили 25 мг (0.05 ммоль, 17% теор.) целевого соединения в виде белого лиофилизата.

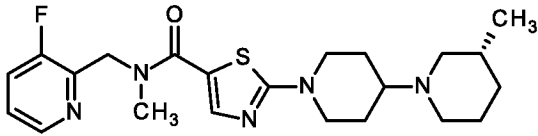
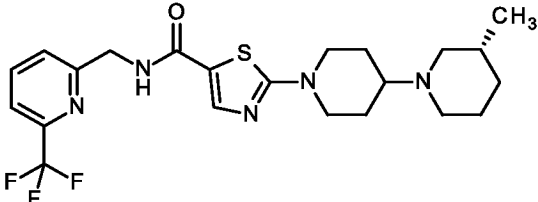
^1H -ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 0.74-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.47 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.83 (t, 1H).

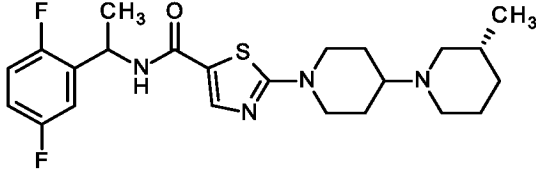
ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.27 мин; m/z = 467 ($M+H$) $^+$.

По аналогии с Примерами 18 - 22, следующие соединения **Примеров 23 - 37** приготовили из исходного материала, указанного в каждом случае:

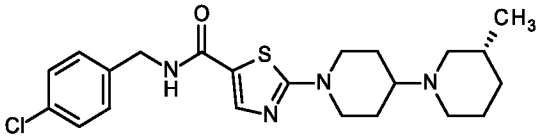
Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
23	<i>N</i>-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.74-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.73 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.04 мин; m/z = 452/454 (M+H)⁺.
24	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-метилпиридин-2-ил)метанамина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.00-2.11 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.54 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.66 мин; m/z = 414 (M+H)⁺.

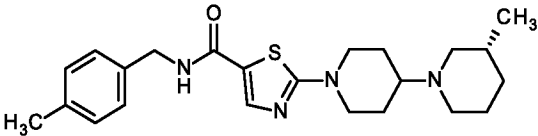
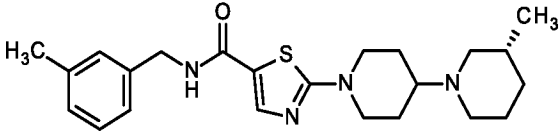
Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
25	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(4-метилпиридин-2-ил)метанамина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.46-2.53 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.78 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.63 мин; m/z = 414 (M+H)⁺.
26	<i>N</i>-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-хлорпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.60 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.64 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.93 мин; m/z = 434/436 (M+H)⁺.

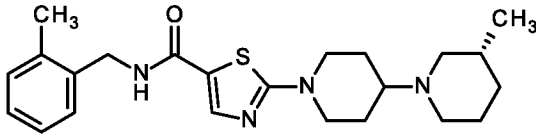
Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
27	<i>N</i>-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и (3-фторпиридин-2-ил)-<i>N</i>-метилметанамина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.74-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.67 (m, 6H), 1.70-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H), 8.37-8.45 (m, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.91 мин; m/z = 432 (M+H)⁺.
28	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.95 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.09 мин; m/z = 468 (M+H)⁺.

Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
29	<i>N</i>-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(5-хлорпиридин-2-ил)метанамина	ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.91$ мин; $m/z = 434/436$ ($M+H$)⁺.
30	<i>N</i>-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (смесь диастереомеров)  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2,5-дифторфенил)этанамина (рацемат)	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.32-1.66 (m, 9H, включая при 1.42 (d, 3H)), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.73 (br. t, 2H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 2H), 5.22-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.22$ мин; $m/z = 449$ ($M+H$)⁺.

Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
31	<i>N</i>-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.06 (br. t, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.80 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.57 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.66 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.02 мин; m/z = 452/454 (M+H)⁺.
32	2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-{[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанамина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.43-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.06 (br. t, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.87 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.65 мин; m/z = 484 (M+H)⁺.

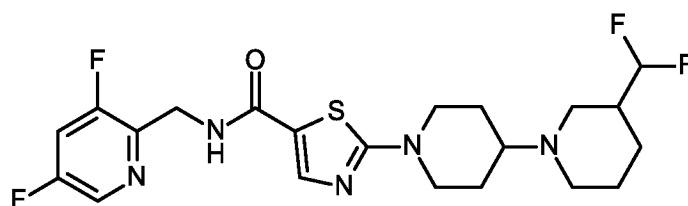
Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
33	<i>N</i>-(4-хлорбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(4-хлорфенил)метанамина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.75-0.88 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.33-1.68 (m, 6H), 1.71-1.83 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.05 (br. td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.75 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.18 мин; m/z = 433/435 (M+H)⁺.
34	<i>N</i>-(2-хлор-5-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2-хлор-5-фторфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.05 (td, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.44 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.77 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.23 мин; m/z = 451/453 (M+H)⁺.

Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
35	<i>N</i>-(4-метилбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(4-метилфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.73 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.34 (d, 2H), 7.15 (q, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.68 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.19 мин; m/z = 413 (M+H)⁺.
36	<i>N</i>-(3-метилбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3-метилфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.35 (d, 2H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.69 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.19 мин; m/z = 413 (M+H)⁺.

Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
37	<i>N</i>-(2-метилбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2-метилфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.86 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.66 (m, 6H), 1.72-1.81 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.46-2.55 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.04 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.37 (d, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.58 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.16 мин; m/z = 413 (M+H)⁺.

Пример 38 и Пример 39

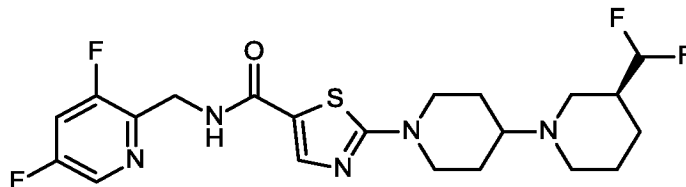
2-[3-(Дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



203 мг (0.43 ммоль) рацемического 2-[3-(дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (Пример 4) разделили на энантиомеры методом препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фаза: 2-пропанол + 0.2% диэтиламин/н-гептан 50:50; скорость потока: 20 мл/мин; UV детектирование: 220 нм; температура: 40°C]:

Пример 38 (энантиомер 1):

2-[(3*S*)-3-(Дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 97 мг

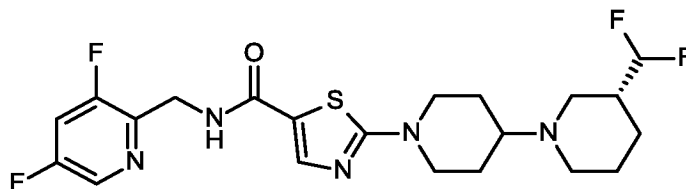
R_t = 4.93 мин; химическая чистота >99%; >99% э.и.

[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: изогексан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин 20:80; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; UV детектирование: 220 нм].

ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.52 мин; m/z = 472 ($M+H$)⁺.

Пример 39 (энантиомер 2):

2-[(3*R*)-3-(Дифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 101 мг

R_t = 6.03 мин; химическая чистота >96%; >94% э.и.

[колонка: Chiraltek AY-3, 3 мкм, 100 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: изогексан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин 20:80; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; UV детектирование: 220 нм].

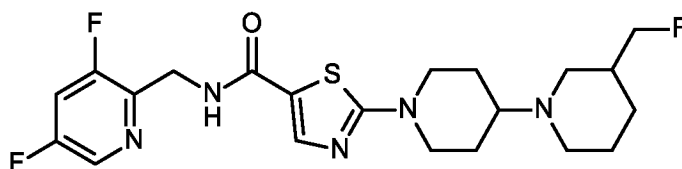
ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.52 мин; m/z = 472 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.11-1.22 (m, 1H), 1.37-1.54 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.72 (br. d, 1H), 2.79 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94

(br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 5.82-6.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.75 (t, 1H).

Пример 40 и Пример 41

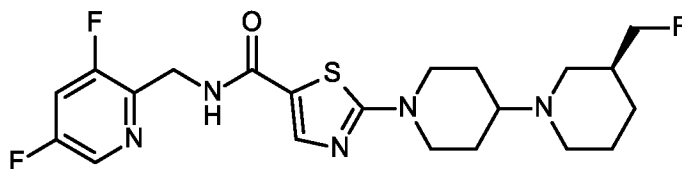
N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



144 мг (0.32 ммоль) рацемического *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Пример 6) разделили на энантиомеры методом препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонок: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фаза: этанол; скорость потока: 15 мл/мин; UV детектирование: 220 нм; температура: 70°C]:

Пример 40 (энантиомер 1):

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 71 мг

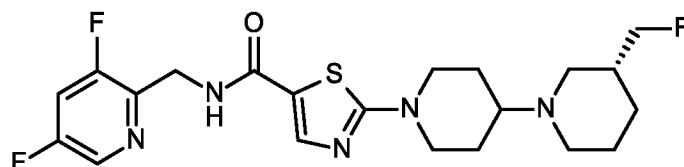
R_t = 10.94 мин; химическая чистота 99%; 99% э.и.

[колонок: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 40°C; UV детектирование: 235 нм].

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.85 мин; m/z = 454 ($M+H$)⁺.

Пример 41 (энантиомер 2):

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(фторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 70 мг

$R_t = 12.21$ мин; химическая чистота 99%; 99% э.и.

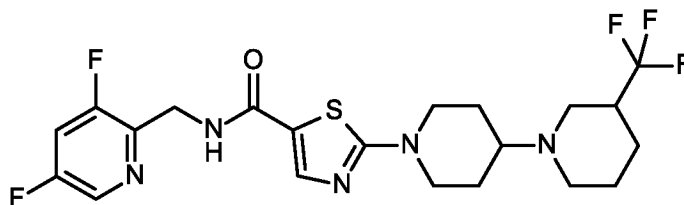
[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 40°C; UV детектирование: 235 нм].

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.84$ мин; $m/z = 454$ ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.94-1.10 (m, 1H), 1.35-1.55 (m, 3H), 1.61 (br. d, 2H), 1.72-1.92 (m, 3H), 2.03 (t, 1H), 2.16 (br. t, 1H), 2.47-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.05 (br. t, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

Пример 42 и Пример 43

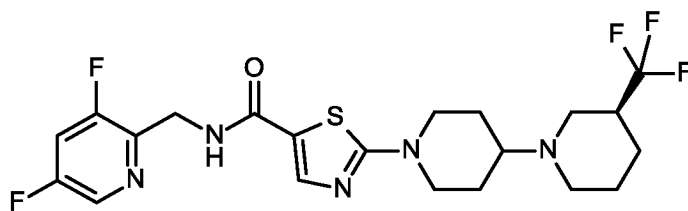
N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



143 мг (0.29 ммоль) *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Пример 5) разделили на энантиомеры методом препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralpak IG, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фаза: этанол; скорость потока: 15 мл/мин; UV детектирование: 220 нм; температура: 40°C]:

Пример 42 (энантиомер 1):

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*S*)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 67 мг

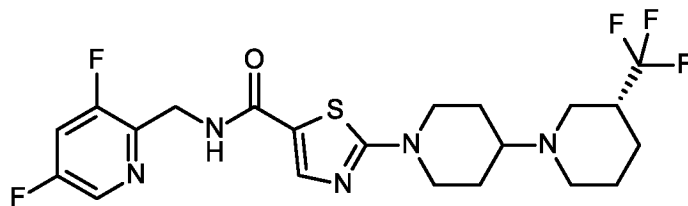
$R_t = 11.22$ мин; химическая чистота 99%; 99% э.и.

[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C; UV детектирование: 235 нм].

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.97$ мин; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

Пример 43 (энантиомер 2):

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-(трифторметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 67 мг

$R_t = 11.87$ мин; химическая чистота 99%; >96% э.и.

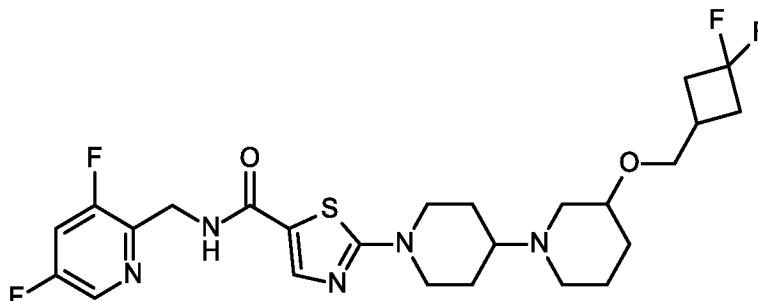
[колонка: Daicel Chiralcel IG, 5 мкм, 250 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 50°C; UV детектирование: 235 нм].

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.96$ мин; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 1.14-1.27 (m, 1H), 1.39-1.57 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 1H), 2.61 (br. t, 1H), 2.81 (br. d, 1H), 2.96 (br. d, 1H), 3.05 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

Пример 44 и Пример 45

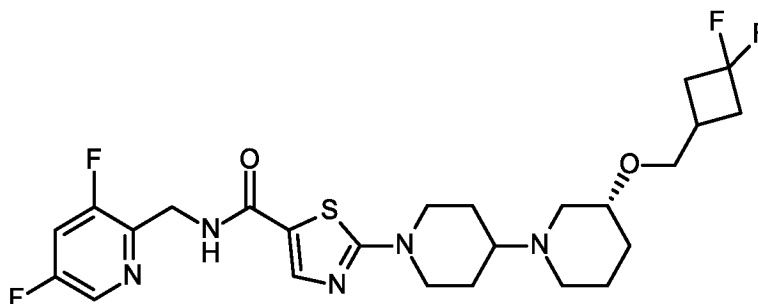
2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомеры 1 и 2)



251 мг (0.46 ммоль) 2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (Пример 7) разделили на энантиомеры методом препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralcel OD-H, 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фаза: н-гептан/2-пропанол + 0.2 % диэтиламин 50:50; скорость потока: 20 мл/мин; UV детектирование: 220 нм; температура: 30°C]:

Пример 44 (энантиомер 1):

2-{(3*R*)-3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 93 мг

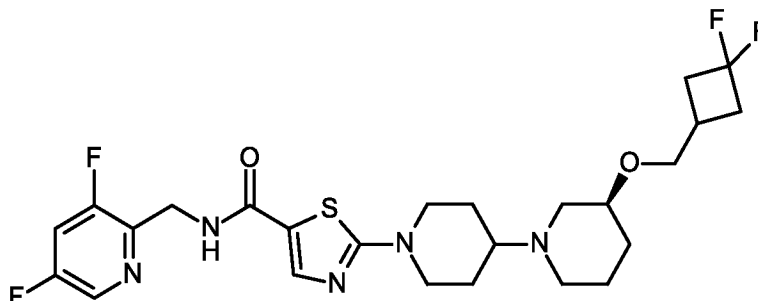
R_t = 1.50 мин; химическая чистота >99%; 99% э.и.

[колонка: Phenomenex Cellulose-1, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: н-гептан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин); скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; UV детектирование: 220 нм].

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.63 мин; m/z = 542 ($M+H$)⁺.

Пример 45 (энантиомер 2):

2-{(3*S*)-3-[(3,3-дифторциклобутил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



выход: 86 мг

R_t = 2.21 мин; химическая чистота >99%; 99% э.и.

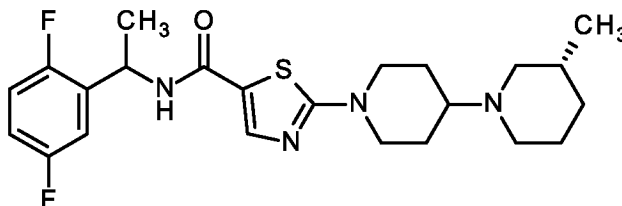
[колошка: Phenomenex Cellulose-1, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: н-гептан/2-пропанол + 0.2% диэтиламин); скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; UV детектирование: 220 нм].

ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.62 мин; m/z = 542 ($M+H$)⁺.

¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1.02-1.12 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 1.99 (br. t, 1H), 2.10 (br. t, 1H), 2.21-2.38 (m, 3H), 2.48-2.62 (m, 3H, частично затемнен ДМСО), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.95 (br. d, 1H), 3.04 (br. t, 2H), 3.22-3.34 (m, 1H, partially obscured by H₂O), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H).

Пример 46 и Пример 47

N-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (диастереомеры 1 и 2)



51 мг (0.11 ммоль) смеси диастереомеров *N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида (Пример 30) разделили на диастереомеры методом препаративной ВЭЖХ на хиральной фазе [колонка: Daicel Chiralcel ОХ-Н 5 мкм, 250 мм x 20 мм; подвижная фаза: н-гептан/этанол 50:50; скорость потока: 20 мл/мин; UV детектирование: 220 нм; температура: 40°C]:

Пример 46 (диастереомер 1):

выход: 20 мг

$R_t = 1.32$ мин; химическая чистота >99%; 99% э.и.

[колонка: Daicel Chiralpak ОХ-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: н-гептан/этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; UV детектирование: 220 нм].

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.22$ мин; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.66 (m, 9H, включая при 1.42 (d, 3H)), 1.70-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.68-2.80 (m, 2H), 3.00-3.09 (m, 2H), 3.95 (br. t, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H).

Пример 47 (диастереомер 2):

выход: 19 мг

$R_t = 1.78$ мин; химическая чистота >99%; 99% э.и.

[колонка: Daicel Chiralpak ОХ-3, 3 мкм, 50 мм x 4.6 мм; подвижная фаза: н-гептан/этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока: 1 мл/мин; температура: 25°C; UV детектирование: 220 нм].

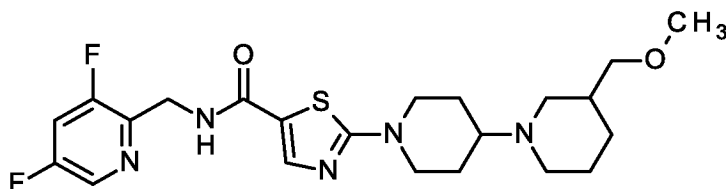
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.19$ мин; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 0.76-0.89 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 9H, включая при 1.42 (d, 3H)), 1.72-1.84 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.69-2.81 (m, 2H), 3.05 (br. t, 2H),

3.89-4.00 (m, 2H), 5.21-5.29 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.56 (d, 1H).

Пример 48

rac-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (124 мг, 370 мкмоль) и *rac*-3-(метоксиметил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (123 мг, чистота 75%, 285 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2.0 мл, 2.0 М, 4.0 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.‰)); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 60.0 мг (чистота 100%, 35% теор.) целевого соединения.

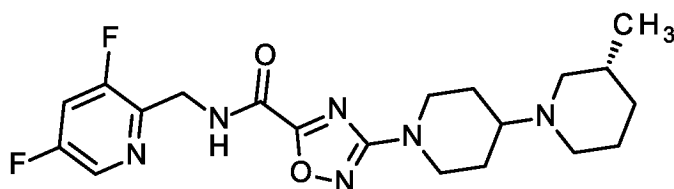
ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.51$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.903 (0.47), 0.918 (0.53), 1.389 (0.42), 1.409 (0.44), 1.432 (0.44), 1.445 (0.53), 1.452 (0.88), 1.460 (0.62), 1.465 (0.64), 1.472 (0.94), 1.480 (0.56), 1.578 (1.12), 1.596 (1.00), 1.716 (0.49), 1.755 (1.11), 1.774 (0.96), 1.878 (0.66), 1.895 (1.06), 1.912 (0.56), 2.091 (0.43), 2.106 (0.78), 2.109 (0.78), 2.124 (0.42),

2.483 (0.43), 2.520 (0.42), 2.706 (0.61), 2.724 (0.57), 2.795 (0.63), 2.809 (0.61), 3.018 (0.74), 3.023 (0.88), 3.040 (1.54), 3.043 (1.52), 3.060 (0.87), 3.064 (0.76), 3.129 (0.51), 3.144 (1.48), 3.157 (1.78), 3.159 (1.83), 3.169 (1.56), 3.175 (0.63), 3.184 (0.52), 3.200 (16.00), 3.920 (1.12), 3.941 (1.06), 4.521 (2.22), 4.530 (2.22), 7.828 (5.37), 7.893 (0.59), 7.897 (0.63), 7.910 (0.90), 7.913 (0.94), 7.925 (0.60), 7.929 (0.62), 8.465 (2.32), 8.468 (2.28), 8.701 (0.73), 8.710 (1.47), 8.720 (0.71).

Пример 49

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-3-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид



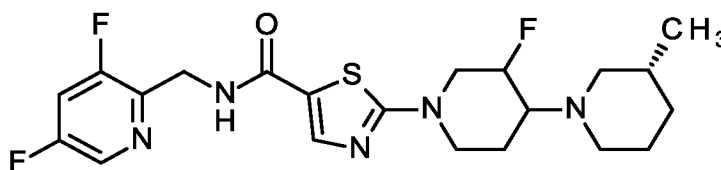
N,N-диизопропилэтиламин (44 мкл, 250 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (66 мкл, 50% в этилацетате, 110 мкмоль) добавили к раствору 3-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-карбоновой кислоты (25.0 мг, 84.9 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (24.0 мг, 110 мкмоль) в 1 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1.5 ч, реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 7.00 мг (чистота 100%, 20% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.96$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 421 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.780 (0.59), 0.786 (0.66), 0.813 (14.94), 0.824 (16.00), 0.841 (0.69), 0.847 (0.57), 1.370 (0.56), 1.377 (0.45), 1.391 (1.47), 1.411 (1.58), 1.431 (1.38), 1.437 (1.22), 1.457 (2.49), 1.472 (2.70), 1.493 (1.64), 1.498 (1.66), 1.510 (1.34), 1.516 (1.25), 1.522 (1.29), 1.527 (1.13), 1.567 (1.91), 1.583 (1.19), 1.588 (1.52), 1.618 (1.61), 1.639 (1.55), 1.744 (2.47), 1.760 (5.97), 1.778 (4.64), 2.040 (1.21), 2.055 (2.23), 2.074 (1.19), 2.449 (1.19), 2.467 (2.20), 2.487 (1.30), 2.732 (2.07), 2.746 (3.74), 2.763 (1.77), 2.931 (2.53), 2.949 (4.76), 2.969 (2.54), 3.905 (3.81), 3.927 (3.64), 4.586 (6.49), 4.596 (6.41), 7.930 (1.47), 7.934 (1.53), 7.949 (2.60), 7.962 (1.51), 7.966 (1.50), 8.476 (5.87), 8.479 (5.69), 9.631 (1.76), 9.641 (3.44), 9.651 (1.75).

Пример 50

динамикс-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (200 мг, 599 мкмоль) и *динамикс*-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (142 мг, 519 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 1.2 мл раствора карбоната натрия (1.2 мл, 2.0 М, 2.4 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь затем сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.‰)); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт,

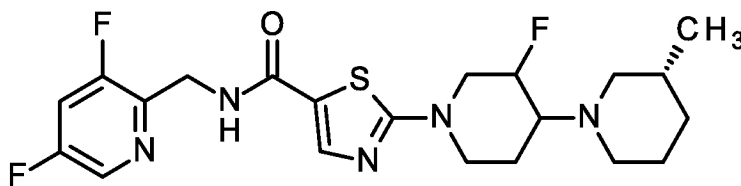
объединили илиофилизовали. Получили 192 мг (чистота 100%, 70% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.54$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.807 (8.04), 0.818 (8.54), 0.823 (9.19), 0.833 (9.26), 0.845 (1.26), 0.851 (1.27), 0.865 (0.57), 0.872 (0.48), 1.375 (0.72), 1.396 (0.88), 1.425 (0.72), 1.513 (0.76), 1.524 (0.78), 1.550 (1.22), 1.572 (1.24), 1.578 (1.30), 1.600 (1.01), 1.624 (1.99), 1.639 (1.94), 1.647 (1.92), 1.795 (1.24), 1.817 (0.99), 1.923 (0.96), 1.932 (0.79), 1.940 (1.73), 1.948 (1.32), 1.958 (1.00), 1.964 (0.66), 2.226 (1.04), 2.245 (1.98), 2.264 (1.01), 2.424 (0.59), 2.653 (0.51), 2.730 (2.22), 2.744 (2.48), 2.801 (1.20), 2.813 (1.28), 3.129 (1.00), 3.134 (1.13), 3.154 (1.85), 3.169 (1.17), 3.214 (0.84), 3.226 (1.61), 3.235 (1.14), 3.247 (1.52), 3.261 (0.83), 3.286 (0.43), 3.705 (1.26), 3.726 (1.18), 4.117 (0.76), 4.123 (0.88), 4.136 (1.42), 4.144 (1.43), 4.156 (0.80), 4.162 (0.74), 4.527 (5.54), 4.536 (5.52), 4.691 (0.60), 4.698 (0.88), 4.705 (1.12), 4.713 (0.79), 4.719 (0.57), 4.773 (0.59), 4.779 (0.81), 4.787 (1.13), 4.794 (0.85), 4.801 (0.57), 7.844 (16.00), 7.899 (1.65), 7.903 (1.77), 7.916 (2.25), 7.918 (2.38), 7.931 (1.68), 7.935 (1.72), 8.468 (6.33), 8.472 (6.30), 8.754 (1.79), 8.764 (3.76), 8.773 (1.86).

Пример 51

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



190 мг *диамикс-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на стереоизомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 20 мл/мин; температура 60°C, детектирование: 220 нм). Стереоизомер с временем удерживания 7.873 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин;

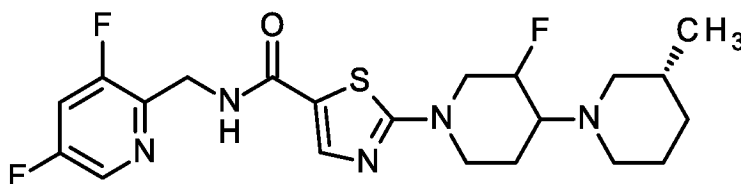
температура 60°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 88 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.93$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8.72 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.82 (d, 3H).

Пример 52

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



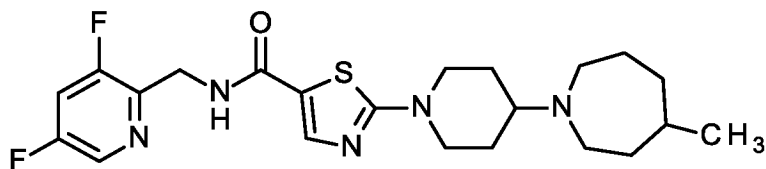
190 мг *диамикс-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на стереоизомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IA, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 20 мл/мин; температура 60°C, детектирование: 220 нм). Стереоизомер с временем удерживания 10.179 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 60°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 91 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.93$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8.72 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.82 (d br, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.53-1.38 (m, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.81 (d, 3H).

Пример 53

rac-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-4-метилазепана (32.1 мг, 284 мкмоль) в 2.5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль), и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 2 ч, добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.)); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 43.0 мг (100% чистоты, 67% теор.) указанного в заголовке соединения.

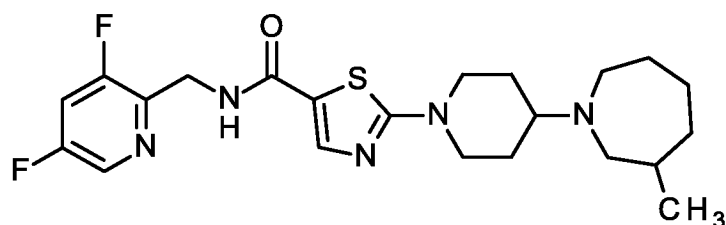
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.98$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.874 (16.00), 0.886 (15.94), 1.166 (1.35), 1.173 (2.14), 1.180 (1.44), 1.189 (2.16), 1.195 (1.69), 1.206 (1.49), 1.223 (2.09), 1.240 (2.28), 1.257 (1.07), 1.262 (0.94), 1.417 (1.40), 1.431 (3.73), 1.438 (3.97), 1.451 (4.78),

1.457 (4.63), 1.471 (3.48), 1.478 (2.98), 1.491 (1.13), 1.499 (0.91), 1.566 (1.97), 1.572 (1.71), 1.590 (2.05), 1.609 (1.83), 1.632 (4.40), 1.642 (4.13), 1.649 (3.78), 1.727 (2.59), 1.747 (4.36), 1.766 (2.28), 2.519 (3.82), 2.525 (2.88), 2.567 (1.76), 2.574 (1.84), 2.588 (3.16), 2.594 (2.42), 2.603 (2.38), 2.610 (2.22), 2.636 (3.23), 2.645 (6.11), 2.653 (6.12), 2.664 (4.76), 2.675 (3.65), 2.684 (1.53), 3.020 (3.04), 3.038 (5.45), 3.059 (3.16), 3.327 (0.99), 3.921 (4.02), 3.941 (3.84), 4.523 (7.77), 4.532 (7.71), 7.819 (13.98), 7.877 (1.85), 7.881 (1.92), 7.895 (3.21), 7.897 (3.22), 7.909 (1.86), 7.913 (1.83), 8.458 (6.41), 8.462 (6.13), 8.662 (2.36), 8.671 (4.40), 8.680 (2.29).

Пример 54

rac-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(3-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-метилазепан гидрохлорида (42.5 мг, 284 мкмоль) в 2.5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль), и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 2 ч, добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл

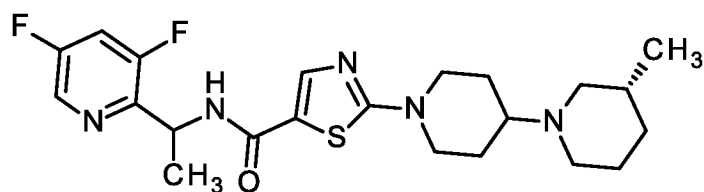
и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 40.0 мг (чистота 100%, 63% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.813 (15.55), 0.823 (16.00), 1.127 (0.63), 1.144 (1.47), 1.151 (1.29), 1.168 (1.44), 1.409 (0.90), 1.422 (3.44), 1.428 (3.08), 1.440 (5.99), 1.449 (4.90), 1.461 (3.41), 1.468 (2.80), 1.481 (1.05), 1.561 (1.44), 1.573 (1.70), 1.589 (0.97), 1.610 (3.22), 1.629 (4.80), 1.637 (3.85), 1.648 (2.15), 1.738 (3.86), 1.757 (3.39), 2.188 (2.20), 2.202 (2.24), 2.210 (2.45), 2.224 (2.31), 2.569 (0.93), 2.578 (1.13), 2.591 (2.08), 2.600 (2.09), 2.609 (1.71), 2.630 (1.60), 2.639 (4.89), 2.644 (4.73), 2.660 (4.71), 2.664 (4.78), 2.683 (1.26), 3.018 (2.77), 3.035 (5.01), 3.039 (4.91), 3.056 (2.76), 3.256 (0.45), 3.933 (3.56), 3.953 (3.40), 4.524 (7.13), 4.533 (7.07), 7.819 (13.92), 7.880 (1.63), 7.883 (1.71), 7.896 (2.87), 7.899 (2.96), 7.911 (1.68), 7.915 (1.70), 8.460 (6.36), 8.463 (6.29), 8.662 (2.12), 8.672 (4.27), 8.681 (2.16).

Пример 55

диамикс-N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (182 мкл, 105 мкмоль) и пропилфосфоновый ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и *rac*-1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этанамин (45.5 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30

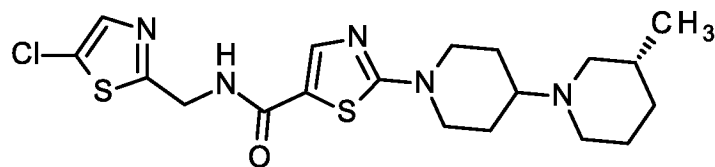
мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.‰); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 12.0 мг (чистота 100%, 10% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.02$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.788 (0.72), 0.811 (14.96), 0.822 (16.00), 0.843 (0.68), 1.389 (1.55), 1.409 (1.64), 1.440 (14.70), 1.452 (14.49), 1.480 (2.90), 1.502 (2.05), 1.564 (1.99), 1.586 (1.51), 1.615 (1.65), 1.636 (1.56), 1.735 (1.85), 1.753 (4.97), 1.779 (3.32), 2.032 (1.18), 2.049 (2.19), 2.069 (1.17), 2.423 (0.65), 2.466 (1.28), 2.653 (0.49), 2.716 (2.04), 2.731 (3.74), 2.748 (1.88), 3.015 (2.36), 3.036 (4.36), 3.057 (2.38), 3.224 (0.42), 3.249 (0.65), 3.316 (0.89), 3.913 (2.65), 5.317 (0.57), 5.329 (2.00), 5.341 (3.01), 5.353 (1.96), 7.861 (1.44), 7.876 (2.73), 7.893 (1.49), 7.912 (11.30), 8.468 (5.59), 8.531 (3.80), 8.543 (3.75).

Пример 56

N-[(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (230 мкл, 1.3 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)метанамина гидрохлорида (53.2 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре

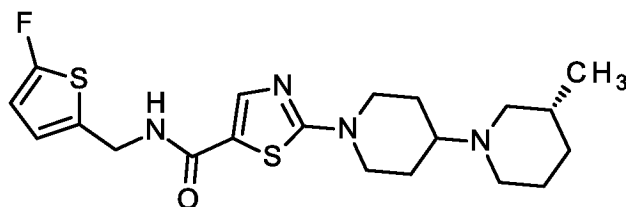
в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 14.0 мг (чистота 100%, 12% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.00$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 440$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.78), 0.146 (0.87), 0.811 (14.60), 0.827 (16.00), 1.475 (2.13), 1.498 (2.88), 1.605 (1.71), 1.729 (1.52), 1.756 (3.69), 1.802 (2.53), 2.051 (1.90), 2.366 (1.52), 2.710 (2.65), 3.041 (2.14), 3.067 (3.51), 3.098 (1.95), 3.937 (2.72), 3.966 (2.56), 4.573 (8.03), 4.588 (7.85), 7.731 (15.89), 7.837 (15.31), 9.094 (1.71), 9.108 (3.31), 9.122 (1.68).

Пример 57

N-[(5-фтор-2-тиенил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(5-фтор-2-тиенил)метанамина (37.7 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

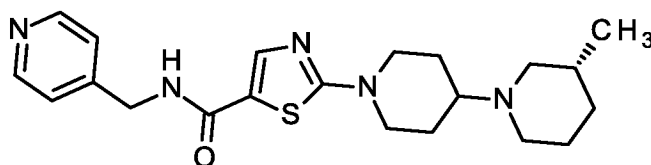
Реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 12.0 мг (чистота 100%, 11% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 423$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.783 (0.52), 0.790 (0.59), 0.813 (15.03), 0.824 (16.00), 0.843 (0.57), 0.850 (0.47), 1.370 (0.50), 1.391 (1.25), 1.411 (1.35), 1.431 (0.57), 1.454 (0.72), 1.474 (1.98), 1.494 (2.47), 1.511 (1.80), 1.529 (0.96), 1.540 (0.58), 1.565 (1.59), 1.571 (1.23), 1.582 (0.96), 1.587 (1.28), 1.616 (1.32), 1.637 (1.24), 1.737 (1.79), 1.754 (3.23), 1.771 (4.08), 1.788 (2.51), 2.036 (1.05), 2.050 (1.91), 2.054 (1.88), 2.069 (1.04), 2.471 (1.13), 2.477 (0.78), 2.722 (1.66), 2.734 (3.05), 2.752 (1.45), 3.031 (1.84), 3.035 (2.16), 3.052 (3.73), 3.055 (3.70), 3.072 (2.12), 3.077 (1.85), 3.257 (0.59), 3.278 (0.99), 3.927 (2.78), 3.948 (2.65), 4.394 (4.22), 4.398 (4.54), 4.404 (4.54), 4.408 (4.29), 6.512 (3.08), 6.516 (3.37), 6.518 (3.69), 6.522 (3.52), 6.660 (2.25), 6.666 (4.14), 6.672 (2.16), 7.780 (13.01), 8.786 (1.58), 8.796 (3.27), 8.806 (1.66).

Пример 58

2-[(3*R*)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



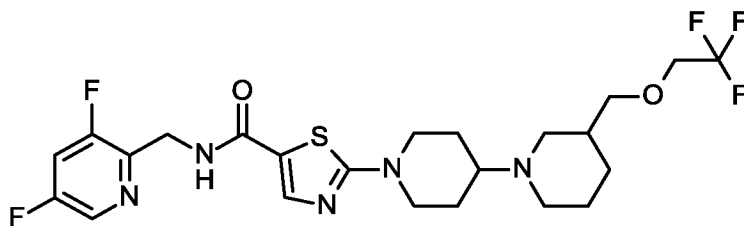
N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(пиридин-4-ил)метанамина (31.1 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 7.00 мг (чистота 100%, 7% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.48$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 398$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.776 (0.54), 0.796 (1.55), 0.812 (14.81), 0.828 (16.00), 0.855 (0.65), 0.865 (0.55), 0.950 (1.20), 0.966 (1.16), 1.356 (0.44), 1.387 (1.16), 1.417 (1.35), 1.446 (1.24), 1.474 (2.25), 1.499 (2.83), 1.525 (1.95), 1.534 (1.73), 1.563 (1.86), 1.604 (1.82), 1.645 (1.30), 1.731 (1.87), 1.758 (4.55), 1.783 (2.68), 1.796 (2.56), 2.030 (1.05), 2.052 (1.88), 2.058 (1.85), 2.080 (1.06), 2.366 (0.57), 2.473 (1.30), 2.725 (2.30), 2.741 (2.70), 3.031 (2.07), 3.057 (3.71), 3.088 (2.13), 3.932 (2.97), 3.965 (2.79), 4.401 (6.43), 4.416 (6.43), 7.269 (4.34), 7.280 (4.58), 7.849 (13.88), 8.505 (1.83), 8.800 (1.58), 8.815 (3.27), 8.830 (1.59).

Пример 59

rac-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (118 мг, 353 мкмоль) и *rac*-3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (164 мг, чистота 75%, 348 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 56.0 мг (чистота 100%, 30% теор.) целевого соединения.

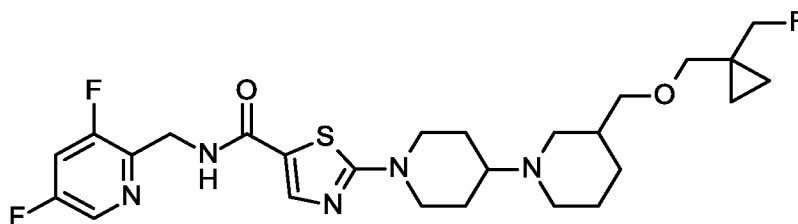
ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.64 мин; MS (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.937 (0.65), 0.955 (1.56), 0.970 (1.59), 0.988 (0.67), 1.381 (0.58), 1.402 (1.31), 1.420 (1.45), 1.431 (1.19), 1.439 (1.22), 1.452 (2.08), 1.458 (1.80), 1.465 (1.92), 1.471 (3.02), 1.478 (1.98), 1.485 (1.91), 1.492 (2.15), 1.505 (0.81), 1.512 (0.59), 1.589 (3.51), 1.605 (3.09), 1.767 (4.45), 1.952 (1.98), 1.969 (3.12), 1.986 (1.74), 2.133 (1.36), 2.148 (2.51), 2.166 (1.33), 2.513 (2.55), 2.689 (1.93), 2.707 (1.83), 2.776 (2.08), 2.791 (2.00), 3.029 (2.57), 3.049 (4.90), 3.070 (2.56), 3.425 (0.45), 3.443 (7.66), 3.454 (8.96), 3.925 (3.82), 3.947 (3.63), 3.976 (3.33), 3.992 (9.56), 4.008

(9.29), 4.023 (3.00), 4.525 (7.17), 4.534 (7.14), 7.824 (16.00), 7.877 (1.74), 7.881 (1.86), 7.897 (2.97), 7.909 (1.76), 7.913 (1.81), 8.458 (6.85), 8.462 (6.81), 8.666 (2.27), 8.676 (4.58), 8.685 (2.26).

Пример 60

rac-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[1-(фторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



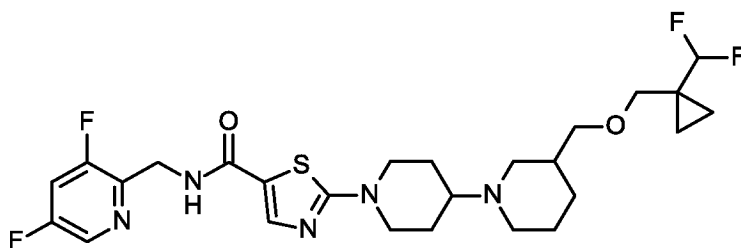
2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (75.5 мг, 226 мкмоль) и *rac*-3-({[1-(фторметил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-биперидин дигидрохлорид (133 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 10.5 мг (чистота 100%, 9% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.65 мин; MS (ESIpos): m/z = 538 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.500 (0.62), 0.507 (0.85), 0.526 (0.86), 0.531 (1.03), 1.601 (0.40), 3.051 (0.52), 3.242 (1.08), 3.253 (1.11), 3.279 (2.71), 3.289 (16.00), 3.923 (0.41), 3.943 (0.40), 4.219 (0.96), 4.301 (0.97), 4.524 (0.77), 4.533 (0.76), 7.824 (1.56), 8.459 (0.67), 8.463 (0.68), 8.675 (0.48).

Пример 61

rac-2-[3-({[1-(Диформетил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-биперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



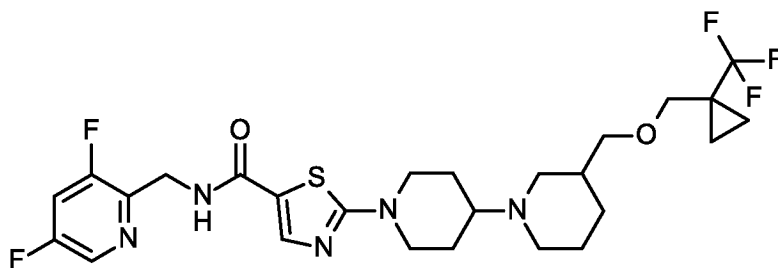
2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 300 мкмоль) и *rac*-3-({[1-(диформетил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-биперидин дигидрохлорид (112 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 49.8 мг (чистота 100%, 30% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.71$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 556 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.608 (6.75), 0.611 (6.72), 0.725 (3.50), 0.733 (9.17), 0.735 (8.79), 0.743 (2.54), 0.904 (0.57), 0.921 (1.21), 0.936 (1.35), 0.955 (0.59), 1.372 (0.53), 1.391 (1.17), 1.411 (1.22), 1.437 (0.65), 1.444 (0.72), 1.456 (1.67), 1.466 (1.85), 1.476 (2.47), 1.485 (1.95), 1.496 (1.74), 1.515 (0.52), 1.587 (2.51), 1.592 (2.61), 1.599 (2.32), 1.722 (1.44), 1.739 (1.01), 1.759 (2.61), 1.781 (2.25), 1.909 (1.70), 1.926 (2.76), 1.943 (1.48), 2.109 (1.17), 2.125 (2.16), 2.142 (1.16), 2.486 (1.43), 2.522 (1.19), 2.699 (1.73), 2.718 (1.60), 2.791 (1.81), 2.806 (1.75), 3.029 (2.22), 3.050 (4.07), 3.071 (2.19), 3.237 (7.84), 3.248 (8.49), 3.384 (0.66), 3.403 (16.00), 3.422 (0.65), 3.922 (3.21), 3.943 (3.05), 4.524 (6.21), 4.533 (6.24), 5.805 (2.61), 5.901 (5.22), 5.996 (2.47), 7.824 (12.56), 7.878 (1.45), 7.882 (1.55), 7.897 (2.60), 7.910 (1.53), 7.914 (1.57), 8.458 (5.72), 8.462 (5.73), 8.666 (1.94), 8.675 (3.99), 8.684 (2.01).

Пример 62

rac-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (110 мг, 329 мкмоль) и *rac*-3-({[1-(трифторметил)циклопропил]метокси}метил)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (129 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D:

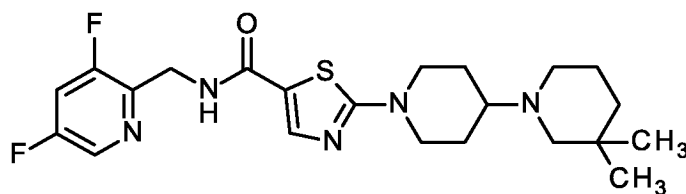
ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 56.0 мг (чистота 100%, 30% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.78$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 574 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.808 (7.29), 0.908 (0.91), 0.926 (1.41), 0.934 (3.81), 0.942 (9.64), 0.953 (2.74), 1.393 (1.17), 1.411 (1.23), 1.432 (0.90), 1.440 (0.99), 1.452 (1.48), 1.460 (2.20), 1.470 (2.07), 1.480 (2.36), 1.500 (0.99), 1.584 (2.93), 1.600 (2.53), 1.721 (1.36), 1.757 (2.85), 1.779 (2.43), 1.907 (1.65), 1.925 (2.68), 1.941 (1.46), 2.110 (1.18), 2.125 (2.13), 2.144 (1.12), 2.482 (1.29), 2.519 (1.31), 2.699 (1.69), 2.717 (1.59), 2.788 (1.78), 2.804 (1.71), 3.031 (2.12), 3.052 (3.86), 3.073 (2.08), 3.233 (0.60), 3.252 (5.22), 3.262 (7.02), 3.456 (0.42), 3.475 (16.00), 3.495 (0.43), 3.920 (3.15), 3.942 (3.00), 4.524 (6.08), 4.533 (6.04), 7.824 (11.55), 7.879 (1.35), 7.883 (1.50), 7.897 (2.52), 7.911 (1.45), 7.914 (1.45), 8.459 (5.46), 8.462 (5.45), 8.666 (1.84), 8.675 (3.81), 8.685 (1.89).

Пример 63

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3,3-диметил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 150 мкмоль) и 3,3-диметил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (52.3 мг) первоначально загрузили в 1 мл воды. Добавили карбонат натрия (63.4 мг, 599 мкмоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь

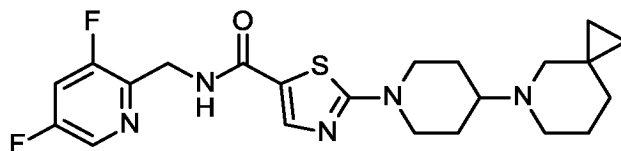
разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 37.0 мг (чистота 100%, 55% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.882 (16.00), 1.150 (0.79), 1.160 (1.14), 1.170 (0.89), 1.468 (1.40), 1.479 (1.32), 1.488 (1.33), 1.729 (0.86), 1.747 (0.73), 2.097 (2.01), 2.392 (0.76), 2.473 (0.61), 3.034 (0.54), 3.038 (0.63), 3.056 (1.10), 3.076 (0.63), 3.080 (0.54), 3.902 (0.87), 3.923 (0.82), 4.520 (1.58), 4.529 (1.56), 7.826 (3.86), 7.894 (0.42), 7.898 (0.44), 7.911 (0.63), 7.913 (0.67), 7.926 (0.43), 7.930 (0.43), 8.464 (1.64), 8.468 (1.59), 8.699 (0.51), 8.709 (1.03), 8.719 (0.50).

Пример 64

2-[4-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (200 мг, 599 мкмоль) и 5-(пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (180 мг) первоначально загрузили в 2 мл воды. Добавили карбонат натрия (254 мг, 2.39 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь

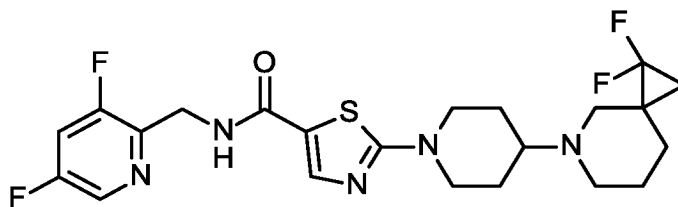
разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 108 мг (чистота 100%, 40% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.90$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H .NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8.70 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.90 (d br, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.19 (s, 2H) 1.77 (d br, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.24 (t, 2H), 0.28-0.21 (m, 4H).

Пример 65

rac-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *rac*-1,1-дифтор-5-(пиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (104 мг) первоначально загрузили в 1 мл воды. Добавили карбонат натрия (127 мг, 1.20 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном.

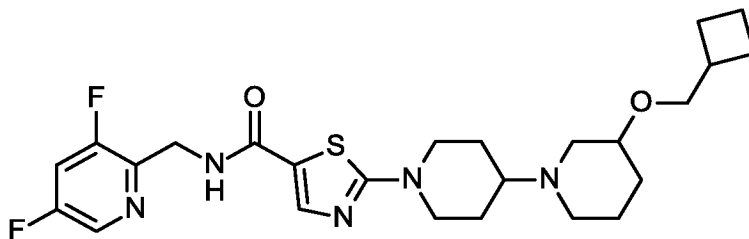
Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.‰); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 62.0 мг (чистота 100%, 43% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H .NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: δ 8.71 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.92 (d br, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.78 (t br, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 5H), 1.26-1.14 (m, 2H).

Пример 66

rac-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N -диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) последовательно добавили к раствору N -[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-(циклобутилметокси)пиперидин гидрохлорида (58.4 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение ночи. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль), и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 1.5 ч, добавили больше триацетоксиборгидрида натрия (36.1 мг, 170 мкмоль), и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 2 ч, добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 5.00 мг (чистота 100%, 7% теор.) целевого соединения.

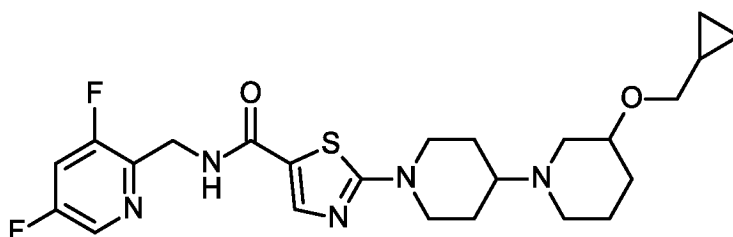
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.22$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.009 (0.53), 1.016 (0.59), 1.029 (1.45), 1.036 (1.37), 1.053 (1.53), 1.066 (0.71), 1.074 (0.56), 1.316 (0.60), 1.337 (1.44), 1.357 (1.50), 1.376 (0.65), 1.453 (0.95), 1.472 (2.73), 1.492 (2.83), 1.511 (1.08), 1.610 (1.84), 1.632 (1.99), 1.643 (3.00), 1.657 (3.90), 1.672 (3.26), 1.685 (1.32), 1.759 (3.93), 1.781 (4.11), 1.796 (2.12), 1.808 (3.21), 1.822 (4.29), 1.836 (2.48), 1.840 (1.45), 1.849 (0.87), 1.854 (0.98), 1.867 (0.44), 1.890 (1.64), 1.904 (1.62), 1.919 (1.99), 1.931 (3.81), 1.945 (6.23), 1.953 (3.44), 1.961 (4.23), 1.974 (1.09), 2.059 (1.35), 2.073 (2.48), 2.092 (1.33), 2.403 (1.00), 2.415 (2.19), 2.427 (2.80), 2.440 (2.11), 2.452 (0.94), 2.564 (1.15), 2.652 (2.37), 2.669 (1.88), 2.942 (1.96), 2.954 (1.82), 3.018 (2.55), 3.038 (4.84), 3.058 (2.54), 3.205 (1.36), 3.214 (1.73), 3.221 (2.34), 3.229 (1.64), 3.237 (1.32), 3.244 (0.74), 3.293 (0.74), 3.354 (1.90), 3.365 (2.08), 3.370 (5.42), 3.382 (7.32), 3.394 (5.38), 3.399 (2.01), 3.410 (1.64), 3.929 (3.33), 3.949 (3.21), 4.520 (6.95), 4.530 (6.93), 7.828 (16.00), 7.894

(1.82), 7.898 (1.94), 7.913 (2.92), 7.926 (1.83), 7.930 (1.88), 8.465 (7.15), 8.468 (7.02), 8.701 (2.24), 8.711 (4.57), 8.721 (2.24).

Пример 67

rac-2-[3-(Циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (60.8 мг, 182 мкмоль) и *rac*-3-(циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (50.0 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 20.0 мг (чистота 100%, 22% теор.) целевого соединения.

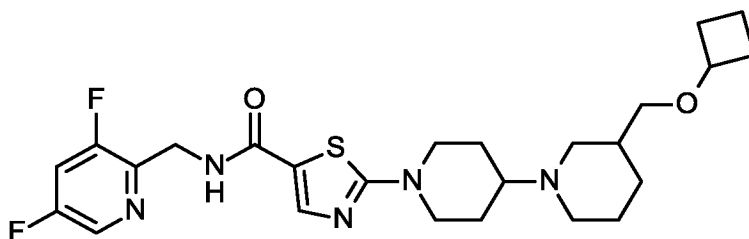
ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.06 мин; MS (ESIpos): m/z = 492 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.114 (2.20), 0.122 (7.19), 0.129 (7.41), 0.137 (2.33), 0.410 (2.11), 0.416 (6.34), 0.419 (6.12), 0.430 (6.52), 0.433 (6.08), 0.439 (1.85),

0.923 (1.53), 0.935 (2.28), 0.947 (1.44), 1.024 (0.64), 1.038 (1.55), 1.060 (1.59), 1.075 (0.78), 1.316 (0.66), 1.336 (1.50), 1.357 (1.60), 1.376 (0.70), 1.451 (1.00), 1.471 (2.74), 1.482 (2.39), 1.491 (2.85), 1.499 (1.88), 1.511 (1.16), 1.610 (1.97), 1.633 (1.67), 1.758 (3.91), 1.777 (3.38), 1.886 (1.71), 1.900 (1.62), 1.926 (2.05), 1.942 (3.48), 1.959 (2.11), 2.062 (1.42), 2.077 (2.57), 2.095 (1.40), 2.423 (0.62), 2.520 (1.90), 2.558 (1.22), 2.652 (2.62), 2.669 (2.02), 2.943 (2.00), 2.956 (1.92), 3.018 (2.70), 3.037 (5.11), 3.057 (2.70), 3.240 (13.81), 3.251 (14.04), 3.264 (2.67), 3.271 (1.87), 3.280 (1.60), 3.288 (1.56), 3.344 (0.84), 3.927 (3.48), 3.946 (3.30), 4.520 (7.38), 4.529 (7.39), 7.827 (16.00), 7.895 (1.83), 7.899 (1.91), 7.915 (3.15), 7.927 (1.89), 7.931 (1.94), 8.465 (7.46), 8.469 (7.11), 8.702 (2.42), 8.711 (4.84), 8.721 (2.39).

Пример 68

rac-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *rac*-3-[(циклобутилокси)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (144 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны: 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной

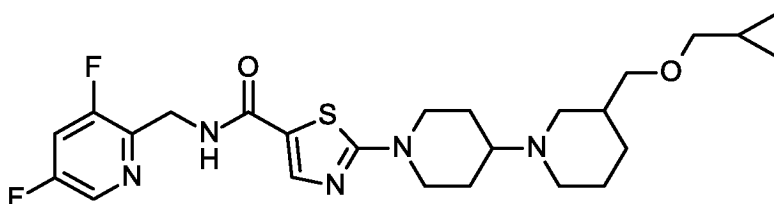
фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 38.0 мг (чистота 100%, 25% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.11$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.880 (0.72), 0.897 (1.70), 0.913 (1.85), 0.932 (0.78), 1.361 (0.72), 1.381 (1.75), 1.387 (1.75), 1.404 (2.77), 1.418 (3.45), 1.435 (3.99), 1.443 (2.72), 1.450 (3.84), 1.463 (3.80), 1.483 (2.61), 1.574 (4.23), 1.588 (6.01), 1.604 (4.37), 1.622 (1.30), 1.659 (1.93), 1.753 (6.08), 1.761 (6.58), 1.768 (6.61), 1.774 (6.32), 1.804 (0.59), 1.883 (2.18), 1.900 (3.68), 1.917 (1.93), 2.099 (5.66), 2.113 (7.26), 2.131 (2.89), 2.522 (1.55), 2.691 (2.43), 2.709 (2.25), 2.788 (2.57), 2.802 (2.45), 3.022 (3.24), 3.041 (6.13), 3.061 (3.30), 3.084 (4.70), 3.098 (4.88), 3.101 (5.01), 3.111 (4.67), 3.117 (2.12), 3.127 (1.53), 3.294 (0.66), 3.357 (0.67), 3.793 (0.85), 3.805 (3.00), 3.818 (4.35), 3.829 (2.93), 3.842 (0.82), 3.924 (4.69), 3.945 (4.39), 4.520 (8.81), 4.529 (8.73), 7.827 (16.00), 7.896 (1.92), 7.911 (3.69), 7.926 (1.86), 8.464 (7.34), 8.467 (7.27), 8.700 (2.70), 8.709 (5.37), 8.719 (2.66).

Пример 69

rac-2-{3-[(Циклопропилметокси)метил][1,4'-биперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.9 мг, 152 мкмоль) и *rac*-3-[(циклопропилметокси)метил]-1,4'-биперидин дигидрохлорид (44.0 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18

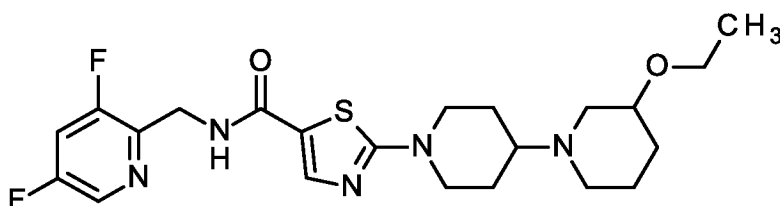
5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.‰); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 15.0 мг (чистота 100%, 19% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.12$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.118 (2.25), 0.126 (9.10), 0.134 (9.17), 0.142 (2.22), 0.419 (2.38), 0.426 (7.33), 0.427 (7.44), 0.439 (7.57), 0.441 (7.33), 0.448 (1.98), 0.889 (0.73), 0.904 (1.72), 0.922 (2.00), 0.947 (2.51), 0.958 (2.65), 0.969 (1.73), 0.978 (0.81), 1.369 (0.75), 1.388 (1.75), 1.409 (1.76), 1.428 (1.26), 1.435 (1.20), 1.447 (2.46), 1.467 (3.67), 1.487 (2.56), 1.507 (0.71), 1.573 (2.43), 1.579 (2.59), 1.593 (4.27), 1.609 (2.19), 1.705 (1.94), 1.766 (3.63), 1.894 (2.27), 1.911 (3.77), 1.928 (1.94), 2.099 (1.66), 2.114 (3.06), 2.132 (1.60), 2.526 (1.44), 2.701 (2.49), 2.719 (2.26), 2.802 (2.62), 2.817 (2.51), 3.026 (3.23), 3.045 (6.22), 3.064 (3.23), 3.147 (0.41), 3.165 (13.68), 3.176 (13.45), 3.191 (1.65), 3.206 (5.08), 3.219 (9.08), 3.228 (5.08), 3.234 (1.95), 3.244 (1.30), 3.296 (0.60), 3.923 (4.82), 3.944 (4.45), 4.521 (8.96), 4.530 (8.75), 7.827 (16.00), 7.893 (2.03), 7.896 (2.11), 7.911 (3.75), 7.924 (2.05), 7.928 (2.02), 8.464 (8.06), 8.467 (7.70), 8.700 (2.76), 8.710 (5.37), 8.719 (2.62).

Пример 70

rac-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



Уксусную кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-этоксипиперидина (36.7 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль), и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 4 ч, добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 15.0 мг (чистота 100%, 23% теор.) целевого соединения.

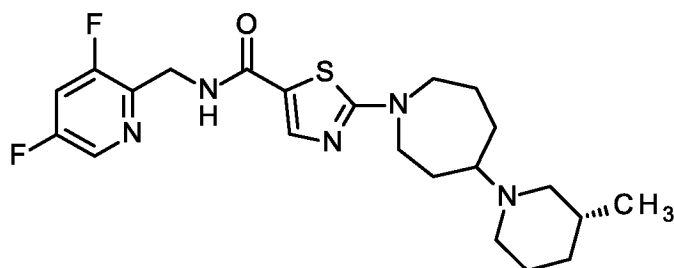
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.94$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.021 (0.44), 1.035 (0.92), 1.042 (0.86), 1.057 (8.38), 1.068 (16.00), 1.080 (8.12), 1.320 (0.40), 1.342 (0.87), 1.360 (0.89), 1.472 (1.63), 1.492 (1.70), 1.511 (0.65), 1.611 (1.11), 1.617 (0.92), 1.627 (0.80), 1.634 (1.00), 1.759 (2.28), 1.778 (1.99), 1.887 (0.97), 1.901 (0.93), 1.935 (1.27), 1.951 (2.00), 1.967 (1.30), 2.062 (0.81), 2.076 (1.56), 2.080 (1.49), 2.095 (0.84), 2.523 (1.00), 2.561 (0.76), 2.652 (1.54), 2.670 (1.13), 2.938 (1.14), 2.949 (1.07), 3.019 (1.52), 3.038 (2.87), 3.058 (1.56), 3.221 (0.46), 3.228 (0.88), 3.235 (1.05), 3.244 (1.46), 3.251 (1.03), 3.259 (0.83), 3.266 (0.45), 3.346 (0.70), 3.351 (0.76), 3.423 (0.98), 3.427 (1.06), 3.434 (1.21), 3.438 (4.04), 3.450 (6.06), 3.461 (4.04), 3.465 (1.20), 3.473 (1.09), 3.477 (0.96), 3.927 (1.96), 3.948 (1.87), 4.521 (4.14), 4.530 (4.13), 7.828 (11.05), 7.895 (1.16), 7.899 (1.24), 7.912

(1.70), 7.914 (1.80), 7.927 (1.19), 7.931 (1.24), 8.465 (4.56), 8.469 (4.52), 8.702 (1.37), 8.712 (2.80), 8.721 (1.38).

Пример 71

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан-1-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (70.0 мг, 209 мкмоль) и 4-[(3*R*)-3-метилпиперидин-1-ил]азепан дигидрохлорид (48.8 мг) первоначально загрузили в 1 мл воды. Добавили карбонат натрия (88.8 мг, 838 мкмоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 38.0 мг (чистота 100%, 40% теор.) целевого соединения.

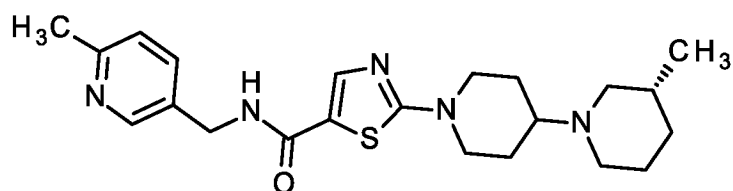
ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.80 мин; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.763 (0.66), 0.790 (11.01), 0.794 (11.81), 0.800 (12.77), 0.805 (11.44), 1.354 (1.54), 1.368 (3.05), 1.373 (2.83), 1.387 (2.70),

1.409 (1.20), 1.488 (1.52), 1.534 (2.35), 1.556 (2.32), 1.593 (2.70), 1.614 (2.01), 1.688 (1.57), 1.705 (1.69), 1.722 (0.79), 1.740 (1.27), 1.757 (4.10), 1.773 (4.04), 1.790 (2.51), 1.894 (3.01), 2.065 (1.69), 2.383 (1.59), 2.399 (2.60), 2.417 (1.27), 2.599 (4.31), 2.615 (3.21), 3.354 (1.52), 3.378 (2.77), 3.397 (2.73), 3.655 (1.75), 4.519 (7.77), 4.528 (7.74), 7.825 (16.00), 7.893 (1.86), 7.897 (1.91), 7.909 (3.18), 7.924 (1.95), 7.928 (1.92), 8.463 (7.52), 8.467 (7.26), 8.646 (2.37), 8.656 (4.74), 8.665 (2.33).

Пример 72

2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



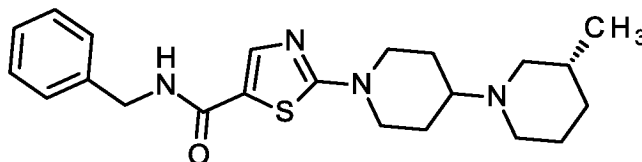
N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(6-метилпиридин-3-ил)метанамина (35.1 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.‰)); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 19.0 мг (чистота 100%, 18% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.55$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 412$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.799 (0.74), 0.811 (7.56), 0.822 (8.04), 1.388 (0.65), 1.408 (0.66), 1.466 (1.03), 1.490 (1.23), 1.508 (0.93), 1.519 (0.60), 1.525 (0.54), 1.564 (0.83), 1.580 (0.51), 1.586 (0.67), 1.615 (0.70), 1.636 (0.67), 1.732 (0.88), 1.750 (1.63), 1.767 (2.09), 1.783 (1.34), 2.032 (0.52), 2.046 (0.96), 2.050 (0.94), 2.065 (0.52), 2.431 (16.00), 2.470 (0.64), 2.720 (0.87), 2.734 (1.57), 2.751 (0.74), 3.026 (1.11), 3.044 (1.97), 3.064 (1.13), 3.924 (1.42), 3.945 (1.35), 4.349 (3.74), 4.359 (3.72), 7.196 (2.33), 7.210 (2.52), 7.556 (1.53), 7.560 (1.54), 7.570 (1.45), 7.573 (1.43), 7.795 (6.86), 8.366 (2.40), 8.370 (2.40), 8.711 (0.92), 8.721 (1.84), 8.731 (0.92).

Пример 73

N-Бензил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 580 мкмоль) и пропилфосфоновый ангидрид (47 мкл, 50% в этилацетате, 160 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (50.0 мг, 145 мкмоль) и 1-фенилметанамина (17 мкл, 160 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин, реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.)); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт,

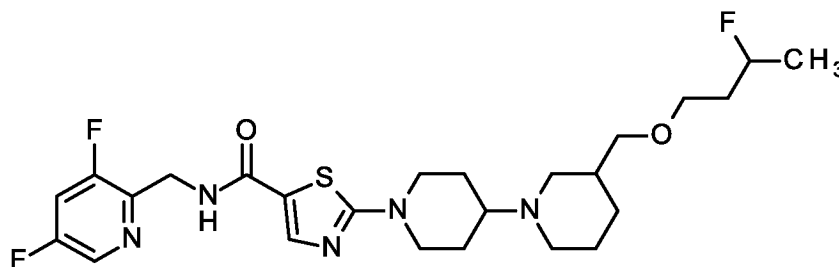
объединили илиофилизовали. Получили 25.0 мг (чистота 100%, 43% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 399 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.785 (0.53), 0.791 (0.62), 0.815 (14.94), 0.826 (16.00), 0.844 (0.63), 0.851 (0.53), 1.372 (0.52), 1.393 (1.35), 1.407 (0.92), 1.413 (1.45), 1.433 (0.62), 1.458 (0.78), 1.477 (2.21), 1.496 (2.75), 1.513 (2.00), 1.531 (1.04), 1.542 (0.63), 1.567 (1.74), 1.572 (1.34), 1.583 (1.05), 1.589 (1.39), 1.617 (1.47), 1.638 (1.39), 1.739 (1.91), 1.757 (3.65), 1.773 (4.17), 1.788 (2.83), 2.038 (1.12), 2.053 (2.08), 2.056 (2.04), 2.071 (1.14), 2.471 (1.17), 2.477 (0.82), 2.724 (1.87), 2.736 (3.43), 2.754 (1.63), 3.030 (2.28), 3.048 (4.18), 3.068 (2.31), 3.929 (3.15), 3.951 (2.98), 4.387 (7.95), 4.397 (7.93), 7.225 (1.22), 7.237 (3.31), 7.248 (2.13), 7.277 (4.54), 7.289 (8.70), 7.310 (6.60), 7.322 (7.31), 7.336 (2.52), 7.822 (11.60), 8.684 (1.68), 8.694 (3.35), 8.704 (1.70).

Пример 74

диамикс-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-({[3-фторбутил]окси}метил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *диамикс*-3-[(3-фторбутокс)метил]-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (92.4 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80

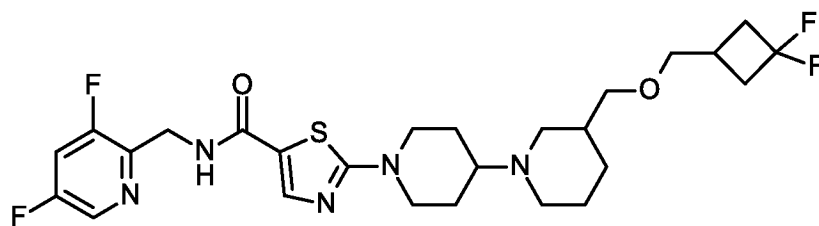
об./%/20 об./%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 45.0 мг (чистота 100%, 29% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.10$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 526 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.894 (0.51), 0.910 (1.21), 0.927 (1.31), 0.946 (0.55), 1.231 (1.01), 1.249 (9.88), 1.259 (9.97), 1.289 (9.92), 1.300 (9.69), 1.367 (0.53), 1.387 (1.24), 1.407 (1.28), 1.426 (0.92), 1.434 (0.92), 1.445 (1.68), 1.455 (1.93), 1.465 (2.52), 1.476 (2.04), 1.485 (1.80), 1.493 (0.81), 1.504 (0.53), 1.574 (1.89), 1.589 (2.71), 1.595 (2.68), 1.698 (1.15), 1.710 (1.65), 1.721 (1.89), 1.729 (1.76), 1.734 (1.74), 1.742 (2.56), 1.752 (3.56), 1.758 (3.71), 1.768 (3.79), 1.771 (3.66), 1.777 (3.74), 1.780 (3.74), 1.787 (2.97), 1.799 (1.97), 1.808 (0.76), 1.900 (1.21), 1.915 (2.14), 1.931 (1.08), 2.101 (1.15), 2.115 (2.11), 2.133 (1.13), 2.485 (1.36), 2.522 (1.14), 2.698 (1.78), 2.716 (1.64), 2.788 (1.77), 2.804 (1.72), 3.023 (2.35), 3.043 (4.47), 3.064 (2.31), 3.181 (0.85), 3.197 (1.94), 3.209 (5.46), 3.221 (4.27), 3.231 (1.98), 3.237 (1.28), 3.247 (0.88), 3.368 (0.58), 3.378 (1.01), 3.384 (1.18), 3.387 (0.79), 3.394 (1.92), 3.401 (3.11), 3.411 (4.27), 3.421 (2.19), 3.428 (1.41), 3.431 (1.34), 3.441 (1.12), 3.444 (0.79), 3.457 (0.56), 3.921 (3.36), 3.943 (3.18), 4.521 (6.49), 4.530 (6.43), 4.687 (0.71), 4.698 (0.98), 4.708 (0.96), 4.718 (0.66), 4.769 (0.74), 4.780 (1.12), 4.790 (1.10), 4.800 (0.71), 7.828 (16.00), 7.892 (1.77), 7.896 (1.83), 7.909 (2.66), 7.911 (2.78), 7.924 (1.78), 7.928 (1.78), 8.463 (7.00), 8.467 (6.72), 8.701 (2.17), 8.710 (4.39), 8.720 (2.11).

Пример 75

rac-2-(3-{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *rac*-3-{[(3,3-дифторциклобутил)метокси]метил}-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (286 мг) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄, Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.-%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 42.0 мг (чистота 100%, 25% теор.) целевого соединения.

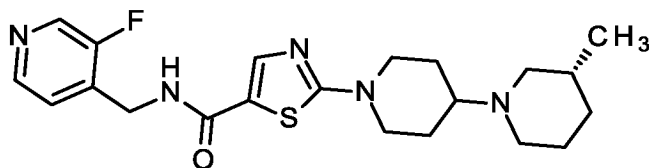
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.20$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 556 [M+H]^+$.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.911 (0.78), 0.928 (1.72), 0.945 (1.85), 0.963 (0.81), 1.374 (0.78), 1.394 (1.76), 1.414 (1.76), 1.434 (1.28), 1.441 (1.17), 1.454 (2.40), 1.466 (2.42), 1.473 (3.58), 1.486 (2.51), 1.493 (2.58), 1.596 (3.83), 1.731 (2.04), 1.759 (4.07), 1.917 (2.39), 1.935 (3.91), 1.952 (2.04), 2.110 (1.73), 2.126 (3.13), 2.144 (1.58), 2.261 (0.89), 2.274 (1.32), 2.295 (3.70), 2.317 (5.95), 2.336 (3.61), 2.485 (2.03), 2.521 (1.62), 2.564 (2.23), 2.574 (2.41), 2.578 (2.59), 2.587 (3.86), 2.601 (2.66), 2.611 (2.16), 2.701 (2.47), 2.719 (2.29), 2.789 (2.63), 2.804 (2.46), 3.029 (3.08), 3.050 (5.72), 3.070 (3.05), 3.231 (0.68), 3.247 (9.82), 3.258 (11.25), 3.358 (0.88), 3.381 (7.63), 3.389

(5.10), 3.405 (0.86), 3.921 (4.65), 3.943 (4.34), 4.524 (8.79), 4.534 (8.71), 7.823 (16.00), 7.878 (1.95), 7.882 (2.02), 7.897 (3.64), 7.910 (1.95), 7.914 (2.00), 8.458 (7.56), 8.462 (7.46), 8.665 (2.65), 8.674 (5.27), 8.684 (2.62).

Пример 76

N-[(3-фторпиридин-4-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(3-фторпиридин-4-ил)метанамина (36.3 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%/); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 21.0 мг (чистота 100%, 19% теор.) целевого соединения.

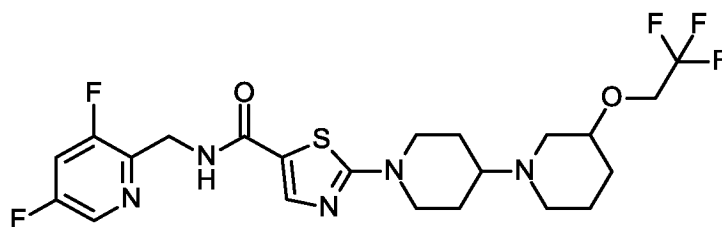
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.82$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 416$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0.788 (0.58), 0.814 (15.04), 0.825 (16.00), 0.842 (0.70), 1.371 (0.56), 1.392 (1.36), 1.412 (1.46), 1.432 (0.62), 1.473 (2.29), 1.493

(2.88), 1.511 (2.09), 1.568 (1.79), 1.589 (1.42), 1.618 (1.54), 1.640 (1.49), 1.738 (1.72), 1.756 (3.14), 1.773 (4.60), 1.792 (2.86), 2.037 (1.07), 2.056 (2.00), 2.071 (1.12), 2.425 (0.56), 2.520 (1.70), 2.653 (0.50), 2.726 (1.87), 2.738 (3.35), 2.757 (1.60), 3.042 (2.38), 3.059 (4.22), 3.080 (2.39), 3.287 (0.93), 3.937 (3.04), 3.959 (2.92), 4.466 (7.56), 4.476 (7.60), 7.336 (2.33), 7.345 (3.35), 7.355 (2.45), 7.859 (12.63), 8.383 (4.52), 8.391 (4.59), 8.511 (6.60), 8.513 (6.51), 8.819 (1.88), 8.829 (3.81), 8.839 (1.85).

Пример 77

rac-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2,2,2-трифторэтокс)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



Уксусную кислоту (12 мкл, 210 мкмоль) добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-(2,2,2-трифторэтокс)пиперидина (52.0 мг, 284 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (36.1 мг, 170 мкмоль), и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 1.5 ч, добавили больше триацетоксиборгидрида натрия (36.1 мг, 170 мкмоль), и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 2 ч, добавили насыщ. раствор NaHCO₃, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной

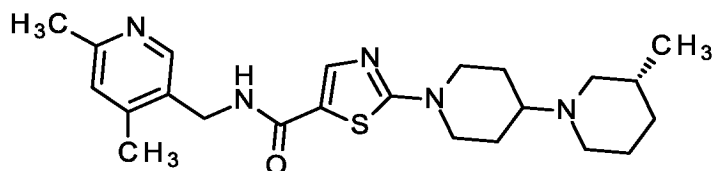
фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 7.00 мг (чистота 100%, 9% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 520 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.124 (1.34), 1.147 (1.39), 1.160 (0.64), 1.343 (1.36), 1.365 (1.39), 1.475 (1.80), 1.496 (2.67), 1.516 (1.84), 1.637 (1.77), 1.658 (1.46), 1.758 (3.69), 1.777 (3.15), 1.916 (1.56), 2.015 (1.74), 2.032 (2.94), 2.048 (1.77), 2.106 (1.29), 2.120 (2.39), 2.138 (1.28), 2.423 (0.93), 2.565 (2.35), 2.584 (0.93), 2.640 (1.95), 2.652 (2.04), 2.658 (1.76), 2.969 (1.90), 2.981 (1.80), 3.025 (2.41), 3.045 (4.81), 3.065 (2.50), 3.282 (1.41), 3.289 (0.62), 3.345 (1.02), 3.350 (0.92), 3.447 (1.28), 3.455 (1.66), 3.462 (2.19), 3.470 (1.56), 3.478 (1.17), 3.934 (3.16), 3.953 (3.03), 4.042 (1.46), 4.049 (1.60), 4.058 (4.17), 4.065 (4.12), 4.073 (4.05), 4.081 (3.91), 4.096 (1.27), 4.520 (6.74), 4.529 (6.68), 7.828 (16.00), 7.895 (1.76), 7.900 (1.83), 7.915 (2.87), 7.927 (1.78), 7.931 (1.82), 8.465 (6.78), 8.469 (6.85), 8.703 (2.10), 8.712 (4.35), 8.722 (2.21).

Пример 78

N-[(4,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (86 мкл, 50% в этилацетате, 290 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты гидрохлорида (100 мг, 262 мкмоль) и 1-(4,6-диметилпиридин-3-ил)метанамина (39.2 мг, 288 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь затем сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С:

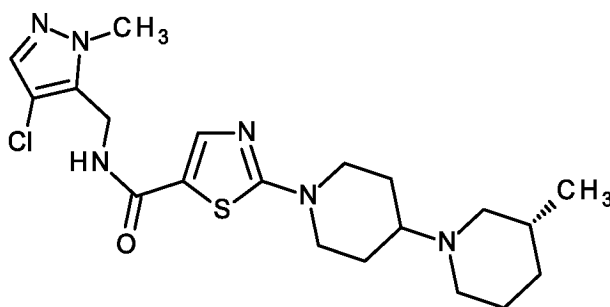
2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%%); общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 8.00 мг (чистота 100%, 7% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.53$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 426$ [M-H]⁻.

¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.57), 0.146 (0.57), 0.808 (8.12), 0.825 (8.74), 1.382 (0.62), 1.413 (0.76), 1.422 (0.69), 1.465 (1.17), 1.486 (1.46), 1.494 (1.54), 1.513 (0.97), 1.559 (0.97), 1.601 (0.93), 1.640 (0.67), 1.724 (1.01), 1.751 (2.71), 1.776 (1.44), 1.786 (1.36), 2.023 (0.58), 2.045 (0.99), 2.073 (0.56), 2.263 (16.00), 2.327 (0.71), 2.366 (1.24), 2.386 (15.84), 2.459 (0.67), 2.669 (0.76), 2.674 (0.57), 2.710 (2.03), 2.736 (1.41), 3.013 (1.10), 3.039 (1.91), 3.070 (1.13), 3.294 (2.40), 3.916 (1.56), 3.949 (1.50), 4.352 (3.75), 4.366 (3.82), 7.051 (3.86), 7.802 (8.23), 8.243 (4.42), 8.518 (0.89), 8.532 (1.87), 8.546 (0.89).

Пример 79

N-[(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



30.9 мг (0.10 ммоль) 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты, 53.2 мг (0.14 ммоль) НАТУ и 50 мкл 4-метилморфолина растворили в 0.7 мл ДМФ и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Раствор затем добавили к 29.2 мг (0.20 ммоль) 1-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-

ил)метанамина, который первоначально загрузили в лунку 96-луночного мультититрационного планшета, и мультититрационный планшет запечатали и встряхивали при КТ в течение ночи. Затем добавили 0.2 мл воды, смесь отфильтровали, и фильтрат разделили на его компоненты методом препаративной ЖХ-МС с использованием одного из следующих методов:

Методы преп. ЖХ-МС:

MS прибор: воды, HPLC прибор: воды (колонка Waters X-Bridge C18, 19 мм x 50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: вода + 0.375% аммиака, подвижная фаза В: ацетонитрил (ULC) + 0.375% аммиак с градиентом; скорость потока: 40 мл/мин; UV детектирование: DAD; 210-400 нм).

Или в качестве альтернативы:

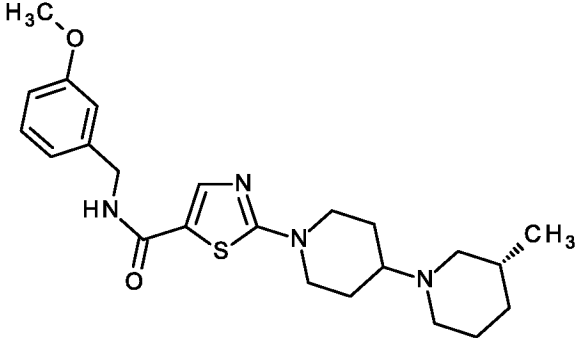
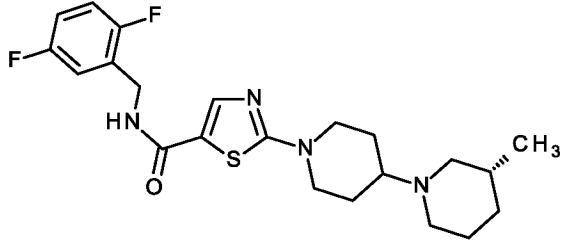
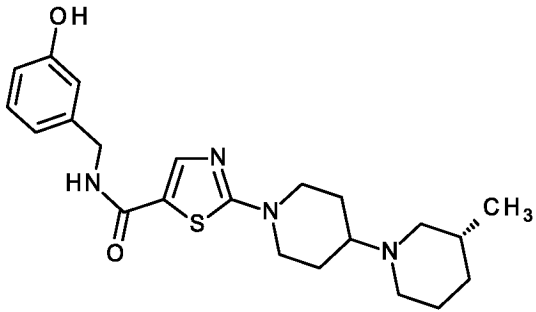
MS прибор: воды, HPLC прибор: воды (колонка Phenomenex Luna 5мк C18(2) 100A, AXIA Tech. 50 x 21.2 мм, подвижная фаза А: вода + 0.0375% муравьиная кислота, подвижная фаза В: ацетонитрил (ULC) + 0.0375% муравьиная кислота с градиентом; скорость потока: 40 мл/мин; UV детектирование: DAD; 210-400 нм).

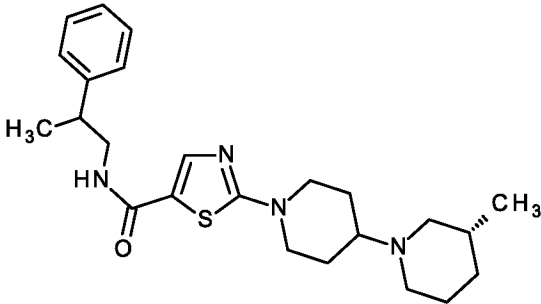
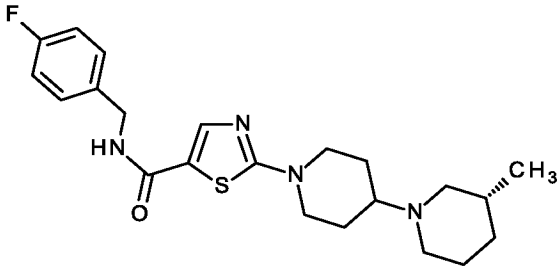
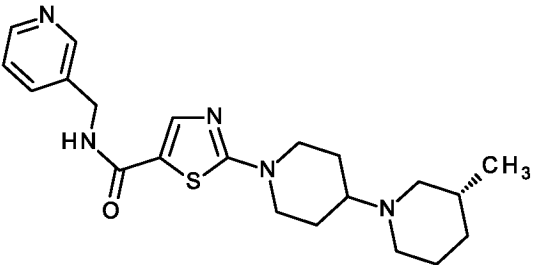
Таким образом, получили 27.7 мг (63% теор., 96% чистоты) указанного в заголовке соединения.

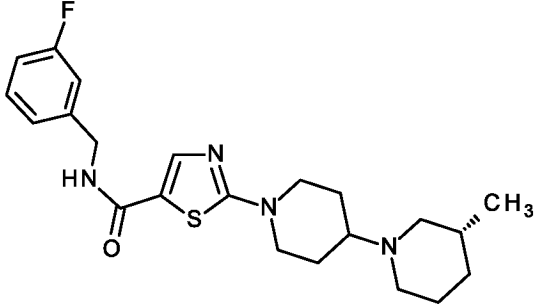
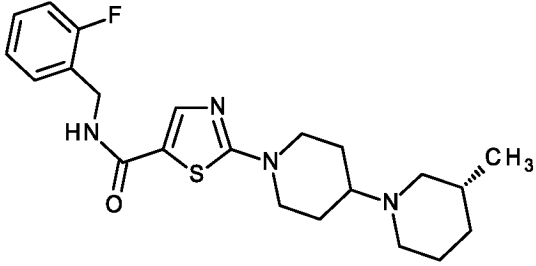
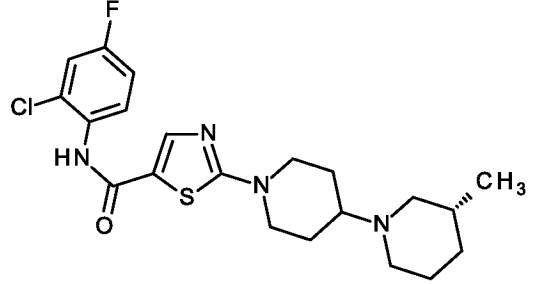
ЖХ-МС (Способ 6, ESIPos): $R_t = 0.69$ мин; $m/z = 437$ ($M+H$)⁺.

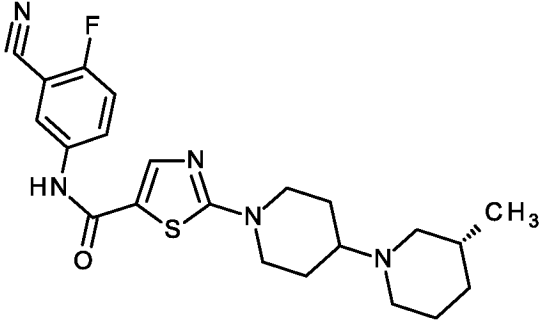
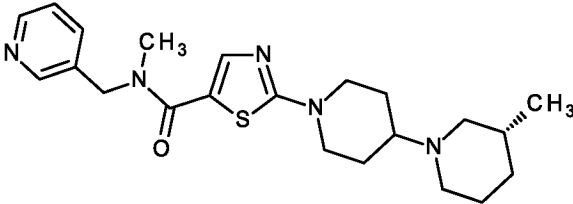
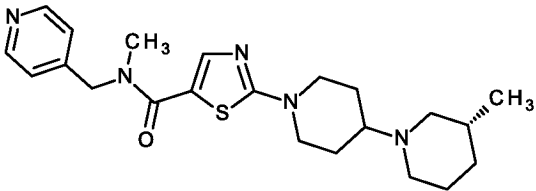
¹H-ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 0.90 (d, 3H), 1.03-1.15 (m, 1H), 1.60-1.90 (m, 6H), 2.05-2.14 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.12 (br. t, 2H), 3.33 (br. d, 1H), 3.36-3.51 (m, 1H, partially obscured by H₂O), 3.82 (s, 3H), 4.08 (br. d, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.96-9.04 (m, 1H).

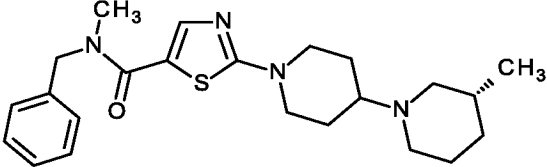
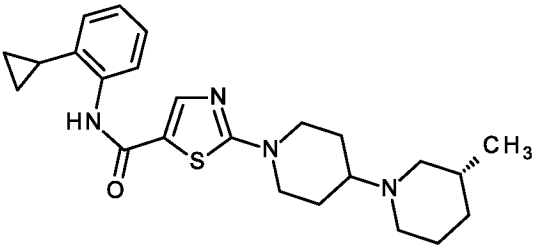
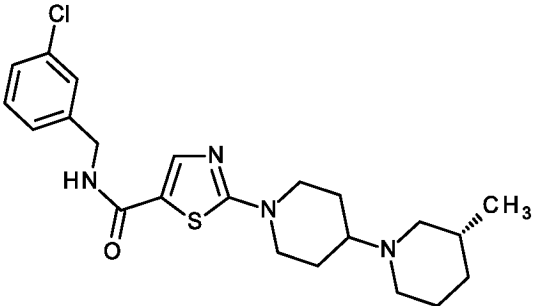
Способом параллельного синтеза по аналогии с Примером 79, следующие соединения **Примеров 80 - 98** приготовили из 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты и подходящего амина или его соли:

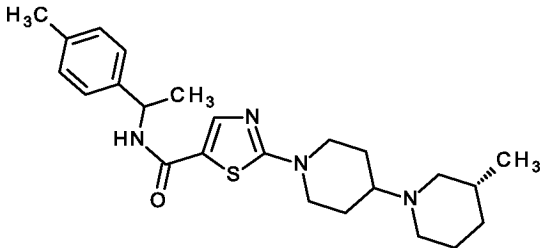
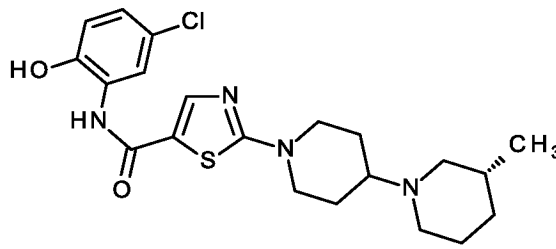
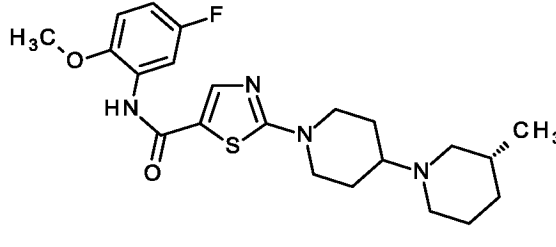
Пример	IUPAC name / структура (выход; чистота)	ЖХ-МС (Метод 6)
80	<i>N</i>-(3-метоксибензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (66% теор.; чистота 94%)	$R_t = 0.73$ мин; $m/z = 429$ ($M+H$)⁺
81	<i>N</i>-(2,5-дифторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (16% теор.; чистота 100%)	$R_t = 0.75$ мин; $m/z = 435$ ($M+H$)⁺
82	<i>N</i>-(3-гидроксибензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (67% теор.; чистота 90%)	$R_t = 0.66$ мин; $m/z = 415$ ($M+H$)⁺

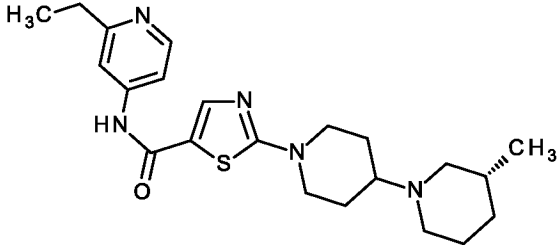
Пример	IUPAC name / структура (выход; чистота)	ЖХ-МС (Метод 6)
83	<i>rel</i>-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-2-фенилпропил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (2 диастереомера)  (50% теор.; чистота 98%)	$R_t = 0.76$ мин; $m/z = 427$ ($M+H$)⁺
84	<i>N</i>-(4-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (81% теор.; чистота 99%)	$R_t = 0.73$ мин; $m/z = 417$ ($M+H$)⁺
85	2-[(3<i>R</i>)-3-Метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (32% теор.; чистота 90%)	$R_t = 0.63$ мин; $m/z = 400$ ($M+H$)⁺

Пример	IUPAC name / структура (выход; чистота)	ЖХ-МС (Метод 6)
86	<i>N</i>-(3-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (96% теор.; чистота 91%)	$R_t = 0.72$ мин; $m/z = 417$ ($M+H$)⁺
87	<i>N</i>-(2-фторбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (72% теор.; чистота 93%)	$R_t = 0.73$ мин; $m/z = 417$ ($M+H$)⁺
88	<i>N</i>-(2-хлор-4-фторфенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (10% теор.; чистота 100%)	$R_t = 0.76$ мин; $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

Пример	IUPAC name / структура (выход; чистота)	ЖХ-МС (Метод 6)
89	<i>N</i>-(3-циано-4-фторфенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (14% теор.; чистота 94%)	$R_t = 0.77$ мин; $m/z = 428$ ($M+H$)⁺
90	<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-(пиридин-3-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (41% теор.; чистота 96%)	$R_t = 0.60$ мин; $m/z = 414$ ($M+H$)⁺
91	<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-(пиридин-4-илметил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (47% теор.; чистота 96%)	$R_t = 0.57$ мин; $m/z = 414$ ($M+H$)⁺

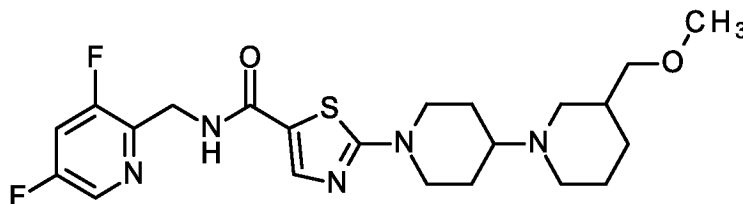
Пример	IUPAC name / структура (выход; чистота)	ЖХ-МС (Метод 6)
92	<i>N</i>-бензил-<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (11% теор.; чистота 100%)	$R_t = 0.75$ мин; $m/z = 413$ ($M+H$)⁺
93	<i>N</i>-(2-циклопропилфенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (6% теор.; чистота 100%)	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 425$ ($M+H$)⁺
94	<i>N</i>-(3-хлорбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (35% теор.; чистота 98%)	$R_t = 0.85$ мин; $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

Пример	IUPAC name / структура (выход; чистота)	ЖХ-МС (Метод 6)
95	<i>rel</i>-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(4-метилфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (2 диастереомера)  (12% теор.; чистота 99%)	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 427$ ($M+H$)⁺
96	<i>N</i>-(5-хлор-2-гидроксифенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (12% теор.; чистота 96%)	$R_t = 0.85$ мин; $m/z = 435$ ($M+H$)⁺
97	<i>N</i>-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (22% теор.; чистота 97%)	$R_t = 0.87$ мин; $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

Пример	IUPAC name / структура (выход; чистота)	ЖХ-МС (Метод 6)
98	<i>N</i>-(2-этилпиридин-4-ил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  (4% теор.; чистота 91%)	$R_t = 0.65$ мин; $m/z = 414$ ($M+H$)⁺

Пример 99

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



45 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 10.838 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 60°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 23 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

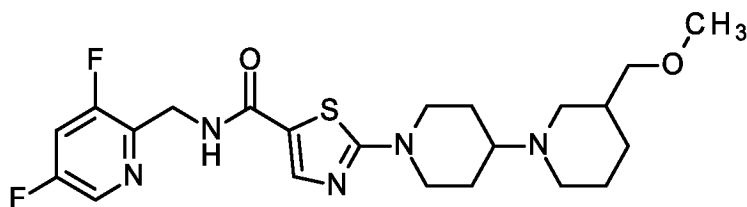
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ [$M+H$]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0.911 (0.66), 0.927 (0.72), 1.392 (0.58), 1.410 (0.63), 1.436 (0.52), 1.457 (1.21), 1.477 (1.28), 1.497 (0.51), 1.582 (1.53), 1.598 (1.39),

1.719 (0.66), 1.758 (1.52), 1.778 (1.33), 1.887 (0.89), 1.904 (1.48), 1.921 (0.77), 2.097 (0.59), 2.114 (1.12), 2.132 (0.59), 2.707 (0.80), 2.726 (0.79), 2.796 (0.89), 2.809 (0.83), 3.026 (1.13), 3.044 (2.13), 3.065 (1.14), 3.136 (0.55), 3.151 (1.82), 3.164 (3.39), 3.173 (1.89), 3.189 (0.57), 3.203 (16.00), 3.919 (1.63), 3.941 (1.53), 4.522 (2.97), 4.531 (2.96), 7.822 (5.28), 7.879 (0.69), 7.897 (1.23), 7.910 (0.69), 8.459 (2.58), 8.462 (2.46), 8.663 (0.90), 8.673 (1.76), 8.682 (0.91).

Пример 100

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



45 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 11.879 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IE 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 60°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 19 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

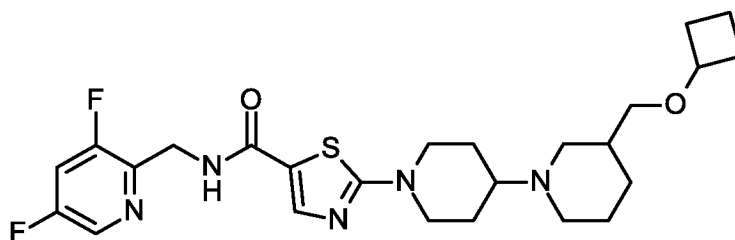
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.87$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.912 (0.54), 0.927 (0.59), 1.393 (0.47), 1.411 (0.49), 1.437 (0.45), 1.458 (0.99), 1.469 (0.70), 1.478 (1.03), 1.497 (0.43), 1.582 (1.26), 1.599 (1.14), 1.720 (0.53), 1.759 (1.25), 1.778 (1.08), 1.887 (0.77), 1.904 (1.24), 1.921 (0.65), 2.098 (0.48), 2.113 (0.90), 2.132 (0.48), 2.521 (0.54), 2.708 (0.69), 2.725 (0.65), 2.795 (0.72), 2.809 (0.70), 3.027 (0.95), 3.044 (1.74), 3.065 (0.96), 3.136 (0.52), 3.151 (1.62), 3.164 (3.04), 3.173 (1.73), 3.179 (0.62), 3.189 (0.51), 3.203 (16.00), 3.920 (1.30), 3.942 (1.23), 4.523 (2.44), 4.532 (2.44), 7.822 (5.22), 7.878 (0.60), 7.882 (0.63),

7.897 (1.01), 7.910 (0.61), 7.914 (0.60), 8.459 (2.33), 8.462 (2.25), 8.664 (0.75), 8.673 (1.50), 8.683 (0.73).

Пример 101

ent-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



28 мг *rac*-2-{3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 35°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 13.192 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 40°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 11 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

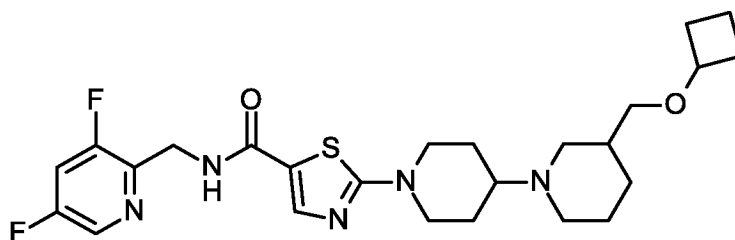
ЖХ-МС (Способ 4): R_t = 0.61 мин; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.890 (0.70), 0.905 (1.48), 0.923 (1.66), 0.941 (0.75), 1.236 (0.70), 1.365 (0.68), 1.384 (1.52), 1.391 (1.55), 1.405 (2.41), 1.409 (2.43), 1.422 (3.30), 1.426 (2.37), 1.436 (2.51), 1.439 (3.65), 1.453 (3.11), 1.457 (3.28), 1.469 (3.44), 1.477 (2.22), 1.488 (2.22), 1.576 (3.79), 1.592 (5.01), 1.608 (3.25), 1.626 (1.13), 1.661 (1.66), 1.736 (0.87), 1.757 (5.34), 1.765 (5.46), 1.772 (5.55), 1.779 (5.30), 1.809 (0.51), 1.892 (2.15), 1.909 (3.40), 1.926 (1.85), 2.088 (1.66), 2.092 (2.09), 2.105 (5.13), 2.120 (5.86), 2.132 (1.97), 2.136 (2.23), 2.421 (0.40), 2.523 (1.40), 2.693 (2.11), 2.711 (1.92), 2.788 (2.15), 2.803 (2.11), 3.027 (2.76), 3.045 (5.15), 3.065 (2.86), 3.077 (1.68), 3.093 (4.48), 3.106 (7.14), 3.117 (4.69), 3.123 (1.81), 3.132 (1.31), 3.260 (0.75), 3.797 (0.82), 3.810 (2.77), 3.822 (3.96), 3.834 (2.63), 3.846 (0.73), 3.924 (4.03), 3.945 (3.80),

4.523 (7.43), 4.532 (7.38), 7.822 (16.00), 7.878 (1.81), 7.882 (1.92), 7.897 (3.16), 7.910 (1.88), 7.913 (1.87), 8.458 (7.01), 8.462 (6.89), 8.664 (2.34), 8.673 (4.66), 8.683 (2.34).

Пример 102

ent-2-{3-[(Циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



28 мг *rac*-2-{3-[(циклобутилокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 15 мл/мин; температура 35°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 15.649 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IG 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 40°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 15 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

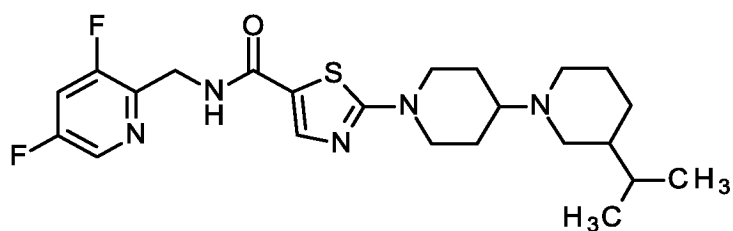
ЖХ-МС (Способ 4): $R_t = 0.61$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.892 (0.70), 0.911 (1.47), 0.925 (1.61), 0.944 (0.75), 1.181 (0.58), 1.236 (0.75), 1.393 (1.83), 1.406 (2.67), 1.410 (2.79), 1.423 (3.49), 1.427 (2.71), 1.437 (2.88), 1.441 (3.93), 1.454 (3.44), 1.458 (3.62), 1.471 (3.83), 1.479 (2.52), 1.490 (2.38), 1.578 (4.21), 1.593 (5.37), 1.609 (3.64), 1.627 (1.42), 1.664 (1.80), 1.737 (1.27), 1.758 (5.60), 1.766 (5.97), 1.773 (5.87), 1.781 (5.68), 1.810 (0.82), 1.898 (1.60), 1.915 (2.56), 1.931 (1.34), 2.089 (2.00), 2.093 (2.40), 2.107 (5.04), 2.111 (4.26), 2.117 (4.59), 2.122 (4.87), 2.136 (2.03), 2.423 (0.43), 2.572 (0.60), 2.697 (1.87), 2.716 (1.71), 2.793 (2.04), 2.808 (1.91), 3.028 (2.85), 3.046 (5.10), 3.066 (3.05), 3.078 (2.04), 3.094 (4.70), 3.108 (6.61), 3.118 (4.75), 3.124 (2.06), 3.134 (1.53), 3.798 (0.78), 3.811 (2.64), 3.822 (3.74), 3.835 (2.51), 3.847 (0.68), 3.926 (3.99), 3.947 (3.69), 4.524 (7.26),

4.533 (7.00), 7.824 (16.00), 7.878 (2.01), 7.882 (2.03), 7.895 (2.96), 7.898 (2.98), 7.910 (1.94), 7.914 (1.86), 8.459 (7.08), 8.463 (6.55), 8.665 (2.41), 8.675 (4.52), 8.684 (2.21).

Пример 103

rac-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-изопропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



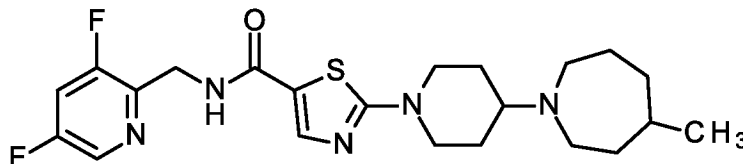
N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50.0 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-изопропилпиперидина (36.1 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль) и перемешивание смеси продолжили при комнатной температуре. Через 15 ч, добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 23.0 мг (100% чистоты, 35% теор.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.85$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.837 (14.82), 0.843 (15.99), 0.848 (16.00), 0.854 (15.31), 0.877 (1.10), 0.883 (1.12), 0.897 (1.16), 0.903 (1.14), 0.917 (0.49), 0.923 (0.43), 1.160 (0.54), 1.171 (0.93), 1.177 (1.09), 1.183 (0.97), 1.188 (1.09), 1.195 (0.85), 1.206 (0.49), 1.334 (0.44), 1.354 (1.17), 1.375 (1.58), 1.387 (1.58), 1.398 (2.24), 1.409 (1.94), 1.420 (1.12), 1.441 (0.42), 1.448 (0.49), 1.461 (1.12), 1.467 (1.32), 1.486 (1.96), 1.506 (1.42), 1.525 (0.55), 1.533 (0.43), 1.600 (1.43), 1.606 (1.16), 1.616 (0.92), 1.622 (1.22), 1.627 (0.94), 1.647 (1.19), 1.668 (1.14), 1.765 (1.59), 1.778 (2.27), 1.792 (1.35), 1.866 (1.66), 1.883 (3.02), 1.901 (1.55), 2.024 (1.02), 2.038 (1.80), 2.042 (1.78), 2.057 (1.01), 2.524 (1.03), 2.733 (1.42), 2.751 (1.37), 2.770 (1.47), 2.786 (1.40), 3.020 (1.59), 3.026 (1.23), 3.041 (2.88), 3.057 (1.18), 3.063 (1.59), 3.931 (2.24), 3.948 (2.14), 4.523 (4.92), 4.532 (4.94), 7.821 (13.40), 7.879 (1.40), 7.883 (1.52), 7.895 (2.03), 7.898 (2.11), 7.910 (1.43), 7.914 (1.50), 8.459 (5.28), 8.462 (5.28), 8.662 (1.61), 8.672 (3.25), 8.681 (1.63).

Пример 104

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



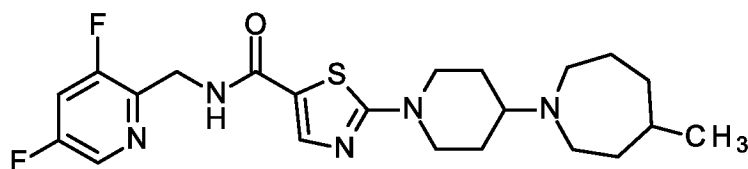
33 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 70% н-гептан, подвижная фаза В: 30% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 60°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 10.241 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 70% н-гептан, подвижная фаза В: 30% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 60°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 15 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.876 (16.00), 0.887 (15.94), 1.181 (1.40), 1.200 (1.81), 1.223 (2.27), 1.240 (2.37), 1.257 (1.01), 1.446 (2.85), 1.460 (3.55), 1.479 (2.38), 1.572 (1.57), 1.595 (1.81), 1.613 (1.45), 1.619 (1.81), 1.642 (3.31), 1.648 (3.08), 1.655 (2.78), 1.756 (2.90), 2.422 (0.41), 2.611 (1.54), 2.668 (2.96), 3.023 (2.75), 3.040 (5.00), 3.061 (2.82), 3.926 (3.42), 3.946 (3.24), 4.523 (7.45), 4.532 (7.44), 7.820 (14.18), 7.879 (1.77), 7.882 (1.83), 7.895 (3.04), 7.910 (1.83), 7.914 (1.85), 8.458 (6.84), 8.462 (6.66), 8.663 (2.10), 8.672 (4.24), 8.682 (2.21).

Пример 105

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 2*)



33 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(4-метилазепан-1-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak АУ-Н, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза: 70% н-гептан, подвижная фаза В: 30% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 60°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 10.783 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak АУ-Н 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 70% н-гептан, подвижная фаза В: 30% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 60°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 16 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

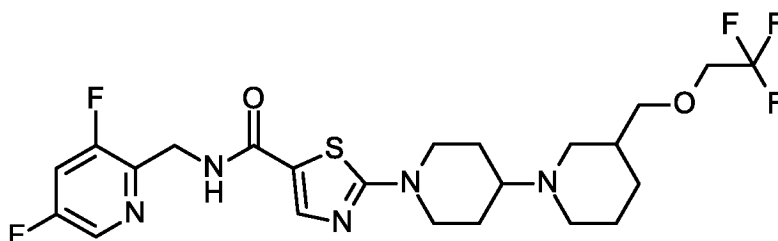
ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.98 мин; MS (ESIpos): m/z = 450 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.876 (15.76), 0.887 (16.00), 1.181 (1.39), 1.201 (1.73), 1.223 (2.16), 1.240 (2.40), 1.257 (1.05), 1.444 (2.79), 1.458 (3.56), 1.477 (2.43), 1.572 (1.52), 1.596 (1.76), 1.641 (3.34), 1.647 (3.12), 1.655 (2.79), 1.754 (3.00), 2.610 (1.55), 2.664 (3.12), 3.023 (2.70), 3.040 (4.97), 3.060 (2.82), 3.258 (0.86), 3.324 (0.78), 3.924 (3.44), 3.944 (3.25), 4.522 (7.39), 4.531 (7.46), 7.819 (14.10), 7.879

(1.72), 7.882 (1.79), 7.895 (3.01), 7.910 (1.67), 7.914 (1.76), 8.458 (6.66), 8.462 (6.47), 8.663 (2.16), 8.672 (4.25), 8.682 (2.15).

Пример 106

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокс)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 1*)



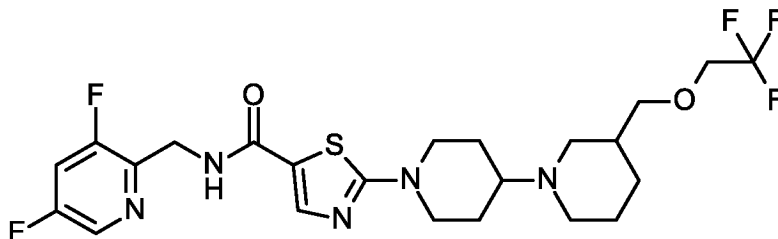
53 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокс)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамиды разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 55% н-гептан, подвижная фаза В: 45% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 60°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 5.622 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 70°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 27 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.09$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 534 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.957 (1.60), 0.972 (1.65), 0.991 (0.73), 1.405 (1.42), 1.422 (1.56), 1.433 (1.26), 1.453 (2.17), 1.474 (3.10), 1.493 (2.23), 1.591 (3.88), 1.609 (3.56), 1.771 (4.73), 1.974 (1.76), 2.155 (1.88), 2.697 (1.60), 2.780 (1.80), 2.796 (1.72), 3.030 (2.88), 3.051 (5.58), 3.071 (2.93), 3.322 (0.44), 3.426 (0.55), 3.443 (8.06), 3.454 (9.47), 3.926 (4.21), 3.948 (4.04), 3.977 (3.49), 3.993 (10.05), 4.008 (9.84), 4.024 (3.21), 4.524 (8.20), 4.533 (8.19), 7.823 (16.00), 7.879 (1.88), 7.882 (2.06), 7.898 (3.42), 7.910 (1.91), 7.914 (2.03), 8.458 (7.35), 8.462 (7.51), 8.667 (2.44), 8.676 (4.94), 8.685 (2.45).

Пример 107

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



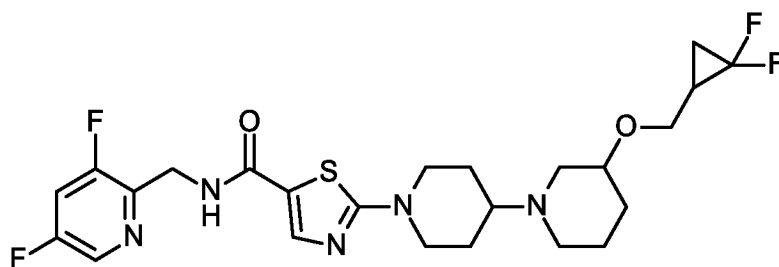
53 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-{3-[(2,2,2-трифторэтокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-1,3-тиазол-5-карбоксамиды разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 55% н-гептан, подвижная фаза В: 45% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 60°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 6.301 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 70°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 25 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 534$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.956 (1.27), 0.972 (1.33), 1.403 (1.14), 1.422 (1.29), 1.433 (1.11), 1.453 (1.79), 1.473 (2.52), 1.493 (1.88), 1.592 (3.06), 1.608 (2.89), 1.770 (3.84), 1.973 (1.45), 2.154 (1.54), 2.693 (1.28), 2.780 (1.42), 2.794 (1.42), 3.030 (2.30), 3.050 (4.43), 3.071 (2.43), 3.426 (0.52), 3.443 (6.29), 3.454 (7.83), 3.926 (3.34), 3.947 (3.28), 3.977 (3.35), 3.992 (9.35), 4.008 (9.05), 4.024 (3.07), 4.524 (6.38), 4.532 (6.45), 7.823 (16.00), 7.878 (1.79), 7.882 (1.93), 7.895 (2.60), 7.897 (2.76), 7.910 (1.89), 7.914 (1.90), 8.458 (6.68), 8.462 (6.64), 8.666 (2.02), 8.676 (4.13), 8.685 (2.11).

Пример 108

диамикс-2-{3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль) добавили к раствору *динамикс*-3-[(2,2-дифторциклопропил)метокси]пиперидин сульфат гидрохлорида (185 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего к смеси добавили *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 284 мкмоль) и уксусную кислоту (19 мкл, 340 мкмоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч, триацетоксиборгидрид натрия (90.2 мг, 426 мкмоль) добавили к смеси, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 10.0 мг (чистота 100%, 7% теор.) целевого соединения.

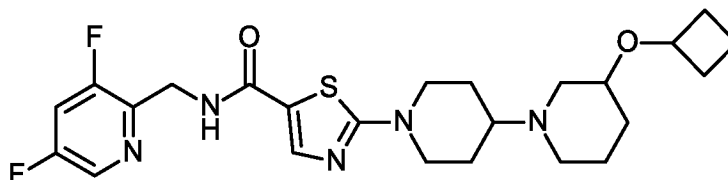
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.05$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.074 (1.61), 1.091 (1.50), 1.237 (1.72), 1.251 (1.61), 1.348 (1.50), 1.367 (1.61), 1.488 (2.47), 1.548 (1.93), 1.556 (1.40), 1.568 (1.83),

1.623 (1.83), 1.764 (3.97), 1.783 (3.54), 1.907 (2.58), 1.963 (1.61), 1.982 (2.79), 1.997 (1.61), 2.098 (1.83), 2.383 (0.97), 2.422 (1.29), 2.566 (1.40), 2.611 (0.86), 2.651 (2.79), 2.942 (2.04), 2.956 (1.93), 3.023 (2.79), 3.043 (5.26), 3.063 (2.79), 3.254 (1.40), 3.260 (0.64), 3.315 (3.76), 3.322 (3.97), 3.375 (1.07), 3.391 (2.58), 3.406 (2.79), 3.423 (1.40), 3.570 (2.04), 3.581 (1.93), 3.928 (3.65), 3.950 (3.44), 4.524 (7.73), 4.532 (7.84), 7.822 (16.00), 7.879 (1.93), 7.883 (2.15), 7.897 (3.22), 7.910 (2.04), 7.914 (2.04), 8.459 (7.30), 8.462 (7.41), 8.666 (2.36), 8.675 (4.83), 8.685 (2.36).

Пример 109

rac-2-[3-(Циклобутилокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль) и уксусную кислоту (19 мкл, 340 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 284 мкмоль) и *rac*-3-(циклобутилокси)пиперидин сульфат гидрохлорида (164 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (90.2 мг, 426 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В.

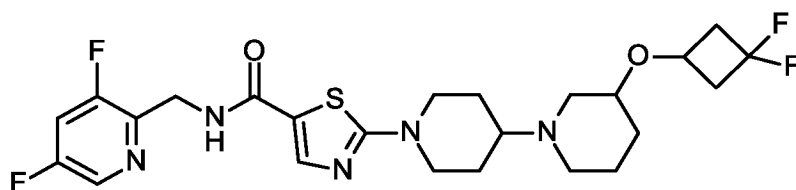
Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 10.0 мг (чистота 100%, 7% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.04$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 492 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.034 (0.72), 1.046 (1.63), 1.069 (1.63), 1.083 (0.81), 1.091 (0.68), 1.311 (0.68), 1.333 (1.54), 1.352 (1.72), 1.372 (1.08), 1.385 (1.04), 1.390 (1.58), 1.403 (2.76), 1.407 (1.72), 1.416 (1.72), 1.420 (3.07), 1.433 (1.99), 1.438 (2.26), 1.445 (1.31), 1.458 (2.98), 1.464 (3.12), 1.478 (3.30), 1.485 (3.12), 1.498 (1.45), 1.505 (1.27), 1.550 (0.90), 1.567 (2.53), 1.585 (2.71), 1.600 (2.85), 1.623 (1.76), 1.757 (4.84), 1.777 (6.37), 1.790 (4.07), 1.810 (3.30), 1.823 (2.53), 1.838 (1.76), 1.937 (2.21), 1.953 (3.66), 1.969 (2.26), 2.046 (1.49), 2.064 (2.71), 2.079 (1.54), 2.112 (3.44), 2.120 (3.39), 2.383 (0.45), 2.422 (0.59), 2.465 (0.50), 2.611 (0.54), 2.641 (2.26), 2.651 (1.94), 2.659 (2.12), 2.864 (2.08), 2.882 (1.94), 3.019 (2.89), 3.037 (5.24), 3.057 (2.94), 3.234 (1.63), 3.243 (2.12), 3.250 (2.85), 3.257 (3.12), 3.924 (3.98), 3.946 (3.84), 3.968 (0.90), 3.980 (2.71), 3.993 (3.80), 4.005 (2.62), 4.017 (0.77), 4.523 (7.73), 4.532 (7.73), 7.823 (16.00), 7.879 (1.90), 7.882 (2.08), 7.897 (3.30), 7.910 (1.99), 7.914 (2.03), 8.459 (7.28), 8.462 (7.37), 8.666 (2.44), 8.676 (4.79), 8.685 (2.44).

Пример 110

rac-2-{3-[(3,3-дифторциклобутил)окси][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1.1 ммоль) и уксусную кислоту (19 мкл, 340 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (100 мг, 284 мкмоль) и *rac*-3-[(3,3-дифторциклобутил)окси]пиперидин сульфат гидрохлорида (185 мг, 568 мкмоль) в 5 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия

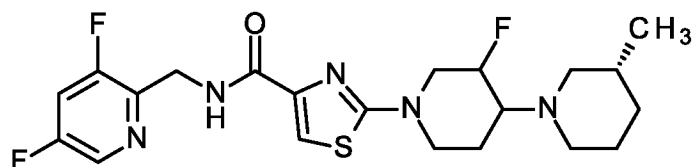
(90.2 мг, 426 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 30.0 мг (чистота 100%, 20% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.06$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 528 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.083 (0.83), 1.097 (2.04), 1.119 (2.12), 1.134 (0.94), 1.324 (0.86), 1.344 (1.99), 1.364 (2.10), 1.384 (0.88), 1.478 (3.86), 1.498 (4.08), 1.518 (1.52), 1.621 (2.46), 1.643 (2.15), 1.757 (5.57), 1.777 (4.80), 1.853 (2.32), 1.867 (2.21), 2.003 (2.54), 2.019 (4.36), 2.035 (2.65), 2.084 (1.85), 2.100 (3.42), 2.117 (1.88), 2.422 (2.26), 2.431 (2.76), 2.441 (2.59), 2.446 (2.68), 2.451 (2.73), 2.459 (2.87), 2.468 (2.12), 2.524 (2.07), 2.561 (1.68), 2.636 (2.87), 2.654 (2.79), 2.874 (4.00), 2.884 (5.49), 2.901 (3.70), 3.019 (3.59), 3.040 (6.90), 3.061 (3.56), 3.257 (0.66), 3.265 (0.69), 3.308 (2.37), 3.317 (2.76), 3.325 (3.06), 3.331 (2.48), 3.340 (1.74), 3.929 (5.08), 3.951 (4.86), 4.101 (2.37), 4.524 (9.90), 4.533 (9.74), 7.824 (16.00), 7.882 (2.21), 7.897 (4.14), 7.914 (2.18), 8.459 (7.92), 8.462 (8.17), 8.667 (2.84), 8.677 (5.71), 8.686 (2.92).

Пример 111

динамикс-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *диамикс*-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (70.9 мг, 259 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 78.0 мг (чистота 100%, 57% теор.) целевого соединения.

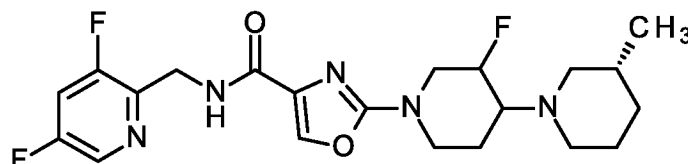
ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.95$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 454$ [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.816 (10.43), 0.823 (12.35), 0.826 (12.52), 0.834 (10.93), 0.849 (1.65), 0.869 (0.67), 1.386 (0.84), 1.406 (1.13), 1.428 (1.10), 1.448 (0.90), 1.469 (0.43), 1.497 (0.61), 1.503 (0.75), 1.514 (0.75), 1.552 (0.84), 1.572 (2.20), 1.588 (1.25), 1.594 (1.45), 1.629 (1.77), 1.649 (1.68), 1.689 (1.68), 1.706 (1.97), 1.887 (1.48), 1.896 (1.86), 1.904 (2.87), 1.917 (2.26), 1.923 (2.52), 1.938 (1.57), 1.946 (1.48), 1.958 (0.55), 1.965 (0.43), 2.175 (1.28), 2.193 (2.38), 2.210 (1.19), 2.591 (1.04), 2.596 (1.01), 2.611 (1.25), 2.650 (1.25), 2.672 (1.01), 2.838 (3.19), 2.846 (3.16), 3.105 (1.42), 3.122 (2.61), 3.126 (2.52), 3.143 (1.42), 3.213 (2.09), 3.236 (2.17), 3.262 (0.78), 3.279 (3.51), 3.302 (2.87), 4.028 (1.68), 4.049 (1.59), 4.189 (1.10), 4.210 (2.03), 4.229 (1.01),

4.578 (7.30), 4.588 (7.30), 5.065 (2.26), 5.149 (2.29), 7.373 (16.00), 7.883 (1.88), 7.887 (2.00), 7.902 (2.96), 7.915 (1.88), 7.919 (1.94), 8.452 (7.65), 8.456 (8.70), 8.467 (4.12), 8.477 (2.09).

Пример 112

диамикс-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид



2-хлор-*N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксамид* (100 мг, 314 мкмоль) и *диамикс-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин* дигидрохлорид (86.5 мг, 317 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 81.0 мг (чистота 100%, 51% теор.) целевого соединения.

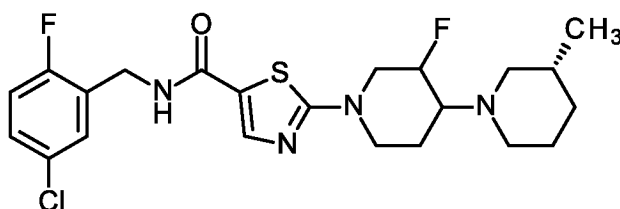
ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.88 мин; MS (ESIpos): m/z = 438 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.809 (11.35), 0.817 (14.02), 0.820 (14.57), 0.827 (12.10), 0.841 (2.08), 0.862 (0.75), 1.379 (1.01), 1.398 (1.40), 1.419 (1.40), 1.440

(1.11), 1.460 (0.55), 1.505 (0.91), 1.564 (2.73), 1.586 (1.85), 1.623 (2.24), 1.644 (4.13), 1.665 (2.50), 1.864 (1.53), 1.880 (3.45), 1.889 (3.32), 1.900 (2.57), 1.906 (2.57), 2.068 (5.46), 2.160 (1.56), 2.178 (3.09), 2.197 (1.63), 2.578 (1.40), 2.615 (1.46), 2.636 (1.33), 2.824 (4.33), 3.057 (1.72), 3.075 (3.28), 3.096 (1.76), 3.181 (2.67), 3.205 (2.83), 3.246 (2.83), 3.259 (1.01), 3.271 (3.77), 3.317 (0.52), 4.085 (2.37), 4.106 (2.28), 4.130 (1.63), 4.150 (2.67), 4.173 (1.46), 4.561 (9.04), 4.570 (9.01), 5.028 (2.86), 5.111 (2.89), 7.883 (2.02), 7.887 (2.05), 7.901 (3.64), 7.915 (2.05), 7.919 (2.02), 8.004 (16.00), 8.207 (2.47), 8.217 (4.81), 8.226 (2.37), 8.459 (7.93), 8.463 (7.61).

Пример 113

динамикс-N-(5-хлор-2-фторбензил)-2-[(3R)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-N-(5-хлор-2-фторбензил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 286 мкмоль) и *динамикс*-(3R)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (67.7 мг, 248 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт,

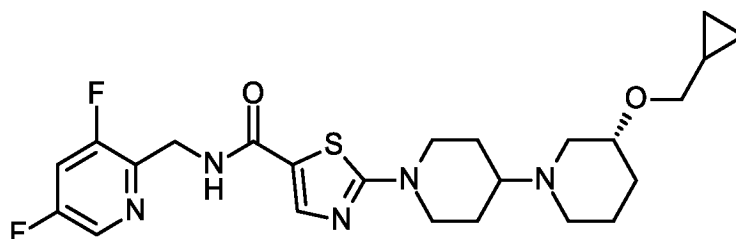
объединили илиофилизовали. Получили 25.0 мг (чистота 97%, 18% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 469 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.809 (11.21), 0.818 (13.98), 0.820 (14.09), 0.828 (11.39), 0.843 (2.02), 0.863 (0.72), 1.122 (0.47), 1.381 (0.94), 1.401 (1.30), 1.423 (1.26), 1.443 (1.08), 1.464 (0.58), 1.496 (0.90), 1.565 (2.85), 1.587 (1.84), 1.623 (2.16), 1.645 (2.09), 1.681 (1.98), 1.699 (2.38), 1.884 (3.14), 1.892 (3.71), 1.909 (2.56), 1.927 (0.58), 2.162 (1.41), 2.180 (2.70), 2.199 (1.41), 2.384 (0.43), 2.422 (0.47), 2.607 (1.37), 2.622 (1.15), 2.665 (1.15), 2.682 (1.15), 2.823 (4.07), 3.143 (1.62), 3.160 (3.03), 3.181 (1.69), 3.241 (2.59), 3.265 (3.96), 3.307 (3.14), 3.332 (2.49), 3.411 (0.86), 4.001 (2.09), 4.024 (1.98), 4.174 (1.37), 4.195 (2.34), 4.217 (1.23), 4.405 (10.20), 4.414 (10.13), 5.058 (2.77), 5.140 (2.74), 7.231 (3.17), 7.247 (6.09), 7.262 (3.96), 7.352 (4.36), 7.362 (6.56), 7.375 (2.56), 7.382 (2.45), 7.822 (16.00), 8.713 (2.52), 8.722 (5.01), 8.732 (2.56).

Пример 114

2-[(3*R*)-3-(Циклопропилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (80.2 мг, 240 мкмоль) и (3*R*)-3-(циклопропилметокси)-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (66.0 мг, 212 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм, подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С:

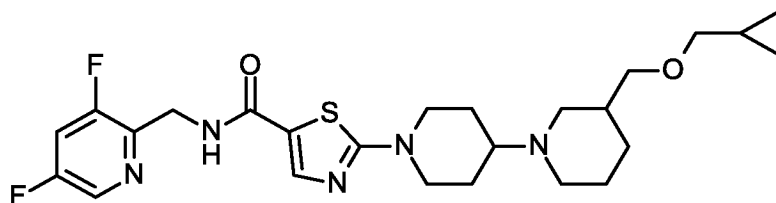
2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 46.0 мг (чистота 100%, 39% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.01$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 492 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.116 (2.25), 0.124 (7.52), 0.131 (7.71), 0.140 (2.25), 0.411 (2.21), 0.417 (6.60), 0.420 (6.38), 0.431 (6.78), 0.433 (6.27), 0.440 (1.84), 0.915 (0.77), 0.926 (1.59), 0.937 (2.32), 0.948 (1.55), 1.023 (0.59), 1.030 (0.66), 1.044 (1.59), 1.067 (1.66), 1.080 (0.77), 1.088 (0.66), 1.320 (0.70), 1.339 (1.59), 1.359 (1.62), 1.380 (0.70), 1.455 (1.11), 1.474 (2.95), 1.486 (2.40), 1.494 (3.13), 1.514 (1.25), 1.613 (2.06), 1.636 (1.73), 1.762 (4.17), 1.781 (3.65), 1.885 (1.81), 1.900 (1.73), 1.933 (2.21), 1.949 (3.69), 1.965 (2.25), 2.067 (1.51), 2.081 (2.73), 2.099 (1.47), 2.422 (0.44), 2.521 (1.73), 2.557 (1.33), 2.652 (2.54), 2.671 (2.14), 2.943 (2.18), 2.955 (2.03), 3.021 (2.80), 3.040 (5.46), 3.060 (2.88), 3.243 (14.49), 3.255 (14.56), 3.268 (3.61), 3.320 (0.81), 3.927 (3.80), 3.946 (3.61), 4.523 (7.74), 4.532 (7.71), 7.822 (16.00), 7.878 (1.92), 7.882 (1.99), 7.895 (3.17), 7.910 (1.95), 7.914 (1.92), 8.459 (7.37), 8.462 (7.12), 8.665 (2.43), 8.675 (4.83), 8.684 (2.40).

Пример 115

ent-2-{3-[(Циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 1)



67 мг *rac*-2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделили на

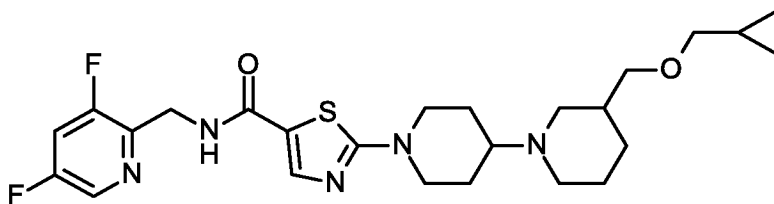
энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 60% н-гептан, подвижная фаза В: 40% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 8.062 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 55°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 30 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.146 (2.10), -0.024 (1.44), -0.017 (5.45), -0.009 (5.51), 0.275 (1.55), 0.282 (4.53), 0.285 (4.49), 0.288 (2.09), 0.295 (4.69), 0.298 (4.42), 0.305 (1.34), 0.755 (0.46), 0.773 (1.01), 0.791 (1.41), 0.794 (1.44), 0.804 (1.40), 0.807 (1.47), 0.815 (1.92), 0.823 (1.00), 0.826 (1.08), 0.835 (0.50), 1.230 (0.43), 1.249 (1.00), 1.269 (1.02), 1.290 (0.76), 1.298 (0.72), 1.310 (1.42), 1.322 (1.47), 1.330 (2.10), 1.338 (1.53), 1.350 (1.51), 1.369 (0.44), 1.433 (1.41), 1.439 (1.58), 1.451 (2.33), 1.467 (1.38), 1.566 (1.12), 1.617 (2.07), 1.623 (2.07), 1.764 (0.92), 1.781 (1.55), 1.798 (0.81), 1.965 (0.79), 1.983 (1.44), 2.000 (0.76), 2.352 (9.20), 2.355 (11.79), 2.357 (8.79), 2.369 (1.29), 2.394 (16.00), 2.580 (1.15), 2.662 (1.37), 2.678 (1.31), 2.885 (1.91), 2.904 (3.60), 2.923 (1.91), 3.026 (9.38), 3.037 (9.30), 3.053 (1.05), 3.069 (3.29), 3.080 (5.47), 3.089 (3.47), 3.095 (1.22), 3.105 (0.91), 3.143 (10.67), 3.780 (2.83), 3.801 (2.66), 4.379 (5.25), 4.388 (5.22), 7.679 (11.00), 7.732 (1.28), 7.735 (1.33), 7.748 (2.15), 7.750 (2.18), 7.763 (1.30), 7.767 (1.30), 8.313 (4.95), 8.316 (4.80), 8.520 (1.64), 8.529 (3.26), 8.538 (1.62).

Пример 116

ent-2-{3-[(Циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



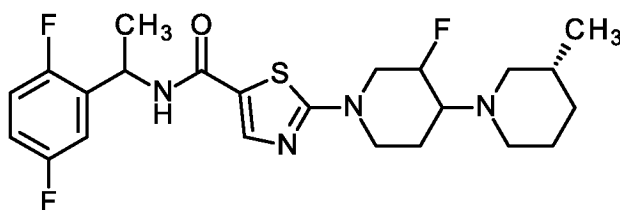
67 мг *rac*-2-{3-[(циклопропилметокси)метил][1,4'-бипиперидин]-1'-ил}-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 60% н-гептан, подвижная фаза В: 40% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 15 мл/мин; температура 55°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 8.740 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak AY-H 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; температура 55°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 28 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.07$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.146 (2.11), -0.024 (0.87), -0.017 (3.12), -0.015 (3.03), -0.009 (3.17), -0.007 (3.10), 0.275 (0.95), 0.282 (2.68), 0.285 (2.76), 0.288 (1.22), 0.292 (1.19), 0.295 (2.78), 0.298 (2.72), 0.305 (0.83), 0.774 (0.55), 0.791 (0.83), 0.793 (0.81), 0.804 (0.78), 0.807 (0.82), 0.815 (1.19), 0.823 (0.58), 0.826 (0.62), 1.250 (0.55), 1.270 (0.56), 1.291 (0.42), 1.298 (0.41), 1.310 (0.79), 1.322 (0.82), 1.330 (1.17), 1.338 (0.85), 1.350 (0.84), 1.452 (1.28), 1.467 (0.79), 1.567 (0.60), 1.623 (1.14), 1.766 (0.43), 1.783 (0.69), 1.984 (0.68), 2.351 (8.08), 2.354 (10.97), 2.357 (8.10), 2.369 (0.63), 2.393 (16.00), 2.581 (0.58), 2.662 (0.72), 2.679 (0.68), 2.886 (1.09), 2.904 (2.03), 2.924 (1.09), 3.026 (5.94), 3.037 (5.84), 3.054 (0.64), 3.069 (1.97), 3.081 (3.29), 3.089 (2.05), 3.095 (0.72), 3.105 (0.53), 3.141 (15.73), 3.779 (1.60), 3.801 (1.51), 4.378 (3.00), 4.387 (2.96), 7.678 (7.07), 7.732 (0.80), 7.736 (0.84), 7.749 (1.21), 7.751 (1.24), 7.764 (0.81), 7.768 (0.81), 8.312 (3.04), 8.316 (2.99), 8.519 (0.96), 8.529 (1.94), 8.538 (0.95).

Пример 117

динамикс-N-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-2-[(3*R*)-3'-фтор-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



rac-2-бром-*N*-[1-(2,5-дифторфенил)этил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (145 мг, 418 мкмоль) и *диамикс*-(3*R*)-3'-фтор-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (98.9 мг, 362 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 117 мг (чистота 100%, 60% теор.) целевого соединения.

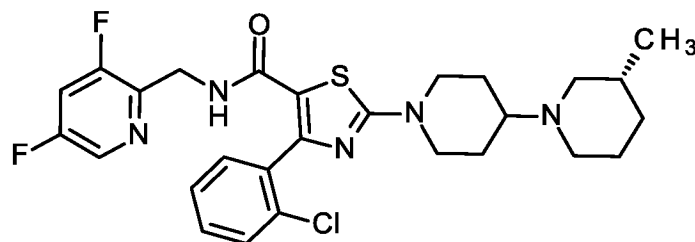
ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.18 мин; MS (ESIpos): m/z = 467 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.808 (6.23), 0.816 (13.24), 0.826 (12.53), 0.841 (1.66), 0.861 (0.65), 1.378 (1.12), 1.398 (1.48), 1.417 (16.00), 1.429 (15.57), 1.544 (1.06), 1.563 (2.56), 1.580 (1.42), 1.585 (1.64), 1.622 (1.79), 1.643 (1.71), 1.675 (1.64), 1.693 (1.97), 1.863 (1.00), 1.872 (2.46), 1.888 (3.25), 1.905 (2.33), 2.157 (1.20), 2.176 (2.36), 2.194 (1.22), 2.617 (1.14), 2.655 (1.04), 2.676 (1.00), 2.805 (1.54), 2.820 (3.23), 3.131 (1.10), 3.153 (2.11), 3.175 (1.10), 3.232 (1.60), 3.257 (2.09), 3.322 (1.73), 3.998 (1.42), 4.018 (1.34), 4.194 (1.34), 5.053 (2.25), 5.135 (2.27), 5.228 (0.55), 5.240 (2.19), 5.251 (3.23), 5.263 (2.17), 5.276 (0.51), 7.099 (1.22), 7.113 (2.42), 7.120 (1.81),

7.127 (1.62), 7.133 (0.85), 7.195 (1.64), 7.203 (2.01), 7.211 (4.14), 7.218 (4.04), 7.226 (2.84), 7.233 (2.40), 7.902 (11.61), 7.914 (0.51), 8.535 (3.76), 8.547 (3.57).

Пример 118

4-(2-хлорфенил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



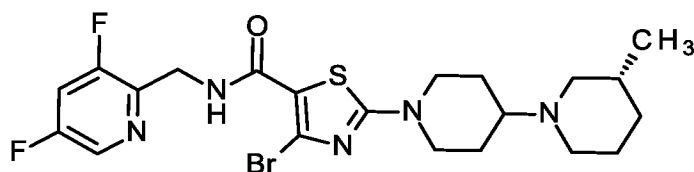
N,N-диизопропилэтиламин (250 мкл, 1.4 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (280 мкл, 50% в этилацетате, 460 мкмоль) добавили к раствору 4-(2-хлорфенил)-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (150 мг, 357 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (101 мг, 464 мкмоль) в 4.8 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 19.0 мг (чистота 100%, 10% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 2.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 546 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.796 (0.63), 0.819 (15.20), 0.830 (16.00), 0.850 (0.61), 0.857 (0.57), 1.377 (0.51), 1.397 (1.27), 1.418 (1.39), 1.438 (0.57), 1.485 (0.85), 1.492 (1.06), 1.505 (2.64), 1.512 (3.04), 1.525 (3.40), 1.531 (3.30), 1.544 (1.54), 1.573 (1.65), 1.595 (1.35), 1.621 (1.37), 1.642 (1.31), 1.746 (1.78), 1.763 (3.06), 1.782 (3.83), 1.806 (2.62), 2.040 (1.06), 2.055 (1.90), 2.073 (1.06), 2.423 (0.40), 2.474 (1.12), 2.740 (1.75), 2.753 (3.19), 2.770 (1.50), 3.061 (2.13), 3.078 (3.80), 3.098 (2.16), 3.258 (0.53), 3.314 (0.63), 3.319 (0.53), 3.917 (2.75), 3.939 (2.62), 4.384 (5.88), 4.392 (5.81), 7.141 (1.88), 7.149 (3.80), 7.157 (1.86), 7.393 (1.10), 7.404 (3.34), 7.417 (3.30), 7.427 (4.23), 7.430 (5.09), 7.440 (2.18), 7.443 (1.73), 7.480 (1.46), 7.484 (1.25), 7.494 (3.15), 7.497 (2.71), 7.506 (2.41), 7.508 (2.30), 7.522 (5.28), 7.535 (2.37), 7.857 (1.42), 7.861 (1.52), 7.873 (2.37), 7.877 (2.47), 7.889 (1.48), 7.893 (1.52), 8.248 (5.85), 8.252 (5.81).

Пример 119

4-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (180 мкл, 1.0 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (200 мкл, 50% в этилацетате, 330 мкмоль) добавили к раствору 4-бром-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 258 мкмоль) и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина дигидрохлорида (72.7 мг, 335 мкмоль) в 4.0 мл ацетонитрила, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО, отфильтровали и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура, длина волны 200-400 нм, полный впрыск; профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55

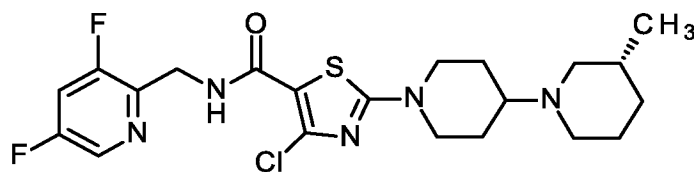
мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 24.0 мг (чистота 100%, 18% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 2.00$ мин; MS (ESI_{neg}): $m/z = 513$ $[M-H]^-$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.785 (0.48), 0.791 (0.54), 0.805 (1.48), 0.815 (15.08), 0.826 (16.00), 0.845 (0.61), 0.851 (0.50), 1.371 (0.48), 1.391 (1.23), 1.411 (1.30), 1.425 (0.40), 1.432 (0.56), 1.458 (0.71), 1.479 (1.90), 1.495 (2.41), 1.500 (2.41), 1.512 (1.82), 1.518 (1.65), 1.529 (0.94), 1.541 (0.59), 1.567 (1.57), 1.573 (1.21), 1.583 (0.96), 1.589 (1.26), 1.617 (1.28), 1.638 (1.25), 1.737 (1.80), 1.754 (3.05), 1.772 (3.93), 1.795 (2.40), 2.035 (1.03), 2.050 (1.90), 2.054 (1.86), 2.069 (1.69), 2.482 (1.21), 2.519 (1.17), 2.722 (1.72), 2.734 (2.95), 2.751 (1.42), 3.063 (1.74), 3.068 (2.05), 3.085 (3.51), 3.088 (3.41), 3.105 (2.05), 3.110 (1.76), 3.318 (0.48), 3.876 (2.18), 3.898 (2.07), 4.591 (5.46), 4.600 (5.48), 7.911 (1.44), 7.915 (1.53), 7.928 (2.03), 7.930 (2.15), 7.943 (1.48), 7.947 (1.55), 8.178 (1.69), 8.187 (3.45), 8.196 (1.71), 8.478 (5.56), 8.482 (5.54).

Пример 120

4-хлор-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



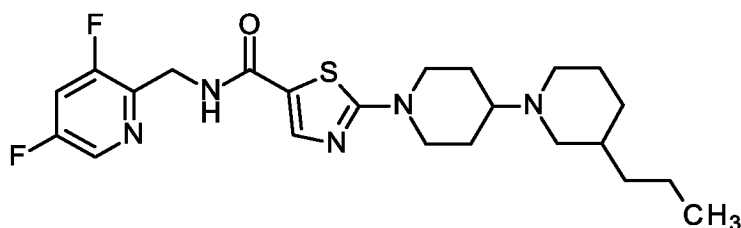
2-бром-4-хлор-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 271 мкмоль) и (3*R*)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (69.2 мг, 271 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (540 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль) в течение 1 ч. Полученное твердое вещество затем отфильтровали на нутче, промыли МТБЕ и высушили в глубоком вакууме. Получили 111 мг (чистота 100%, 87% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.96$ мин; MS (ESI_{pos}): $m/z = 470$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.48), 0.146 (0.50), 0.773 (0.60), 0.810 (14.86), 0.826 (16.00), 0.852 (0.70), 0.862 (0.57), 1.352 (0.47), 1.383 (1.15), 1.413 (1.36), 1.443 (1.27), 1.472 (2.29), 1.495 (2.91), 1.504 (2.92), 1.522 (2.00), 1.531 (1.75), 1.560 (1.89), 1.602 (1.85), 1.641 (1.32), 1.725 (1.91), 1.751 (3.63), 1.775 (3.60), 1.797 (2.47), 2.023 (1.08), 2.046 (1.94), 2.052 (1.91), 2.074 (1.10), 2.328 (0.60), 2.367 (0.85), 2.670 (0.64), 2.674 (0.49), 2.710 (2.59), 2.719 (2.45), 2.736 (2.63), 3.055 (2.04), 3.080 (3.62), 3.111 (2.12), 3.868 (2.52), 3.900 (2.37), 4.580 (5.48), 4.593 (5.48), 7.910 (1.38), 7.916 (1.50), 7.935 (2.01), 7.938 (2.12), 7.941 (1.91), 7.957 (1.46), 7.963 (1.55), 8.146 (1.68), 8.159 (3.47), 8.173 (1.63), 8.483 (4.79), 8.489 (4.63).

Пример 121

rac-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-пропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-пропилпиперидина (36.1 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%), общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль

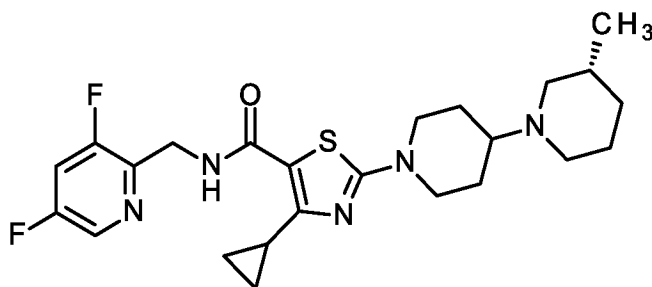
градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили и сконцентрировали, и остаток высушили в глубоком вакууме. Получили 9.00 мг (чистота 100%, 14% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.89$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.782 (0.42), 0.796 (0.99), 0.802 (1.00), 0.815 (1.07), 0.822 (1.05), 0.834 (7.50), 0.847 (16.00), 0.859 (8.04), 1.080 (0.68), 1.091 (0.99), 1.094 (0.85), 1.103 (1.64), 1.116 (1.70), 1.128 (1.13), 1.137 (1.31), 1.152 (1.62), 1.163 (1.21), 1.174 (0.77), 1.185 (0.44), 1.249 (0.74), 1.261 (2.17), 1.274 (3.33), 1.286 (2.73), 1.298 (1.24), 1.354 (0.40), 1.374 (1.15), 1.380 (0.89), 1.393 (1.72), 1.409 (1.32), 1.414 (1.31), 1.420 (1.00), 1.426 (0.70), 1.440 (0.48), 1.448 (0.57), 1.461 (1.18), 1.470 (1.54), 1.480 (1.76), 1.490 (1.64), 1.499 (1.26), 1.509 (0.64), 1.570 (1.35), 1.575 (1.08), 1.586 (0.84), 1.591 (1.10), 1.654 (1.11), 1.659 (1.08), 1.667 (0.72), 1.675 (1.11), 1.762 (2.32), 1.778 (3.07), 1.795 (2.67), 1.813 (1.30), 2.057 (0.93), 2.072 (1.64), 2.075 (1.62), 2.090 (0.89), 2.473 (0.92), 2.479 (0.63), 2.727 (1.42), 2.743 (2.48), 2.753 (1.62), 3.021 (1.72), 3.041 (3.32), 3.062 (1.72), 3.923 (2.55), 3.944 (2.45), 4.524 (4.71), 4.533 (4.70), 7.822 (12.11), 7.878 (1.31), 7.882 (1.39), 7.894 (1.90), 7.897 (1.97), 7.909 (1.32), 7.913 (1.36), 8.458 (5.03), 8.462 (4.90), 8.663 (1.52), 8.673 (3.08), 8.683 (1.51).

Пример 122

4-циклопропил-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-4-циклопропил-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 267 мкмоль) и (3*R*)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (68.2 мг, 267 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (530 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%), общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 80.0 мг (чистота 98%, 62% теор.) целевого соединения.

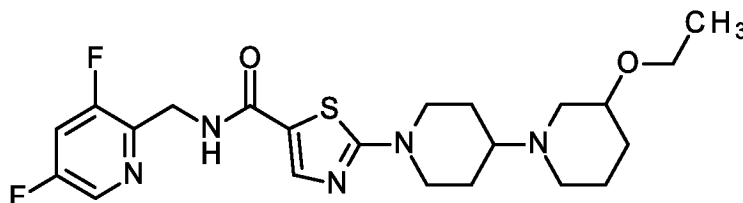
ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 2.11 мин; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.787 (0.64), 0.801 (1.39), 0.812 (15.16), 0.823 (16.00), 0.834 (1.40), 0.841 (3.13), 0.846 (4.94), 0.850 (3.91), 0.855 (2.63), 0.860 (5.16), 0.868 (3.30), 0.872 (4.59), 0.876 (4.88), 0.880 (5.43), 0.884 (3.26), 0.892 (0.83), 1.366 (0.47), 1.387 (1.21), 1.407 (1.28), 1.431 (1.04), 1.444 (2.03), 1.451 (2.08), 1.464 (2.21), 1.471 (2.10), 1.485 (1.20), 1.491 (1.33), 1.502 (0.89), 1.508 (1.05), 1.519 (1.03), 1.526 (0.92), 1.564 (1.52), 1.580 (0.92), 1.585 (1.23), 1.615 (1.25), 1.636 (1.21), 1.733 (1.89), 1.750 (5.64), 1.768 (3.44), 2.029 (1.03), 2.044 (1.84), 2.048 (1.84), 2.063 (1.02), 2.423 (0.47), 2.442 (1.04), 2.461 (1.92), 2.479 (1.09), 2.652 (0.41), 2.715 (1.59), 2.728 (2.95), 2.746 (1.40), 2.772 (0.74), 2.781 (1.42), 2.786 (1.50), 2.794 (2.41), 2.802 (1.38), 2.807 (1.33), 2.816 (0.65), 2.974 (1.92), 2.991 (3.49), 3.012 (1.96), 3.264 (0.81), 3.321 (0.75), 3.826 (2.55), 3.847 (2.41), 4.507 (5.32), 4.516 (5.29), 7.868 (1.47), 7.872 (1.67),

7.885 (2.09), 7.887 (2.23), 7.888 (2.12), 7.900 (1.60), 7.903 (1.61), 7.955 (1.67), 7.964 (3.49), 7.973 (1.71), 8.452 (5.76), 8.455 (5.74).

Пример 123

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 1*)



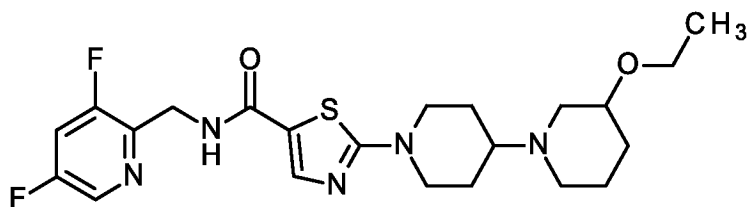
97 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этокси[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 40% н-гептан, подвижная фаза В: 60% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 50°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 2.336 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 38 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 2): $R_t = 0.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.060 (8.60), 1.071 (16.00), 1.083 (8.26), 1.235 (0.59), 1.346 (1.07), 1.365 (1.08), 1.478 (2.05), 1.497 (2.16), 1.615 (1.29), 1.638 (1.12), 1.765 (2.83), 1.784 (2.51), 1.886 (1.30), 1.901 (1.26), 1.943 (0.94), 1.959 (1.62), 1.975 (0.96), 2.066 (0.82), 2.084 (1.44), 2.100 (0.79), 2.422 (0.44), 2.651 (1.43), 2.936 (1.37), 2.952 (1.34), 3.024 (2.23), 3.043 (4.12), 3.061 (2.16), 3.248 (1.59), 3.263 (1.29), 3.312 (0.54), 3.431 (1.22), 3.442 (3.89), 3.453 (5.34), 3.464 (4.14), 3.476 (1.31), 3.479 (1.09), 3.929 (2.79), 3.948 (2.67), 4.524 (6.31), 4.533 (6.25), 7.824 (13.37), 7.879 (1.72), 7.882 (1.81), 7.898 (2.60), 7.910 (1.70), 7.914 (1.78), 8.459 (6.60), 8.462 (6.49), 8.666 (1.78), 8.676 (3.41), 8.685 (1.73).

Пример 124

ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этоксипиперидин-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 2*)



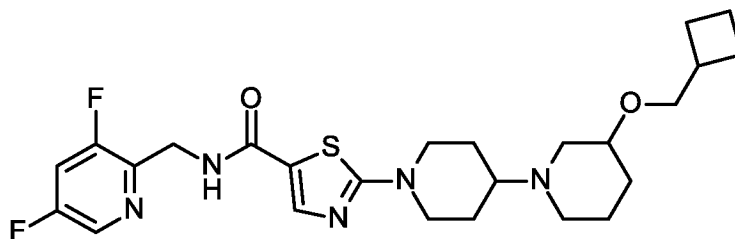
97 мг *rac-N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-этоксипиперидин-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 40% н-гептан, подвижная фаза В: 60% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 50°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 4.263 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 37 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 2): $R_t = 0.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.858 (0.50), 1.060 (8.69), 1.072 (16.00), 1.083 (8.44), 1.236 (1.50), 1.355 (1.34), 1.366 (1.33), 1.479 (2.47), 1.498 (2.65), 1.616 (1.60), 1.767 (3.37), 1.785 (3.03), 1.888 (1.68), 1.904 (1.66), 1.960 (1.76), 2.084 (1.62), 2.611 (0.50), 2.652 (1.56), 2.939 (1.58), 3.024 (2.76), 3.044 (5.20), 3.064 (2.72), 3.251 (2.20), 3.431 (1.40), 3.443 (4.13), 3.454 (5.81), 3.465 (4.31), 3.477 (1.43), 3.930 (3.48), 3.951 (3.36), 4.524 (8.10), 4.533 (8.05), 7.824 (12.08), 7.879 (1.78), 7.882 (1.96), 7.897 (3.40), 7.910 (1.75), 7.914 (1.92), 8.459 (7.08), 8.462 (7.27), 8.667 (2.01), 8.676 (3.85), 8.685 (1.99).

Пример 125

ent-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 1*)



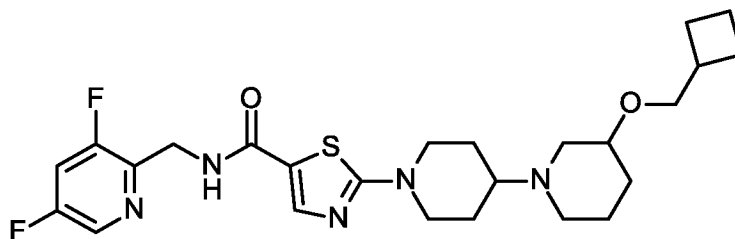
60 мг *rac*-2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 18 мл/мин; температура 70°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 9.999 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 70°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 28 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.040 (2.07), 1.059 (2.23), 1.146 (0.91), 1.158 (1.69), 1.171 (1.07), 1.234 (0.93), 1.341 (2.06), 1.360 (2.22), 1.478 (3.96), 1.497 (4.40), 1.615 (2.66), 1.645 (5.09), 1.661 (6.44), 1.675 (5.50), 1.690 (2.56), 1.765 (5.75), 1.784 (6.56), 1.809 (6.11), 1.824 (6.18), 1.837 (3.88), 1.856 (1.91), 1.888 (2.92), 1.904 (2.89), 1.922 (3.01), 1.936 (6.49), 1.950 (8.09), 2.081 (3.01), 2.405 (1.46), 2.418 (3.03), 2.430 (3.84), 2.442 (3.00), 2.455 (1.53), 2.654 (3.03), 2.941 (2.94), 2.954 (2.67), 3.022 (4.06), 3.041 (7.67), 3.061 (4.38), 3.225 (3.06), 3.357 (3.40), 3.373 (7.35), 3.384 (12.29), 3.396 (7.41), 3.411 (2.89), 3.929 (5.35), 3.950 (5.23), 4.523 (11.02), 4.532 (11.02), 7.823 (16.00), 7.878 (2.73), 7.895 (4.72), 7.910 (2.65), 8.458 (9.67), 8.664 (3.17), 8.674 (5.69), 8.683 (3.01).

Пример 126

ent-2-[3-(Циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксаимид (энантиомер 2)



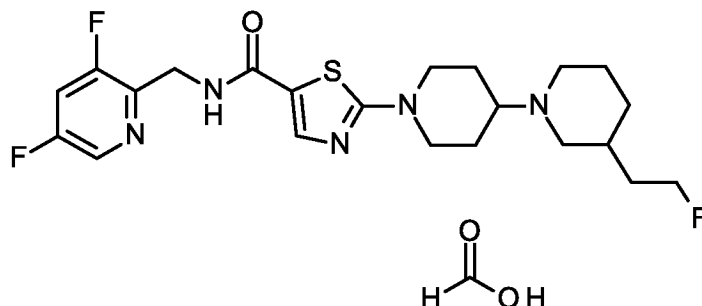
60 мг *rac*-2-[3-(циклобутилметокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; скорость потока 18 мл/мин; температура 70°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 13.165 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak IF 5 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 100% этанол + 0.2% диэтиламин; температура 70°C; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 28 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 1.17$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 506$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.023 (0.51), 1.037 (1.19), 1.060 (1.31), 1.078 (0.73), 1.143 (1.12), 1.155 (2.25), 1.167 (1.19), 1.235 (0.77), 1.321 (0.52), 1.341 (1.20), 1.361 (1.25), 1.381 (0.56), 1.477 (2.28), 1.497 (2.44), 1.516 (0.97), 1.614 (1.60), 1.635 (1.78), 1.647 (2.81), 1.662 (3.59), 1.677 (2.98), 1.690 (1.31), 1.766 (3.39), 1.775 (2.10), 1.785 (3.78), 1.793 (2.73), 1.800 (2.08), 1.810 (3.38), 1.815 (1.70), 1.824 (4.53), 1.829 (1.22), 1.838 (2.43), 1.842 (1.48), 1.852 (0.85), 1.857 (0.97), 1.870 (0.53), 1.889 (1.42), 1.903 (1.41), 1.923 (1.61), 1.927 (1.22), 1.932 (1.92), 1.936 (3.89), 1.945 (3.31), 1.953 (4.52), 1.956 (4.37), 1.964 (2.83), 1.970 (2.58), 1.978 (1.21), 2.065 (1.01), 2.082 (1.80), 2.099 (0.98), 2.406 (0.92), 2.418 (1.98), 2.431 (2.54), 2.443 (1.88), 2.456 (0.85), 2.564 (0.87), 2.655 (1.60), 2.672 (1.48), 2.908 (0.92), 2.921 (0.98), 2.942 (1.72), 2.955 (1.58), 3.023 (2.34), 3.042 (4.41), 3.061 (2.35), 3.210 (1.08), 3.218 (1.46), 3.225 (1.90), 3.233 (1.43), 3.242 (1.19), 3.317 (0.46), 3.357 (1.62), 3.369 (1.91), 3.373 (5.39), 3.385 (10.05), 3.396 (5.32), 3.401 (1.89), 3.412 (1.57), 3.930 (3.09), 3.950 (2.94), 4.524 (6.50), 4.533 (6.41), 7.813 (0.48), 7.824 (16.00), 7.878 (1.87), 7.882 (1.93), 7.894 (2.71), 7.897 (2.72), 7.910 (1.85), 7.913 (1.87), 8.458 (7.25), 8.462 (6.95), 8.665 (2.10), 8.675 (4.20), 8.684 (2.03).

Пример 127

rac-Муравьиная кислота *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2-фторэтил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

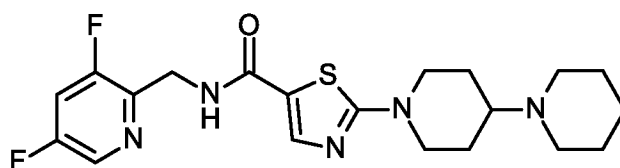


N,N-диизопропилэтиламин (49 мкл, 280 мкмоль) и уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (50 мг, 142 мкмоль) и *rac*-3-(2-фторэтил)пиперидина (37.2 мг, 284 мкмоль) в 3 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (45.1 мг, 213 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: Phenomenex Kinetex C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% сильная муравьиная кислота в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 63 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 7 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 63 мл до 39 мл и подвижная фаза В от 7 мл до 31 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 8.3 мг (чистота 90%, 62% теор.) целевого соединения.

¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.891 (0.41), 0.908 (0.96), 0.929 (1.03), 0.943 (0.48), 1.380 (0.46), 1.401 (1.07), 1.421 (1.24), 1.440 (0.58), 1.471 (1.05), 1.485 (2.38), 1.491 (3.31), 1.504 (2.79), 1.511 (2.62), 1.524 (1.89), 1.532 (1.25), 1.542 (0.86), 1.552 (1.29), 1.562 (1.40), 1.586 (2.60), 1.592 (3.22), 1.598 (2.82), 1.609 (2.29), 1.613 (2.28), 1.620 (2.03), 1.630 (0.77), 1.681 (1.29), 1.702 (1.25), 1.774 (3.02), 1.794 (2.62), 1.901 (1.30), 1.917 (2.00), 1.934 (1.18), 2.135 (1.06), 2.150 (1.91), 2.154 (1.87), 2.168 (1.12), 2.520 (0.99), 2.564 (1.18), 2.652 (0.44), 2.735 (1.56), 2.754 (1.54), 2.781 (1.79), 2.799 (1.71), 3.028 (2.21), 3.048 (4.09), 3.068 (2.26), 3.102 (0.54), 3.480 (1.58), 3.563 (1.40), 3.934 (3.17), 3.955 (3.05), 4.430 (1.61), 4.438 (3.14), 4.448 (1.87), 4.509 (1.96), 4.519 (4.42), 4.525 (6.57), 4.533 (5.92), 7.824 (16.00), 7.865 (0.74), 7.879 (1.67), 7.883 (1.74), 7.895 (2.30), 7.898 (2.39), 7.910 (1.74), 7.914 (1.69), 8.171 (3.02), 8.459 (6.28), 8.463 (6.04), 8.668 (1.79), 8.678 (3.62), 8.687 (1.72).

Пример 128

2-([1,4'-Бипиперидин]-1'-ил)-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



Уксусную кислоту (9.7 мкл, 170 мкмоль) добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100.0 мг, 284 мкмоль) и пиперидина (56 мкл, 570 мкмоль) в 2 мл дихлорметана, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (90.2 мг, 426 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, добавили насыщ. раствор NaHCO₃, и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сконцентрировали на ротационном испарителе, и остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%). Общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400

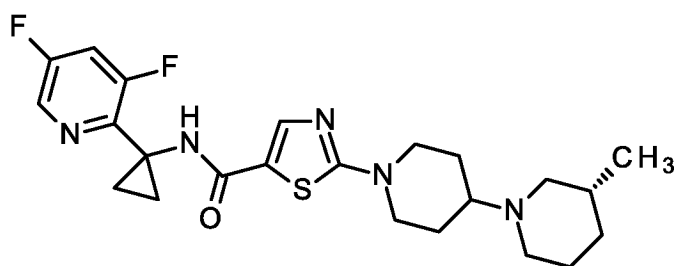
нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 22.0 мг (100% чистоты, 18% теор.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.80$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 422 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.366 (3.44), 1.375 (2.92), 1.444 (1.06), 1.453 (3.16), 1.463 (7.91), 1.471 (9.96), 1.482 (6.13), 1.490 (4.09), 1.504 (1.17), 1.512 (1.00), 1.769 (3.09), 1.790 (2.71), 2.430 (5.90), 2.439 (8.35), 2.447 (6.39), 2.466 (1.66), 2.471 (2.35), 2.517 (0.56), 2.651 (0.41), 3.021 (2.01), 3.025 (2.37), 3.042 (4.07), 3.045 (4.08), 3.062 (2.33), 3.067 (2.09), 3.259 (0.66), 3.920 (3.18), 3.942 (3.09), 4.523 (5.69), 4.532 (5.70), 7.821 (16.00), 7.879 (1.63), 7.882 (1.78), 7.895 (2.33), 7.897 (2.41), 7.910 (1.70), 7.914 (1.76), 8.458 (6.16), 8.462 (6.16), 8.664 (1.76), 8.673 (3.62), 8.683 (1.83).

Пример 129

N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (32.6 мг, 170 мкмоль), 1-гидрокси-1*H*-бензотриазол гидрат (26.0 мг, 170 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (110 мкл, 650 мкмоль) добавили к раствору 2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида (50.0 мг, 131 мкмоль) в 2 мл ДМФ и смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавили 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопропанамина гидрохлорид (1:1) (29.7 мг, 144 мкмоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очистили методом препаративной ВЭЖХ

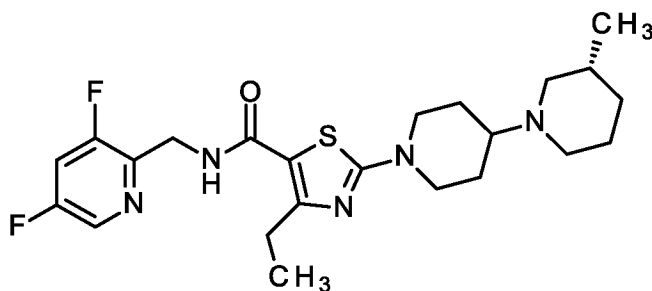
[прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100х30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 47 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 23 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 47 мл до 23 мл и подвижная фаза В от 23 мл до 47 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 37.0 мг (100% чистоты, 61% теор.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 2): $R_t = 0.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 462 [M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.782 (0.51), 0.788 (0.60), 0.812 (15.17), 0.823 (16.00), 0.842 (0.59), 0.848 (0.53), 0.955 (0.47), 1.174 (2.26), 1.182 (6.55), 1.187 (6.16), 1.194 (2.43), 1.369 (0.51), 1.389 (1.31), 1.409 (1.42), 1.429 (0.62), 1.449 (0.85), 1.464 (2.23), 1.477 (4.28), 1.484 (9.56), 1.488 (8.40), 1.496 (3.72), 1.521 (1.41), 1.527 (1.17), 1.565 (1.73), 1.581 (1.06), 1.586 (1.39), 1.615 (1.46), 1.636 (1.39), 1.737 (1.83), 1.755 (5.18), 1.772 (2.86), 1.779 (2.96), 2.036 (1.15), 2.051 (2.05), 2.070 (1.12), 2.470 (1.22), 2.720 (1.75), 2.732 (3.29), 2.748 (1.72), 2.956 (0.44), 3.020 (2.17), 3.037 (3.83), 3.058 (2.15), 3.915 (2.81), 3.936 (2.67), 6.779 (0.67), 6.785 (0.65), 7.120 (0.64), 7.125 (0.60), 7.740 (1.36), 7.744 (1.44), 7.755 (1.57), 7.759 (2.67), 7.763 (1.55), 7.774 (1.38), 7.778 (1.38), 7.835 (11.84), 8.360 (5.23), 8.364 (4.87), 8.928 (5.56).

Пример 130

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



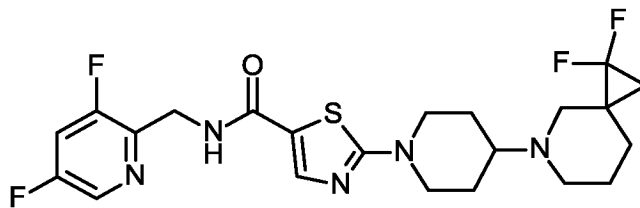
2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-4-этил-1,3-тиазол-5-карбоксамид (150 мг, 414 мкмоль) и (3*R*)-3-метил-1,4'-бипиперидин дигидрохлорид (106 мг, 414 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в растворе карбоната натрия (830 мкл, 2.0 М, 1.7 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь затем очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 39 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 31 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 39 мл до 15 мл и подвижная фаза В от 31 мл до 55 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 74.0 мг (чистота 100%, 39% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 2): $R_t = 0.60$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 464 [M+H]^+$.

¹H-ЯМР (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0.799 (1.09), 0.813 (11.56), 0.827 (12.24), 0.847 (0.47), 1.091 (7.29), 1.106 (16.00), 1.121 (7.29), 1.388 (0.88), 1.395 (0.58), 1.412 (0.97), 1.438 (0.80), 1.447 (0.69), 1.464 (1.55), 1.472 (1.65), 1.488 (2.07), 1.495 (2.07), 1.510 (1.47), 1.521 (1.26), 1.530 (0.74), 1.544 (0.47), 1.565 (1.25), 1.571 (0.94), 1.584 (0.71), 1.591 (0.92), 1.598 (0.74), 1.615 (0.99), 1.641 (0.96), 1.733 (1.37), 1.754 (2.49), 1.774 (2.92), 1.793 (1.87), 2.029 (0.79), 2.047 (1.42), 2.052 (1.39), 2.069 (0.80), 2.453 (0.77), 2.459 (0.54), 2.469 (0.96), 2.475 (1.59), 2.482 (1.28), 2.523 (0.42), 2.727 (1.39), 2.740 (2.26), 2.760 (1.12), 2.789 (1.99), 2.804 (6.09), 2.819 (5.92), 2.834 (1.81), 2.998 (1.35), 3.003 (1.59), 3.024 (2.79), 3.028 (2.70), 3.048 (1.59), 3.891 (2.15), 3.917 (2.01), 4.488 (4.13), 4.499 (4.03), 7.879 (1.35), 7.883 (1.42), 7.897 (1.69), 7.899 (1.75), 7.901 (1.82), 7.903 (1.63), 7.917 (1.34), 7.921 (1.38), 7.989 (1.38), 8.000 (2.84), 8.011 (1.31), 8.452 (4.92), 8.456 (4.69).

Пример 131

ent-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (*энантиомер 1*)



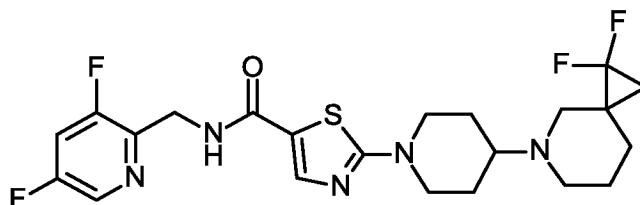
60 мг *rac*-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 30% н-гептан, подвижная фаза В: 70% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 40°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 1.927 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 23 мг (98% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.146 (0.84), 1.158 (2.52), 1.170 (2.50), 1.186 (1.37), 1.198 (1.48), 1.215 (2.36), 1.226 (2.39), 1.436 (0.92), 1.456 (3.88), 1.476 (8.04), 1.494 (7.15), 1.603 (2.19), 1.755 (2.31), 1.776 (4.13), 1.799 (1.99), 2.377 (2.43), 2.396 (3.21), 2.422 (2.44), 2.514 (4.21), 2.568 (1.52), 2.620 (1.95), 3.046 (3.16), 3.063 (5.74), 3.083 (3.23), 3.907 (3.91), 3.926 (3.72), 4.523 (8.18), 4.532 (8.18), 7.822 (16.00), 7.878 (1.98), 7.882 (2.00), 7.897 (3.37), 7.910 (2.00), 7.913 (1.97), 8.458 (7.68), 8.461 (7.29), 8.666 (2.49), 8.676 (4.92), 8.685 (2.41).

Пример 132

ent-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (энантиомер 2)



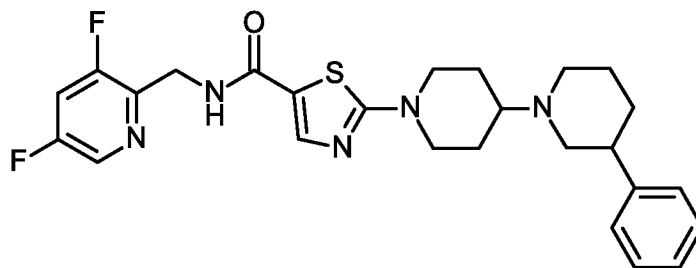
60 мг *rac*-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида разделили на энантиомеры методом хиральной ВЭЖХ (препаративная ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID, 5 мкм, 250 x 20 мм; подвижная фаза А: 30% н-гептан, подвижная фаза В: 70% этанол + 0.2% диэтиламин в В; скорость потока 20 мл/мин; температура 40°C, детектирование: 220 нм). Энантиомер с временем удерживания 3.317 мин (ВЭЖХ: колонка Daicel® Chiralpak ID-3 3 мкм, скорость потока 1 мл/мин; подвижная фаза А: 50% н-гептан, подвижная фаза В: 50% этанол + 0.2 % диэтиламин в В; детектирование: 220 нм) собрали. В результате удаления растворителей получили 23 мг (99% э.и.) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 5): $R_t = 1.56$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 484$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.146 (0.75), 1.158 (1.98), 1.171 (1.91), 1.186 (1.08), 1.198 (1.15), 1.215 (1.81), 1.227 (1.85), 1.239 (0.96), 1.436 (0.80), 1.456 (2.96), 1.477 (5.97), 1.495 (5.35), 1.522 (1.38), 1.603 (1.63), 1.613 (1.24), 1.756 (1.75), 1.780 (3.00), 1.800 (1.48), 2.377 (1.82), 2.396 (2.41), 2.422 (1.92), 2.514 (3.06), 2.568 (1.08), 2.620 (1.43), 2.651 (0.41), 3.042 (2.15), 3.046 (2.46), 3.063 (4.28), 3.083 (2.49), 3.088 (2.11), 3.906 (2.87), 3.926 (2.70), 4.523 (6.11), 4.532 (6.07), 7.822 (16.00), 7.878 (1.73), 7.882 (1.81), 7.895 (2.55), 7.897 (2.67), 7.910 (1.78), 7.914 (1.86), 8.458 (6.46), 8.461 (6.36), 8.667 (1.89), 8.676 (3.89), 8.686 (1.94).

Пример 133

rac-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(3-фенил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (69 мкл, 400 мкмоль) и уксусную кислоту (14 мкл, 240 мкмоль) последовательно добавили к раствору *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида (70.0 мг, 199 мкмоль) и *rac*-3-фенилпиперидина (64.1 мг, 397 мкмоль) в 4.2 мл дихлорметана, и

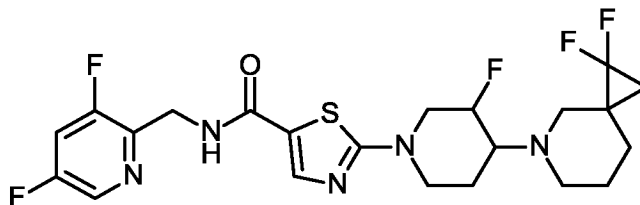
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Впоследствии, добавили триацетоксиборгидрид натрия (63.2 мг, 298 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Впоследствии, добавили насыщ. раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промыли водой и высушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, и фильтрат сконцентрировали. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 70 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 0 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 70 мл до 0 мл и подвижная фаза В от 0 мл до 70 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизовали. Получили 17.0 мг (чистота 100%, 17% теор.) целевого соединения.

ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.74$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 498$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.91), 0.146 (0.77), 1.378 (0.42), 1.400 (1.08), 1.408 (1.16), 1.430 (1.35), 1.439 (1.38), 1.461 (1.11), 1.496 (1.85), 1.510 (2.16), 1.528 (2.44), 1.560 (1.50), 1.704 (1.58), 1.736 (1.16), 1.796 (3.14), 1.819 (2.95), 2.073 (2.48), 2.157 (1.25), 2.185 (1.75), 2.201 (1.77), 2.228 (3.01), 2.255 (1.62), 2.328 (1.28), 2.367 (1.69), 2.524 (3.95), 2.574 (2.01), 2.601 (0.88), 2.666 (1.83), 2.670 (1.83), 2.693 (1.57), 2.711 (2.19), 2.856 (2.82), 2.883 (2.55), 3.015 (1.85), 3.045 (3.45), 3.075 (1.89), 3.921 (2.88), 3.954 (2.64), 4.514 (4.86), 4.527 (4.95), 7.166 (1.21), 7.172 (0.84), 7.182 (3.04), 7.193 (1.08), 7.199 (1.96), 7.204 (1.62), 7.241 (2.91), 7.257 (12.12), 7.263 (16.00), 7.280 (6.40), 7.299 (1.70), 7.820 (15.56), 7.881 (1.54), 7.887 (1.58), 7.906 (2.02), 7.910 (2.10), 7.929 (1.58), 7.935 (1.60), 8.173 (0.95), 8.460 (4.70), 8.465 (4.61), 8.685 (1.67), 8.699 (3.57), 8.713 (1.70).

Пример 134

диамикс-2-[4-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид



2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *диамикс*-1,1-дифтор-5-(3-фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (96.1 мг, 299 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 46.0 мг (чистота 100%, 31% теор.) целевого соединения.

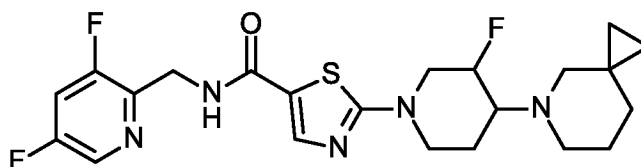
ЖХ-МС (Способ 5): R_t = 1.52 мин; MS (ESIpos): m/z = 502 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.40), 1.174 (2.35), 1.195 (4.08), 1.216 (2.33), 1.232 (0.76), 1.462 (1.17), 1.481 (2.78), 1.501 (4.70), 1.523 (1.86), 1.608 (1.52), 1.623 (1.37), 1.668 (1.19), 1.703 (1.07), 1.846 (0.95), 1.858 (1.09), 1.879 (1.18), 1.890 (1.21), 1.911 (0.72), 1.923 (0.63), 2.328 (0.44), 2.367 (0.65), 2.524 (3.86), 2.604

(2.69), 2.633 (1.49), 2.670 (1.14), 2.699 (2.14), 2.710 (2.28), 2.769 (0.60), 2.788 (0.77), 3.126 (1.00), 3.158 (1.99), 3.190 (1.15), 3.214 (1.44), 3.250 (1.52), 3.987 (1.42), 4.019 (1.34), 4.153 (0.87), 4.187 (1.56), 4.217 (0.79), 4.521 (5.39), 4.534 (5.43), 5.026 (1.17), 5.056 (0.66), 5.149 (1.18), 5.177 (0.67), 7.812 (16.00), 7.885 (1.58), 7.891 (1.73), 7.908 (2.00), 7.910 (2.18), 7.913 (2.27), 7.916 (2.13), 7.933 (1.66), 7.938 (1.74), 8.464 (5.05), 8.470 (5.00), 8.709 (1.84), 8.724 (3.89), 8.738 (1.87).

Пример 135

диамикс-2-[4-(5-Азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-фторпиперидин-1-ил]-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид

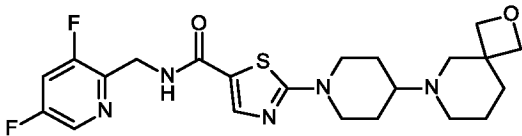


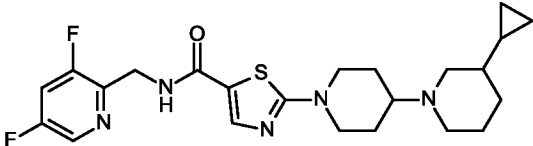
2-бром-*N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 299 мкмоль) и *диамикс-5*-(3-фторпиперидин-4-ил)-5-азаспиро[2.5]октан дигидрохлорид (85.4 мг, 299 мкмоль) объединили и перемешивали при 120°C в 2 мл раствора карбоната натрия (2 мл, 2.0 М, 4 ммоль) в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали на ротационном испарителе. Остаток растворили в ДМСО и очистили методом препаративной ВЭЖХ (прибор: Waters Prep LC/MS System, колонка: XBridge C18 5 мкм 100x30 мм. Подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил, подвижная фаза С: 2% аммиака в воде, подвижная фаза D: ацетонитрил/вода (80 об.%/20 об.%) общая скорость потока: 80 мл/мин; комнатная температура; длина волны 200-400 нм, полный впрыск. Профиль градиента: подвижная фаза А 0 - 2 мин 55 мл, подвижная фаза В 0 - 2 мин 15 мл, подвижная фаза А 2 - 10 мин от 55 мл до 31 мл и подвижная фаза В от 15 мл до 39 мл, 10 - 12 мин 0 мл подвижной фазы А и 70 мл подвижной фазы В. Подвижная фаза С и подвижная фаза D постоянная скорость потока 5 мл/мин каждый в течение всего времени выполнения). Фракции, содержащие продукт, объединили илиофилизировали. Получили 18.0 мг (чистота 100%, 13% теор.) целевого соединения.

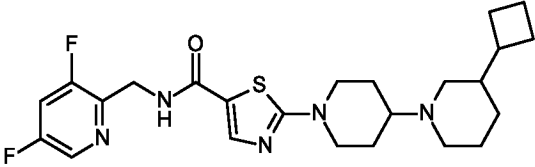
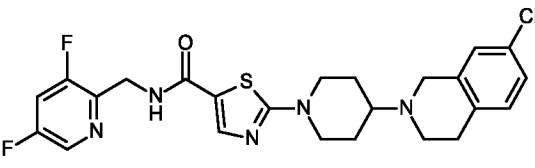
ЖХ-МС (Способ 5): $R_t = 1.52$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 466 [M+H]^+$.

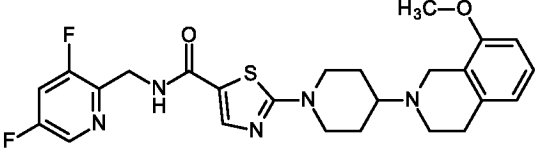
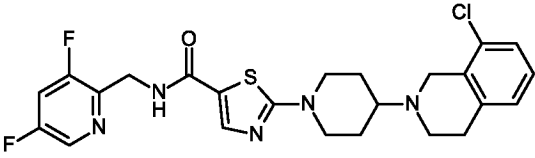
^1H -ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.236 (9.32), 0.259 (7.85), 0.278 (1.43), 0.294 (0.46), 1.209 (0.58), 1.227 (1.61), 1.242 (3.77), 1.257 (3.72), 1.271 (1.81), 1.290 (0.55), 1.561 (2.71), 1.571 (3.44), 1.585 (2.57), 1.669 (1.21), 1.694 (1.73), 1.787 (0.48), 1.797 (0.60), 1.818 (1.34), 1.828 (1.46), 1.849 (1.31), 1.860 (1.24), 1.880 (0.46), 2.073 (1.21), 2.269 (1.36), 2.297 (5.25), 2.313 (4.36), 2.328 (0.76), 2.339 (1.10), 2.367 (0.61), 2.577 (4.23), 2.589 (5.56), 2.602 (3.30), 2.635 (0.93), 2.644 (0.90), 2.666 (1.15), 2.710 (0.57), 3.110 (1.17), 3.136 (2.08), 3.142 (2.03), 3.167 (1.24), 3.199 (1.78), 3.235 (2.02), 3.968 (1.52), 4.001 (1.41), 4.142 (0.95), 4.172 (1.62), 4.206 (0.88), 4.520 (5.56), 4.533 (5.59), 5.026 (1.83), 5.148 (1.86), 7.810 (16.00), 7.884 (1.64), 7.890 (1.76), 7.909 (2.28), 7.913 (2.39), 7.915 (2.23), 7.932 (1.72), 7.938 (1.80), 8.164 (0.74), 8.463 (5.37), 8.469 (5.31), 8.706 (1.86), 8.720 (3.88), 8.734 (1.86).

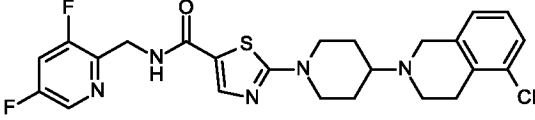
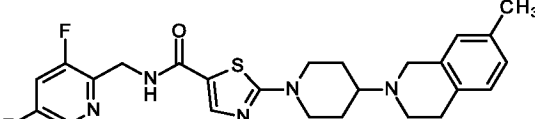
По аналогии с Примерами 15 - 17, следующие соединения **Примеров 136 - 149** приготовили из исходного материала, указанного в каждом случае:

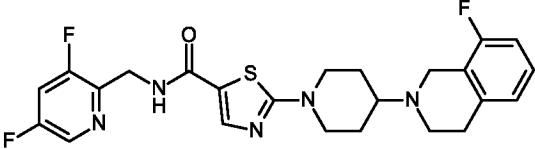
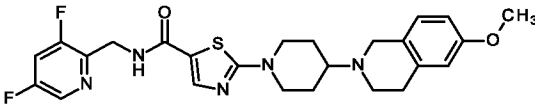
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
136	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан шавелевой кислоты (2:1)	^1H-ЯМР (600 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 1.37-1.44 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.78 (br. d, 2H), 2.37 (br. s, 2H), 2.52-2.63 (m, 3H, частично затемнен ДМСО), 3.07 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.19 (s, 4H), 4.53 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.68 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.76$ мин; $m/z = 464 (M+H)^+$.

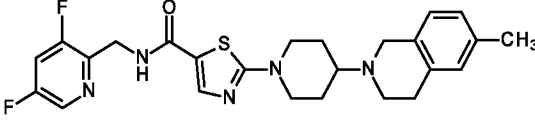
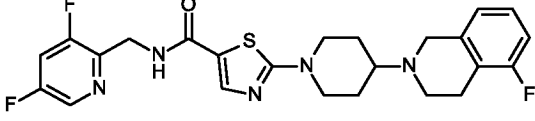
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
137	2-(3-циклопропил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-циклопропилпиперидин гидрохлорида (1:1) (<i>рацемический</i>)	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.01-0.08 (m, 2H), 0.29-0.37 (m, 2H), 0.47-0.54 (m, 1H), 0.63-0.72 (m, 1H), 0.99 (qd, 1H), 1.28-1.38 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.99 (t, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.47-2.55 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.71 (br. d, 1H), 2.80 (br. d, 1H), 3.04 (td, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.52 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.02 мин; m/z = 462 (M+H)⁺.

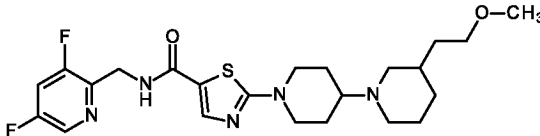
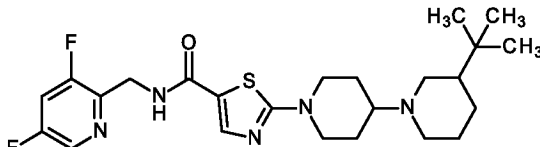
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
138	2-(3-циклобутил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-циклобутилпиперидина (<i>рацемический</i>) Полученный продукт очистили с помощью Метода 10 (препаративная ВЭЖХ).	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.67-0.75 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.54-1.83 (m, 9H), 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.67 (br. d, 1H), 2.71 (br. d, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.93 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.13 мин; m/z = 476 (M+H)⁺.
139	2-[4-(7-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.80 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.10 мин; m/z = 504/506 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
140	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.65-2.79 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.01 мин; m/z = 500 (M+H)⁺.
141	2-[4-(8-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пиперидин-1-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 8-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.53-1.67 (m, 2H), 1.92 (br. d, 2H), 2.70-2.85 (m, 5H), 3.13 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.99 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.07 мин; m/z = 504/506 (M+H)⁺.

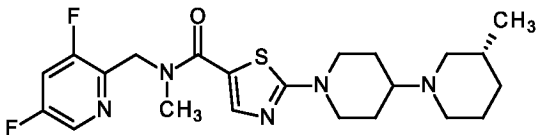
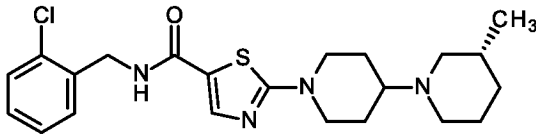
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
142	2-[4-(5-хлор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.67-2.77 (m, 3H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.07 мин; m/z = 504/506 (M+H)⁺.
143	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(7-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 7-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.52-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.61-2.78 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.06 мин; m/z = 484 (M+H)⁺.

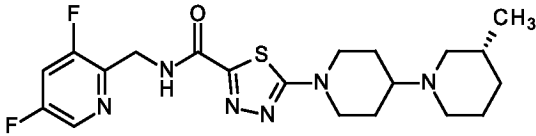
Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
144	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.53-1.67 (m, 2H), 1.91 (br. d, 2H), 2.72-2.84 (m, 5H), 3.12 (br. t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.98 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.00 мин; m/z = 488 (M+H)⁺.
145	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.53-1.64 (m, 2H), 1.89 (br. d, 2H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.71-2.78 (m, 4H), 3.12 (br. t, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.95 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (ddd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.00 мин; m/z = 500 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
146	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(6-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.51-1.66 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 5H), 3.11 (br. t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 6.85-6.95 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.06 мин; m/z = 484 (M+H)⁺.
147	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[4-(5-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1<i>H</i>)-ил)пиперидин-1-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид и 5-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.90 (br. d, 2H), 2.68-2.76 (m, 3H), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.12 (br. t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.97 (br. d, 2H), 4.53 (d, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.90 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.69 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.00 мин; m/z = 488 (M+H)⁺.

Пример	Имя/ Структура / Исходные материалы	Аналитические данные
148	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(2-метоксиэтил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-(2-метоксиэтил)пиперидин гидрохлорида (1:1) (<i>рацемический</i>) Полученный продукт очистили с помощью Метода 9 (препаративная ВЭЖХ).	¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.92 (m, 1H), 1.25-1.89 (m, 13H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.38-2.58 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.64-2.78 (m, 2H), 3.04 (br. t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.71 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.90 мин; m/z = 480 (M+H)⁺.
149	2-(3-трет-бутил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)-<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид (<i>рацемический</i>)  из <i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-(4-оксопиперидин-1-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамида и 3-трет-бутилпиперидин гидрохлорида (1:1) (<i>рацемический</i>) Полученный продукт очистили с помощью Метода 10 (препаративная ВЭЖХ).	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.78-0.96 (m, 10H, включая при 0.84 (s, 9H)), 1.18 (br. t, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.64 (br. d, 1H), 1.70 (br. d, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.86 (t, 1H), 1.98 (br. t, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.78 (br. d, 1H), 2.87 (br. d, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 4.53 (br. d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.67 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.14 мин; m/z = 478 (M+H)⁺.

По аналогии с Примерами 18 - 22, следующие соединения **Примеров 150 - 152** приготовили из исходного материала, указанного в каждом случае:

Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
150	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-<i>N</i>-метил-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-<i>N</i>-метилметанамина гидрохлорида (1:1)	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.76-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.35-1.67 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 3H), 2.05 (br. t, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.16 (br. s, 3H), 3.94 (br. d, 2H), 4.83 (br. s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.48 (d, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 0.99 мин; m/z = 450 (M+H)⁺.
151	<i>N</i>-(2-хлорбензил)-2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид  из 2-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты дигидрохлорида и 1-(2-хлорфенил)метанамина	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.77-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.34-1.67 (m, 6H), 1.72-1.82 (m, 3H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.74 (br. t, 2H), 3.06 (td, 2H), 3.95 (br. d, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): R_t = 1.17 мин; m/z = 433/435 (M+H)⁺.

Пример	Имя / Структура / Исходный материал	Аналитические данные
152	<i>N</i>-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-5-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид  из 5-[(3<i>R</i>)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-карбоновой кислоты и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамин дигидрохлорида	¹H-ЯМР (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 0.78-0.87 (m, 4H, включая при 0.82 (d, 3H)), 1.36-1.45 (m, 1H), 1.48-1.67 (m, 5H), 1.73-1.84 (m, 3H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H, частично затемнен ДМСО), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.20 (td, 2H), 3.94 (br. d, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.91 (td, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.11 (t, 1H). ЖХ-МС (Способ 1): $R_t = 0.94$ мин; $m/z = 437$ (M+H)⁺.

В. Оценка фармакологической эффективности соединений формулы (I)

Фармакологическая активность соединений формулы (I) может быть продемонстрирована в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, известных специалистам в данной области. Представленные ниже примеры реализации заявки описывают биологическое действие соединений по изобретению, не ограничивая использование изобретения этими примерами. Исследования связывания (В-1.), а также исследования активности (В-2.) проводили для характеристики *in vitro* взаимодействия рецептор/вещество и, соответственно, для определения биологической активности.

В-1 Исследования связывания радиолиганда *in vitro* для определения констант диссоциации K_i на адренорецепторе человека ADRA2C (Eurofins Panlabs Discovery Services, Taiwan, Ltd)

Конкурентный анализ на основе [³H] раувольсцина, используемого в качестве радиолиганда, проводили для определения аффинности связывания испытуемых веществ с рецептором ADRA2C человека.

Для настройки конкурентного анализа в эксперименте по насыщению определяли равновесную константу диссоциации K_d радиолиганда [^3H] раувольсина. Для этой цели гомогенаты клеток CHO-K1, рекомбинантно экспрессирующих рецептор ADRA2C человека, инкубировали с возрастающими концентрациями радиофармпрепаратов в течение 1 ч при 4°C в связывающем буфере (50 мМ Tris-HCl, 1 мМ EDTA, pH 7,4). Неспецифическое связывание определяли добавлением избытка нерадиоактивно меченного лиганда празозина (10 мкМ). Радиоактивность определяли в сцинтилляционном счетчике.

Конкурентные эксперименты проводились в присутствии 0,5 нМ [^3H] раувольсина и при возрастающих концентрациях испытуемых веществ, которые должны быть охарактеризованы в описанных выше условиях. Концентрация вещества, которая вытесняет 50% меченного радиоактивным изотопом лиганда, называется значением IC_{50} .

По значению IC_{50} , измеренному в рамках конкурентного эксперимента, и значению K_d из эксперимента по насыщению была рассчитана константа равновесия K_i ингибитора, которая описывает аффинность испытуемых веществ к рецептору. Для этого использовалось уравнение Ченга-Прусоффа [Cheng Y, Prusoff WH. Связь между константой ингибирования (K_i) и концентрацией ингибитора, вызывающей 50-процентное ингибирование (I_{50}) ферментативной реакции. *Biochem Pharmacol.* 22 (23): 3099–108. doi:10.1016/0006-2952(73)90196-2. PMID 4202581 PMID: 4202581].

Формула 1

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{\left(1 + \frac{L}{K_d}\right)}$$

Уравнение Ченга-Прусоффа. K_i = константа равновесия ингибитора, IC_{50} = концентрация, замещающая 50% лиганда, K_d = константа равновесия лиганда, L = концентрация лиганда

В приведенной ниже Таблице 1а показана аффинность связывания с рецептором ADRA2C человека (K_i [нМ]) и полумаксимальное ингибирование

рецептора ADRA2C человека (IC₅₀ [нМ]) репрезентативных вариантов осуществления изобретения:

Таблица 1а

<u>Пример №</u>	<u>hARα2C</u> <u>IC₅₀ [нМ]</u>	<u>hARα2C</u> <u>Ki [нМ]</u>
1	54	24
100	5	2

Данные в Таблице 1а показывают, что перечисленные тестируемые вещества связываются с рецептором ADRA2C человека и блокируют биологическую активность рецептора ADRA2C человека. Соответственно, результаты в Таблице 1 подтверждают механизм действия соединений по изобретению в качестве ингибиторов ADRA2C.

В-2. Анализ активности in vitro для определения ингибирования рекомбинантного ADRA2C

Рецептор ADRA2C человека относится к рецепторам, связанным с G-белком (гуанин-зависимым белком), основной функцией которых является передача сигналов внутрь клетки.

Исследования ингибирования рекомбинантных рецепторов ADRA2C человека проводили на стабильно трансфицированных клетках CHO-K1, совместно экспрессирующих белок Gaq и чувствительный к кальцию фотопротейн экворин. В этой рекомбинантной системе связывание агонистов норадреналина с рецептором ADRA2C после активации сигнального каскада приводит к высвобождению кальция из внутриклеточных пулов, что обнаруживается внутриклеточным кальциевым сенсором экворином в виде биолюминесцентного сигнала. Метод подробно описан в представленном ниже справочном источнике. [Вундер Ф., Калтхоф Б., Мюллер Т., Хьюзер Дж. Функциональные клеточные анализы в микролитровых объемах для скрининга сверхвысокой производительности. Комбинаторная химия и скрининг высокой производительности, том 11, номер 7, 2008 г., стр. 495-504 (10). doi.org/10.2174/138620708785204054]

Активность испытуемых веществ определяли по их способности ингибировать индуцированное агонистом усиление сигнала биолюминесценции. Концентрация, которая может блокировать половину этого увеличения сигнала, обозначается как IC₅₀. Значение IC₅₀ рассчитывается с использованием логистической функции с 4 параметрами (функция Хилла):

Формула 2: Функция Хилла

$$Y(x) = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + 10^{(logIC_{50} + x) - HillSlope}}$$

Верх = верхний порог, Низ = нижний порог, Наклон = наклон, IC₅₀ = поворотная точка

В приведенной ниже Таблице 2 перечислены значения IC₅₀ из этого анализа, определенные для отдельных действующих образцов по изобретению (некоторые в качестве средних значений из нескольких независимых индивидуальных определений):

Таблица 2а

Пример №	AR α 2C IC ₅₀ [nM]
1	121
2	5.2
3	2.9
4	169
5	335
6	335
7	49.6
8	591
9	170
10	21.4
11	140
12	107
13	209
14	211
15	1850
16	2000
17	26.5
18	6800
19	690
20	110
21	7.2
22	640
23	17
24	1060
25	2400
26	280
27	310

Пример №	AR α 2C IC ₅₀ [nM]
28	890
29	96
31	89
32	640
33	15
34	640
35	1000
36	190
37	200
38	2340
39	135
41	243
43	261
44	41.2
46	8.3
47	25
48	17
49	56
50	73.5
51	150
52	6.7
53	110
54	230
55	150
56	240
57	830
58	870

Пример №	AR α 2C IC ₅₀ [nM]
59	11
60	74
61	87
62	130
63	570
64	1.4
65	4.5
66	1.5
67	2.2
68	4.3
69	5.5
70	22
71	100
72	180
73	219
74	285
75	345
76	400
77	640
78	755
79	50.3
80	90.5
81	22.2
82	102
83	98.1
84	65
85	600

Пример №	AR α 2C IC ₅₀ [nM]
86	28
87	25.5
88	489
89	230
90	971
91	284
92	85
93	630
94	150
95	800
96	1000
97	1300
98	1600
99	590
100	2.9
101	2.3
102	0.085
103	0.83
104	10
105	4.3
106	0.5
107	37
108	0.37
109	0.85
110	1.5
111	0.49
112	1.2

Пример №	AR α 2C IC ₅₀ [nM]
113	0.61
114	1.3
115	0.61
116	11
117	0.65
118	7.7
119	30
120	41
121	0.65
122	13
123	260
124	2.9
125	0.49
126	2.3
127	8.4
128	550
129	10
130	0.54
131	1.9
132	0.71

Пример №	AR α 2C IC ₅₀ [nM]
133	0.95
134	0.74
135	0.26
136	320
137	19
138	6.5
139	0.65
140	0.32
141	8.7
142	6.7
143	0.42
144	1.8
145	1.0
146	1.72
148	1.3
149	35
150	200
151	170
152	660

Данные в Таблице 2а показывают, что перечисленные тестируемые вещества блокируют биологическую активность рецептора ADRA2C человека. Соответственно, результаты в Таблице 1 подтверждают механизм действия соединений по изобретению в качестве ингибиторов ADRA2C.

В-3 Животная модель обструктивного апноэ во сне у свиньи

С использованием отрицательного давления можно вызвать коллапс и, следовательно, обструкцию верхних дыхательных путей у анестезированных, спонтанно дышащих свиней [Wirth *et al.*, *Sleep* **36**, 699-708 (2013)].

Для модели использовались свиньи породы немецкий ландрас. Свиней под анестезией подвергают трахеотомии. В рostrальную и каудальную части трахеи вводят по одной канюле. С помощью Т-образного соединителя рostrальная канюля с одной стороны соединяется с устройством, создающим отрицательное давление, а с другой стороны с каудальной канюлей. С помощью Т-образного соединителя каудальная канюля соединяется с рostrальной канюлей и с трубкой, которая обеспечивает спонтанное дыхание в обход верхних дыхательных путей. Таким образом, за счет соответствующего закрытия и открытия трубок у свиньи появляется возможность перейти от нормального носового дыхания к дыханию через каудальную канюлю, когда верхние дыхательные пути изолированы и подключены к устройству для создания отрицательного давления. Мышечная активность подбородочно-язычной мышцы регистрируется с помощью электромиограммы (ЭМГ).

В определенные моменты времени сжимаемость верхних дыхательных путей проверяется путем дыхания свиньи через каудальную канюлю под воздействием отрицательного давления -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O) на верхние дыхательные пути. Это вызывает коллапс верхних дыхательных путей, что проявляется в прерывании воздушного потока и падении давления в системе трубок. Этот тест проводится до введения тестируемого вещества и через определенные интервалы после введения тестируемого вещества. При достаточной эффективности тестируемого вещества коллапс дыхательных путей в фазе вдоха может быть предотвращен.

Введение тестируемого вещества может быть интраназальным, внутривенным, подкожным, внутрибрюшинным, интрадуоденальным или интрагастральным.

С. Экспериментальные методы – комбинация антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) с блокатором каналов TASK1/3

Благоприятные фармакологические свойства комбинации антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) с блокатором каналов TASK1/3 можно определить следующими способами.

Терапевтический потенциал комбинации антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) с блокатором каналов TASK1/3 по настоящему изобретению при апноэ во сне можно оценить доклинически на модели синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) у свиней.

С использованием отрицательного давления можно вызвать коллапс и, следовательно, обструкцию верхних дыхательных путей у анестезированных, спонтанно дышащих свиней. (Wirth K.J. et al., Sleep 36(5) (2013) стр. 699-708).

Для модели использовались свиньи породы немецкий ландрас. Свиней анестезировали и трахеотомировали. В трахею вставляются две трахеальные канюли: одна – в ростральную часть, а другая – в каудальную часть трахеи. Ростральная канюля соединяется с помощью соединительной детали с трубкой, ведущей к устройству отрицательного давления, и к дистальной канюле в трахее. Дистальная канюля в трахее дополнительно через соединительный элемент соединяется с трубкой с концом, открытым в атмосферу, для свободного трахеального дыхания в обход верхних дыхательных путей. Путем открытия и зажима этих трубок соответствующим образом можно переключить дыхание с носового на дыхание через каудальную трахеальную канюлю в обход верхних дыхательных путей, а (изолированные) верхние дыхательные пути могут быть подключены к устройству отрицательного давления, вызывая поток воздуха в направлении вдоха.

В определенные моменты времени сжимаемость верхних дыхательных путей проверяется путем дыхания свиньи через каудальную канюлю под воздействием отрицательного давления -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O) на верхние дыхательные пути. Это вызывает коллапс верхних дыхательных путей, что

проявляется в прерывании воздушного потока и падении давления в системе трубок. Этот тест проводится до введения тестируемого вещества и через определенные интервалы после введения тестируемого вещества. При достаточной эффективности тестируемого вещества коллапс дыхательных путей в фазе вдоха может быть предотвращен.

В этой модели СОАС у свиней системное применение антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I), таких как N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, при интрадуоденальном введении 0,01 мг/кг подавляло коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см головы (см H₂O) у всех свиней только в момент времени 150 и 180 мин после интрадуоденального введения. В момент времени 230 мин после интрадуоденального введения у всех свиней наблюдался коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O). Комбинация этой неэффективной дозы антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I) N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой блокатора каналов TASK1/TASK3 0,3 мкг ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O) более чем на три часа (см. **Таблицы 1, 2 и 3** и **Фигура 1**).

Фигура 1: Эффект интрадуоденального введения 0,01 мг/кг антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I) N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, рассчитанный в момент времени 0 мин в сочетании с интраназальным введением 0,3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, рассчитанный в момент времени 230 мин после начала эксперимента

по коллапсу верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного давления. Приведена процентная доля свиней без коллапса. Приведены средние значения.

Таблица 1: Комбинация неэффективных дозы N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0,3 мкг ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1, 2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -50 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -50 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	33
	120	100
	150	100
	180	100
	210	67
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	230	0
	240	100
	270	100
	300	100
	330	100
	360	100
	390	100
	420	100

Таблица 2: Комбинация неэффективных дозы N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0,3 мкг ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1, 2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазацикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -100 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -100 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	33
	120	100
	150	100
	180	100
	210	33
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	230	0
	240	100
	270	100
	300	100
	330	100
	360	100
	390	100
	420	100

Таблица 3: Комбинация неэффективной дозы N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0.3 мкг ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-

изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -150 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -150 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	33
	120	67
	150	100
	180	100
	210	0
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	230	0
	240	100
	270	100
	300	100
	330	100
	360	100
	390	100
	420	100

Таблицы 4, 5 и 6 и Фигура 2: Эффект интраназального введения 0,3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 ((3-хлор-6-метоксипиримидин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, рассчитанный в момент времени 0 мин по коллапсу верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного давления. Приведена процентная доля свиней без коллапса. Приведены средние значения.

Таблица 4: Интраназальное введение 0,3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона при отрицательных давлениях -50 см водяного столба (см H₂O)

Время, мин.	Процент свиней без коллапса -50 см H ₂ O, %
0	0
10	33
30	0
60	0
90	0

Таблица 5: Интраназальное введение 0,3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона при отрицательных давлениях -100 см водяного столба (см H₂O)

Время, мин.	Процент свиней без коллапса -100 см H ₂ O, %
0	0
10	33
30	0
60	0
90	0

Таблица 6: Интраназальное введение 0.3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 ((3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона при отрицательном давлении -150 см водяного столба (см H₂O)

Время, мин.	Процент свиней без коллапса -150 см H ₂ O, %
0	0
10	0
30	0
60	0
90	0

Во второй серии экспериментов с использованием этой модели СОАС у свиней системное применение антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I), таких как N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, при интрадуоденальном введении 0,01 мг/кг подавляло коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см головы (см H₂O) у всех свиней без установления момента после интрадуоденального введения. В момент времени 90 мин после интрадуоденального введения у всех свиней наблюдался коллапс верхних дыхательных путей при отрицательных давлениях -100, и -150 см водяного столба (см H₂O) коллапс верхних дыхательных путей подавлялся только при отрицательном давлении -50 см водяного столба (см H₂O). В момент времени 120 мин после интрадуоденального введения у всех свиней наблюдался коллапс верхних дыхательных путей при отрицательных давлениях -150 см водяного столба (см H₂O) коллапс верхних дыхательных путей подавлялся только при отрицательном давлении -50 и -100 см водяного столба (см H₂O). В момент времени 180 мин после интрадуоденального введения у всех свиней наблюдался коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O). Комбинация этой неэффективной дозы антагонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I) N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид с неэффективной дозой блокатора каналов TASK1/TASK3 0,3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-

2-ил)метанона ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O) на 90 минут (см. **Таблицы 7, 8 и 9** и **Фигура 3**).

Фигура 3: Эффект интрадуоденального введения 0,01 мг/кг антагонистов α 2-адренорецепторов подтипа C (альфа-2C) формулы (I) N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, рассчитанный в момент времени 0 мин в сочетании с интраназальным введением 0,3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, рассчитанный в момент времени 180 мин после начала эксперимента по коллапсу верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного давления. Приведена процентная доля свиней без коллапса. Приведены средние значения.

Таблица 7: Комбинация неэффективных дозы N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0,3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -50 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -50 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	50
	90	100
	120	100
	150	50
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	180	0

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -50 см H ₂ O, %
	190	100
	210	100
	240	100
	270	100
	300	100
	330	100

Таблица 8: Комбинация неэффективной дозы N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0.3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -100 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -100 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	50
	120	100
	150	0
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	180	0
	190	50
	210	100
	240	100
	270	100

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -100 см H ₂ O, %
	300	100
	330	50

Таблица 9: Комбинация неэффективной дозы N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0.3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -150 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -150 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	50
	120	0
	150	0
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	180	0
	190	50
	210	100
	240	100
	270	100
	300	100
	330	50

В третьей серии экспериментов с использованием этой модели СОАС у свиней системное применение антагонистов α_2 -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I), таких как ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метемилтокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, при внутривенном введении 15 мкг/кг в виде болюса с последующим внутривенным вливанием 5 мкг/кг/ч в течение четырех часов подавляло коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см головы (см H₂O) у всех свиней без установления момента после внутривенного введения. В момент времени 120 мин после внутривенного введения неэффективную дозу блокатора каналов TASK1/TASK3 в количестве 0,3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона ввели интраназально. Комбинация этой неэффективной дозы антагонистов α_2 -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I), такая как ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метемилтокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой блокатора каналов TASK1/TASK3 в количестве 0,3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при всех отрицательных давлениях -50, -100 и -150 см водяного столба (см H₂O) на протяжении более чем 4 часов (см. **Таблицы 10, 11 и 12** и **Фигура 4**).

Фигура 4: Эффект внутривенного введения 15 мг/кг в виде болюса с последующим внутривенным вливанием 5 мкг/кг/ч в течение четырех часов антагонистов α_2 -адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) формулы (I), например, ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метемилтокси)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида, рассчитанный в момент времени 0 мин в сочетании с интраназальным введением 0,3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, рассчитанный в момент времени 120 мин после начала эксперимента по коллапсу верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного

давления. Приведена процентная доля свиней без коллапса. Приведены средние значения.

Таблица 10: Комбинация неэффективной дозы ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0.3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -50 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -50 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	50
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	120	0
	130	100
	150	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

Таблица 11: Комбинация неэффективной дозы ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0.3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -100 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -100 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	50
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	120	0
	130	100
	150	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

Таблица 12: Комбинация неэффективной дозы ent-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамида с неэффективной дозой 0.3 мкг (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил} пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона ингибирует коллапс верхних дыхательных путей при отрицательном давлении -150 см водяного столба (см H₂O)

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -150 см H ₂ O, %
	0	0
	30	0
	60	0
	90	50
Назальное применение блокатора каналов TASK1/3	120	0

	Время, мин.	Процент свиней без коллапса -150 см H ₂ O, %
	130	100
	150	100
	180	100
	240	100
	300	100
	360	100

Таблицы 13, 14 и 15 и Фигура 5: Эффект интраназального введения 0.3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, заданного в момент времени 0 мин на возможность сужения верхних дыхательных путей при различных уровнях отрицательного давления. Приведены проценты свиней, у которых не было коллапса. Средние значения.

Таблица 13: Интраназальное введение 0.3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона при отрицательном давлении -50 см водяного столба (см H₂O)

Время, мин.	Процент свиней без коллапса -50 см H ₂ O, %
0	0
10	0
30	0
60	0

Таблица 14: Интраназальное введение 0.3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона при отрицательном давлении -100 см водяного столба (см H₂O)

Время, мин.	Процент свиней без коллапса -100 см Н ₂ O, %
0	0
10	0
30	0
60	0

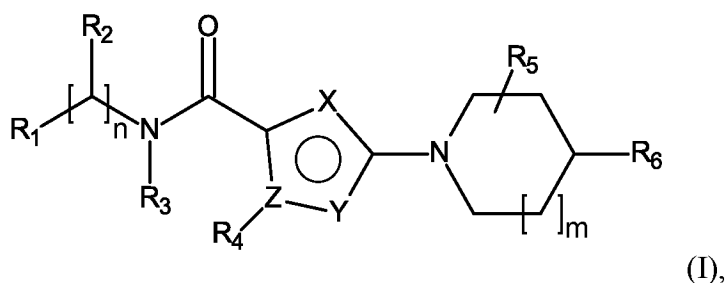
Таблица 15: Интраназальное введение 0.3 мкг блокатора каналов TASK1/TASK3 (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона при отрицательном давлении -150 см водяного столба (см Н₂O)

Время, мин.	Процент свиней без коллапса -150 см Н ₂ O, %
0	0
10	0
30	0
60	0

Из приведенных выше данных можно сделать вывод, что комбинация антагонистов α 2-адренорецепторов подтипа С (альфа-2С) по формуле (I) с блокатором каналов TASK1/3 предотвращает коллапс верхних дыхательных путей с улучшенной эффективностью по сравнению с каждым лечением по отдельности и, таким образом, подходит для лечения связанных со сном нарушений дыхания, предпочтительно обструктивного и центрального апноэ во сне и храпа.

Формула изобретения

1. Комбинации соединений формулы (I)



в которой

X представляет собой S, N или O;

Y представляет собой N, S или O,

где

если X представляет собой S, тогда Y представляет собой N;

Z представляет собой C, O или N,

где

если X представляет собой N, и Y представляет собой N, тогда Z представляет собой O;

R₁ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил,

причем 5- или 6-членный гетероарил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₁-C₄)-алкокси и галогена;

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

в которой (C₁-C₄)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

причем фенил может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы (C₁-C₄)-алкила, (C₃-C₅)-циклоалкила, (C₁-C₄)-алкокси, циано, гидроксид и галогена;

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

R₂ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

или

вместе с атомом углерода, к которому присоединен R₂, образует (C₃-C₄)-циклоалкильное кольцо,

R₃ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном,

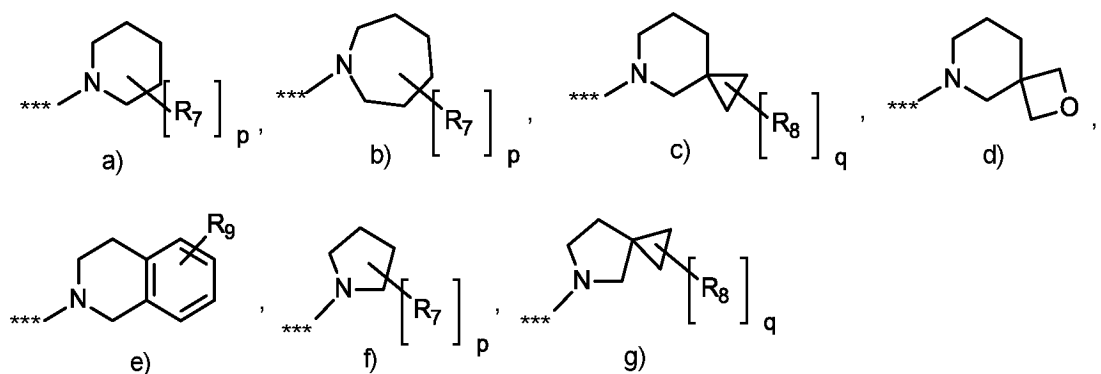
R₄ отсутствует, когда Z представляет собой N или O;

представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, фенил или галоген, когда Z представляет собой C;

причем (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен до трех раз галогеном, и фенил, в свою очередь, может быть замещен галогеном,

R₅ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси или галоген,

R₆ представляет собой группу формулы a), b), c), d), e), f) или g)



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом,

причем R₇ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₃-C₄)-циклоалкил, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси или фенил,

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом, (C₁-C₄)-алкокси, (C₃-C₄)-циклоалкокси и может быть до трех раз замещен галогеном,

в которой (C₁-C₄)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и может быть до трех раз замещен галогеном,

в которой (C₃-C₄)-циклоалкил, в свою очередь, может быть замещен монофторметилом, дифторметилом или трифторметилом и может быть до двух раз замещен галогеном,

в которой (C₁-C₄)-алкокси, в свою очередь, может быть замещен (C₃-C₄)-циклоалкилом и может быть до трех раз замещен галогеном,

в которой (C₃-C₄)-циклоалкил, в свою очередь, может быть монозамещен или дважды замещен галогеном,

в которой (C₃-C₄)-циклоалкокси, в свою очередь, может быть до двух раз замещен галогеном,

причем R₈ представляет собой водород или фтор,

причем R₉ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (C₁-C₄)-алкокси или галоген;

в которой (C₁-C₄)-алкил, в свою очередь, может быть замещен (C₁-C₄)-алкокси,

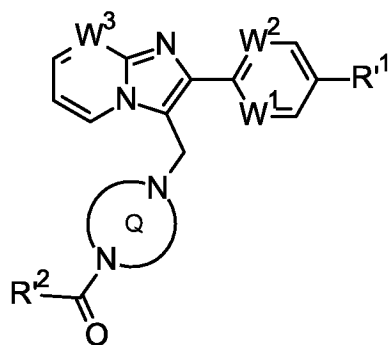
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 0, 1 или 2,

p представляет собой 0, 1 или 2, и

q представляет собой 0, 1 или 2,

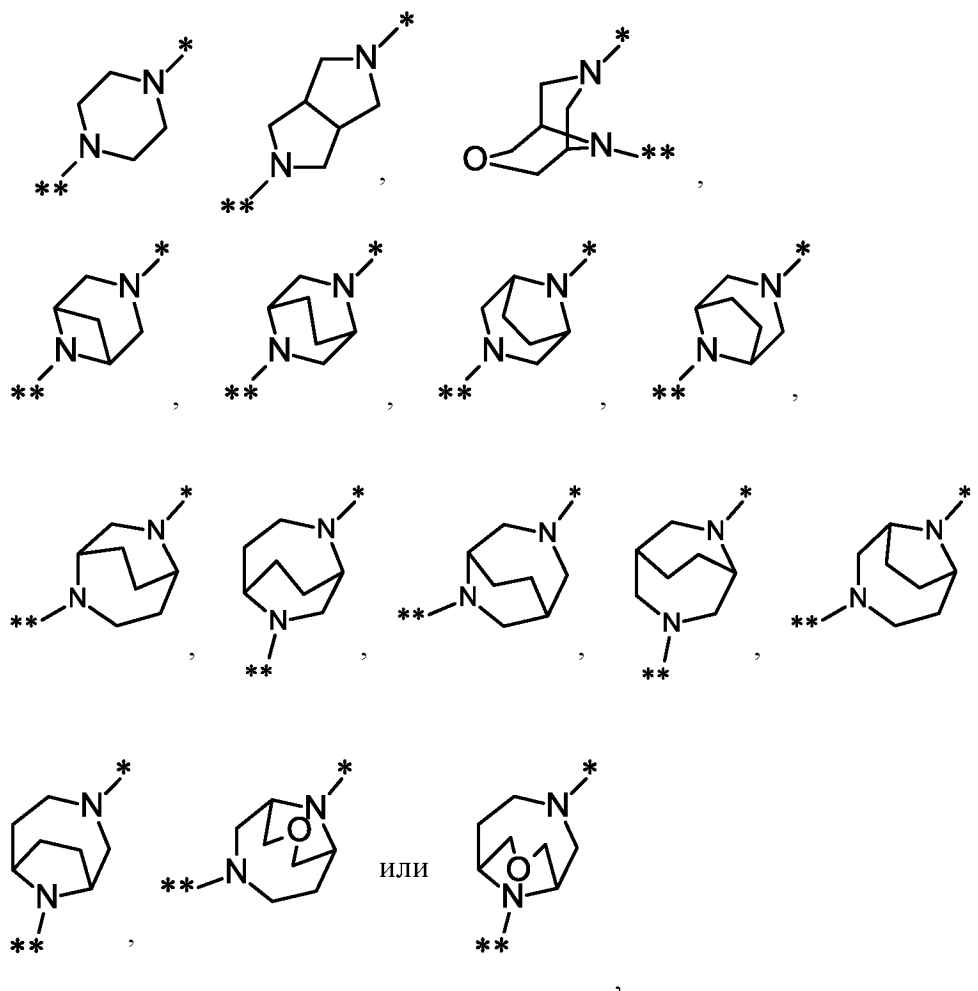
с соединениями формулы (II)



(II),

в которой

кольцо Q представляет собой пиперазиновую или диазагетеробициклическую систему формулы



в которой * обозначает связь с соседней группой CHR'^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^1 , W^2 или W^3 представляют собой CH или N,

R'^1 представляет собой галоген, циано, (C_1-C_4) -алкил, циклопропил или циклобутил

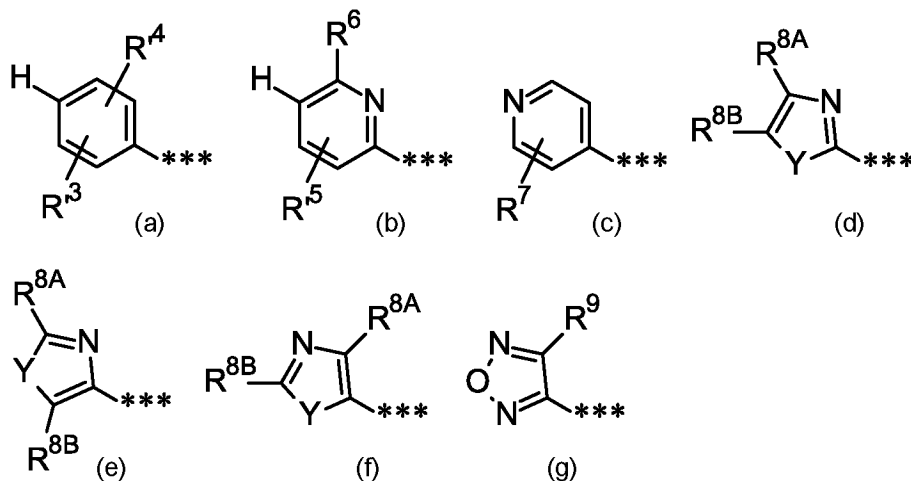
где (C_1-C_4) -алкил может быть до трех раз замещен фтором, и циклопропил и циклобутил могут быть до двух раз замещены фтором,

и

R'^2 представляет собой (C_4-C_6) -циклоалкил, в котором кольцевая группа CH_2 может быть замещена $-O-$,

или

R'^2 представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или (c), или азольную группу формулы (d), (e), (f) или (g),



в которой *** обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R'^3 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R'^4 представляет собой водород, фтор, хлор, бром, циано, (C_1-C_3) -алкил или (C_1-C_3) -алкокси,

где (C_1-C_3) -алкил и (C_1-C_3) -алкокси каждый может быть до трех раз замещен фтором,

R'^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R'^6 представляет собой водород, (C_1-C_3) -алкокси, циклобутилокси, оксетан-3-илокси, тетрагидрофуран-3-илокси, тетрагидро-2*H*-пиран-

4-илокси, моно-(C₁-C₃)-алкиламино, ди-(C₁-C₃)-алкиламино или (C₁-C₃)-алкилсульфанил,

где (C₁-C₃)-алкокси может быть до трех раз замещен фтором,

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

R^{8A} и R^{8B} являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой водород, фтор, хлор, бром, (C₁-C₃)-алкил, циклопропил или (C₁-C₃)-алкокси,

где (C₁-C₃)-алкил и (C₁-C₃)-алкокси каждый может быть до трех раз замещен фтором,

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

и

причем в подформуле (d)

Y представляет собой O, S или N(CH₃),

причем в подформуле (e) и (f)

Y представляет собой O или S,

или

R'² представляет собой группу -OR¹⁰ или -NR¹¹R¹², в которой

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

R¹¹ представляет собой водород или (C₁-C₃)-алкил,

и

R¹² представляет собой (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, фенил или бензил, 1-фенилэтил или 2-фенилэтил,

где (C₁-C₆)-алкил может быть до трех раз замещен фтором,

и

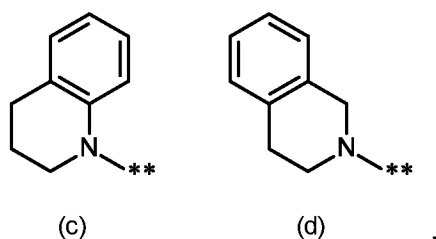
где фенил и фенильная группа в бензиле, 1-фенилэтиле и 2-фенилэтиле могут быть до трех раз замещены идентичными или различными

радикалами, выбранными из группы, состоящей из фтора, хлора, метила, этила, трифторметила, метокси, этокси, трифторметокси и (трифторметил)сульфанила,

или

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

R^{11} и R^{12} присоединены друг к другу и вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют тетрагидрохинолиновое кольцо формулы (с) или тетрагидроизохинолиновое кольцо формулы (d),



в которой ** обозначает связь с карбонильной группой,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

2. Комбинации по п. 1 соединений формулы (I),

в которой

X, Y и Z выбраны из S, N, O или C с образованием 1,3-тиазолила, 1,3-оксазолила или 1,2,4-оксадиазолила,

R_1 представляют собой пиридинил, 2-этилпиридинил, 4,6-диметилпиридинил, 3,5-дифторпиридинил, 3-фторпиридинил, 4-трифторметилпиридинил, 6-трифторметилпиридинил, 5-хлор-3-фторпиридинил, 3-хлор-5-фторпиридинил, 3-метилпиридинил, 4-метилпиридинил, 6-метилпиридинил 3-хлорпиридинил, 5-хлорпиридинил, 6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-

фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

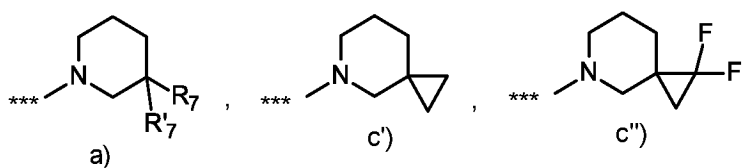
R₂ представляет собой водород или метил;

R₃ представляет собой водород или метил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил или трифторметил;

R₅ представляет собой водород или фтор,

R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с''),



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом, причем R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропил-метоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутил-метоксиметил, 2,2,2-трифторэтокси, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропил-метокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси или фтор;

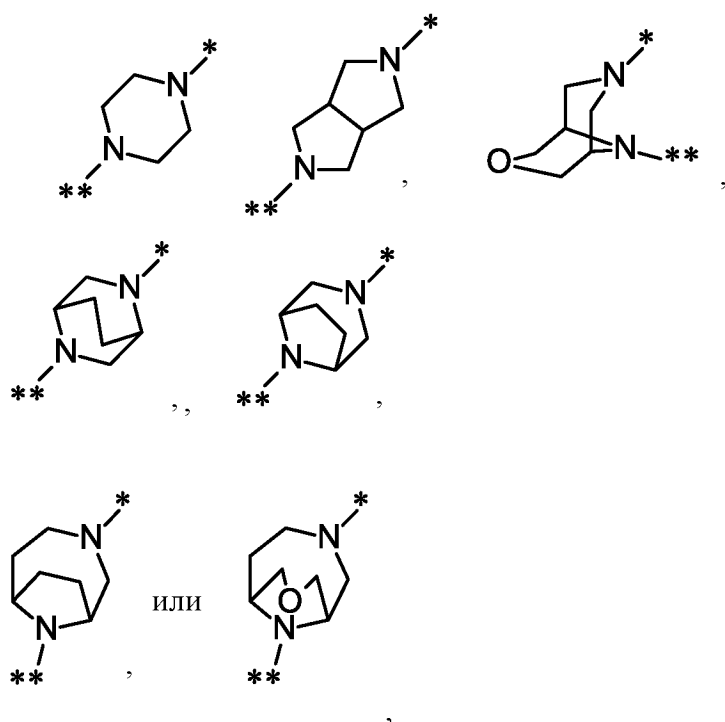
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 1,

и соединения формулы (II),

в которой

кольцо Q представляет собой пиперазиновую или диазагетеробициклическую систему формулы



в которой * обозначает связь с соседней группой CHR^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^2 представляет собой CH ,

W^1 , W^3 представляют собой CH или N ,

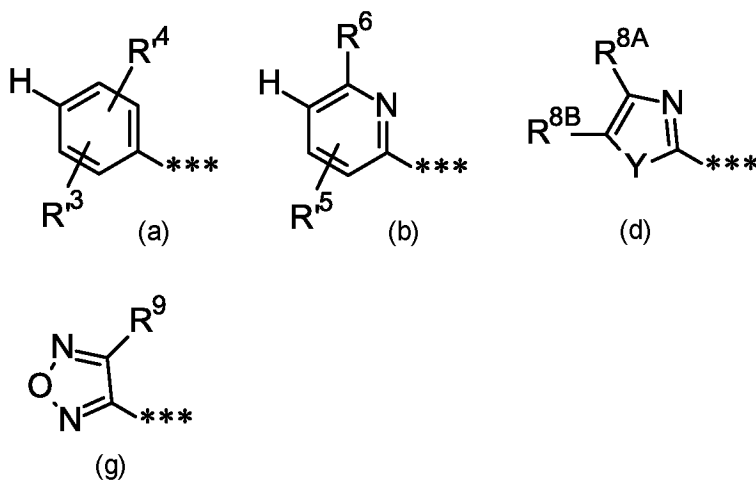
$\text{R}^{1'}$ представляет собой фтор, хлор, бром, метил, трет-бутил, изопропил, циклопропил или циклобутил,

и

$\text{R}^{2'}$ представляет собой циклобутил, цикlopентил или циклогексил,

или

$\text{R}^{2'}$ представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридинильную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d) или формулы (g)



в которой $***$ обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^3 представляет собой водород, фтор или хлор,

R^4 представляет собой фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^5 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^6 представляет собой метокси, диформетокси, триформетокси, изопропокси, циклобутилокси или метилсульфанил,

R^{8A} и R^{8B} являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой водород, метил, трифторметил, этил, изопропил или циклопропил,

и

R^9 представляет собой метил или амино

Y представляет собой O или S или $N(CH_3)$

и их соли, сольваты и сольваты солей.

3. Комбинации по п. 1 или 2, в которых

X, Y и Z выбраны из группы S, N, O и C с образованием 1,3-тиазолила, 1,3-оксазолила или 1,2,4-оксадиазолила;

R_1 представляют собой пиридирил, 2-этилпиридирил, 4,6-диметилпиридирил, 3,5-дифторпиридирил, 3-фторпиридирил, 4-трифторметилпиридирил, 6-трифторметилпиридирил, 5-хлор-3-фторпиридирил, 3-хлор-5-фторпиридирил, 3-метилпиридирил, 4-метилпиридирил, 6-метилпиридирил 3-хлорпиридирил, 5-хлорпиридирил,

6-трифторметоксипиридинил, фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-трифторметилфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 3-гидроксифенил, 2,5-дифторфенил, 5-хлор-2-гидроксифенил, 5-фтор-2-метоксифенил, 5-хлор-2-фторфенил, 2-хлор-5-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 3-циано-4-фторфенил, 2-циклопропилфенил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразолил, 5-хлор-1,3-тиазолил, 5-фтор-2-тиенил;

R₂ представляет собой водород или метил;

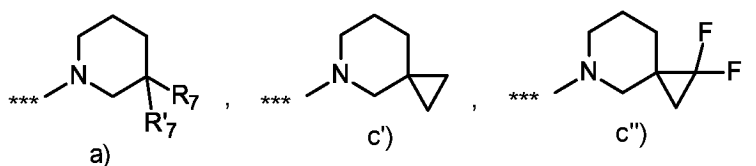
R₃ представляет собой водород или метил;

R₄ представляет собой водород, метил, этил или трифторметил;

причем фенил, в свою очередь, может быть замещен хлором,

R₅ представляет собой водород или фтор,

R₆ представляет собой группу формулы а), с') или с''),



в которой *** обозначает соединение с соседним пиперидиновым кольцом,

причем R₇ или R'₇ независимо друг от друга представляют собой водород, метил, этил, н-пропил, изопропил, трет-бутил, 2-фторэтил, циклопропил, циклобутил, циклопропилметил, метокси, этокси, метоксиметил, монофторметил, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, 3,3-дифторциклобутилметокси, циклобутилметокси, циклопропилметокси, циклопропил-метоксиметил, циклобутилоксиметил, 3-фторбутилоксиметил, 3,3-дифторциклобутил-метоксиметил, 2,2,2-трифторэтоксид, 2,2,2-трифторэтоксиметил, 2,2-дифторциклопропил-метокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, фторметилциклопропилметокси, дифторметилциклопропилметокси, трифторметилциклопропилметокси или фтор;

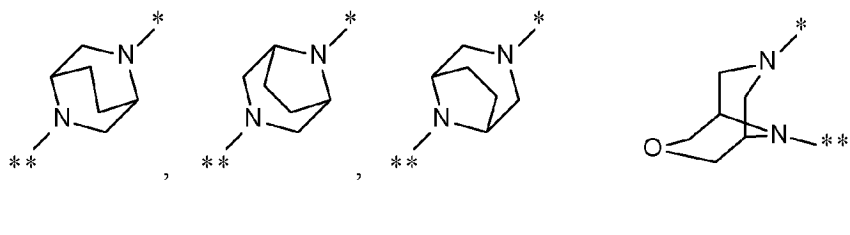
n представляет собой 0 или 1,

m представляет собой 1,

и соединения формулы (II),

в которой

кольцо Q представляет собой диазагетеробикалическую систему формулы



в которой * обозначает связь с соседней группой CHR^2 , и ** обозначает связь с карбонильной группой,

W^1 представляет собой CH ,

W^2 представляет собой CH ,

W^3 представляет собой N ,

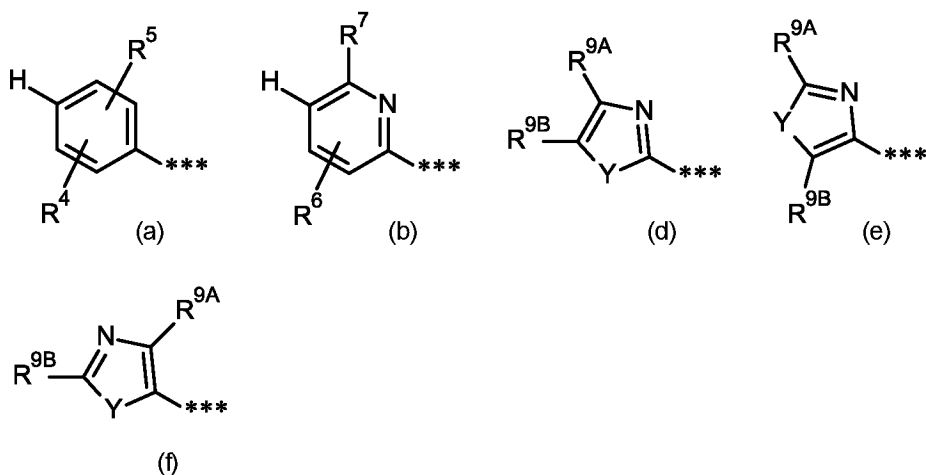
$\text{R}^{1'}$ представляет собой хлор, бром, изопропил или циклобутил,

и

$\text{R}^{2'}$ представляет собой цикlopентил или циклогексил,

или

$\text{R}^{2'}$ представляет собой фенильную группу формулы (a), пиридиньную группу формулы (b) или азольную группу формулы (d), (e) или (f)



в которой *** обозначает связь с соседней карбонильной группой, и

R^4 представляет собой водород, фтор или хлор,

R^5 представляет собой фтор, хлор, метил, изопропил, метокси или этокси,

R^6 представляет собой водород, фтор, хлор, бром или метил,

R^7 представляет собой метокси, диформетокси, трифторметокси, изопророкси, циклобутилокси или метилсульфанил,

R^{9A} и R^{9B} являются идентичными или различными и независимо друг от друга представляют собой водород, метил, трифторметил, этил, изопроропил или циклопроропил,

и

Y представляет собой O или S,

и их соли, сольваты и сольваты солей.

4. Комбинации по п. 1, причем соединение формулы (I)

выбрано из группы, состоящей из

N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 2-[4-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)пиперидин-1-ил]-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R*)-3-(метоксиметил)[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, 4-хлор-N-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид и N-[1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклопроропил]-2-[(3R)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид,

и

соединений формулы (II), которые выбраны из группы, состоящей из:

(4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопроропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона и (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопроропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона.

5. Комбинации по п. 1, причем соединение формулы (I) представляет собой *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-бипиперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид,

и соединения формулы (II) выбраны из группы, состоящей из:

(4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(циклопентил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(2-фторфенил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-изопропоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-бромфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)[6-(трифторметокси)пиридин-2-ил]метанона, (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [5-{[2-(4-Изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил](6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил]метанона, [5-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил](6-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метанона, (-)-[(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)метанона, (-)-(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]метанона, (-)-[(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)метанона, (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)метанона, (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)метанона, (-)-(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)метанона, (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]метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)(3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(5-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-циклопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, 3-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-8-окса-3,10-диазабицикло[4.3.1]дек-10-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, [3-{[2-(5-хлорпиридин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нон-9-ил](3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)метанона, (3-фтор-6-метоксипиридин-2-ил)[3-{[2-(4-изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]метанона.

6. Комбинации по п. 1, причем соединение формулы (I) представляет собой *N*-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метил]-2-[(3*R*)-3-метил[1,4'-биперидин]-1'-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид, и соединение формулы (II) представляет собой (4-{[2-(4-хлорфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил}пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-2-ил)метанон или (3-хлор-6-метоксипиридин-2-ил)(3-{[2-(4-

изопропилфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил]метил}-3,8-диазабицикло-[3.2.1]окт-8-ил)метанон.

7. Комбинации, как определено в любом из пп. 1 - 6, для применения в способе лечения и/или профилактики респираторных заболеваний, расстройств дыхания во сне, обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне, храпа, сердечных аритмий, нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств и нейроиммунологических расстройств.

8. Применение комбинаций, как определено в любом из пп. 1 - 6, для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики респираторных заболеваний, расстройств дыхания во сне, обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне, храпа, сердечных аритмий, нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств и нейроиммунологических расстройств.

9. Лекарственное средство, содержащее комбинации, как определено в любом из пп. 1 - 6, в комбинации с одним или более инертными нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

10. Лекарственное средство, содержащее комбинации, как определено в любом из пп. 1 - 6, в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, выбранными из группы, состоящей из антагонистов мускариновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, кортикостероидов.

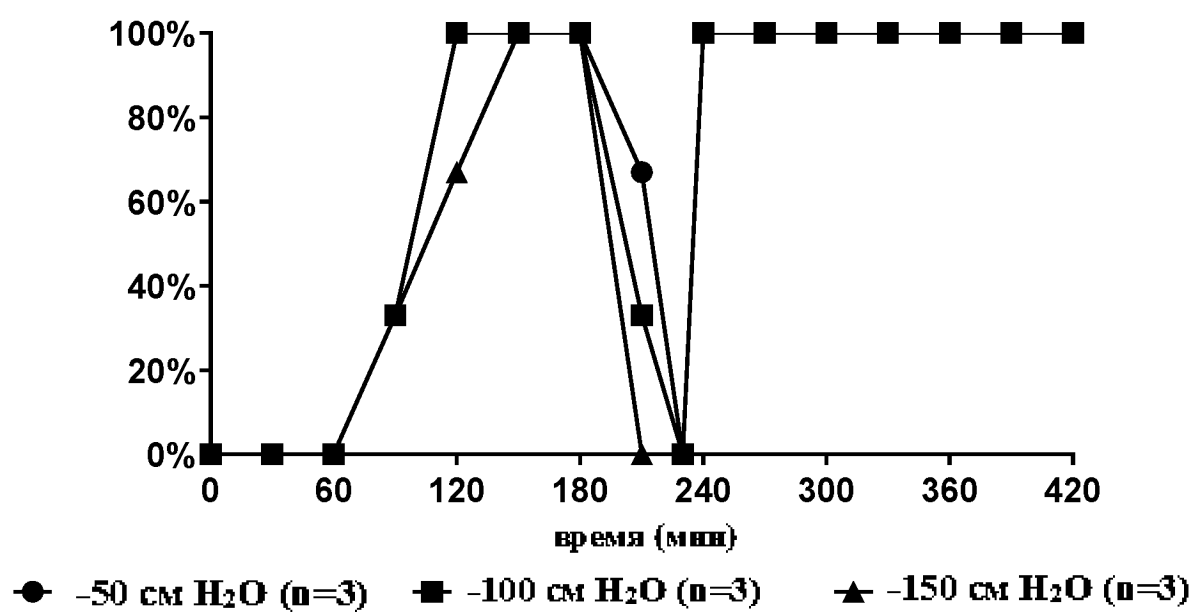
11. Лекарственное средство по п. 9 или 10 для лечения и/или профилактики респираторных заболеваний, расстройств дыхания во сне, обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне, храпа, сердечных аритмий, нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств и нейроиммунологических расстройств.

12. Способ для лечения и/или профилактики респираторных заболеваний, расстройств дыхания во сне, обструктивного апноэ во сне, центрального апноэ во сне, храпа, сердечных аритмий, нейродегенеративных расстройств, нейровоспалительных расстройств и нейроиммунологических расстройств у людей

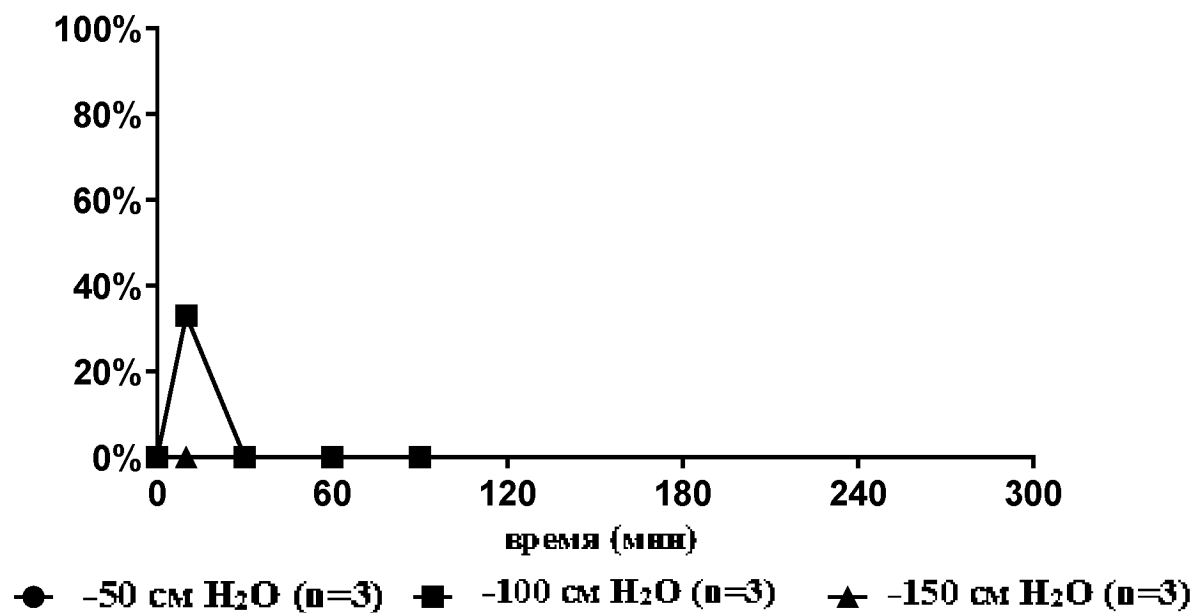
и животных путем введения эффективного количества, по меньшей мере, одной комбинации, как определено в любом из пп. 1 - 6, или лекарственного средства, как определено в любом из пп. 9 - 11.

13. Применение по п. 7, причем расстройства дыхания во сне представляют собой обструктивное и центральное апноэ во сне и храп.

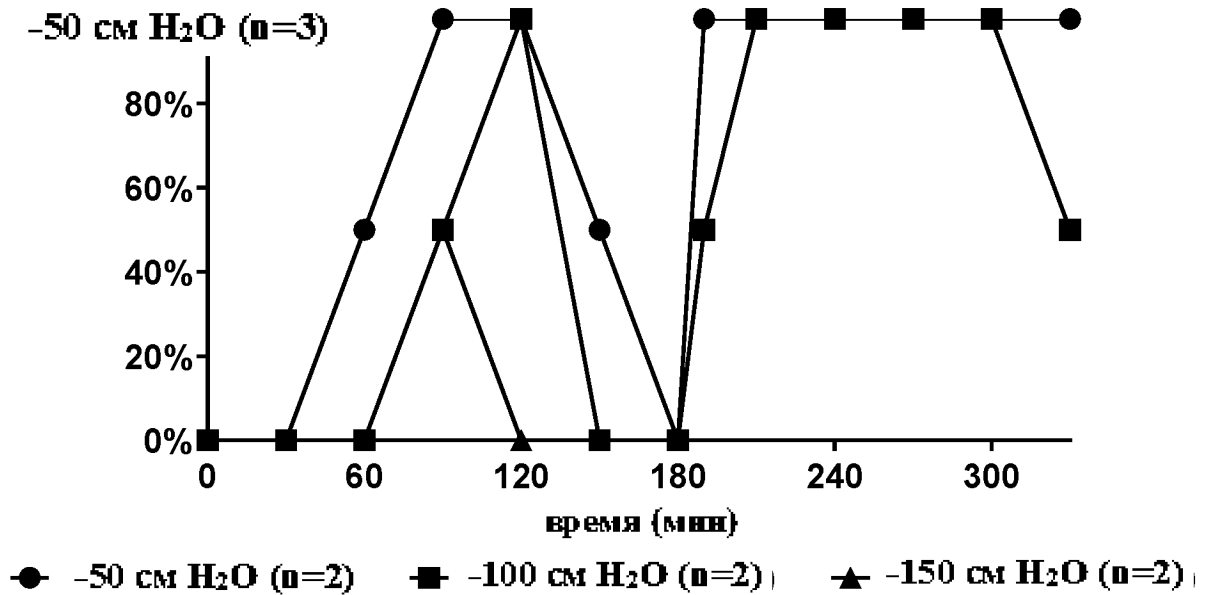
Фиг. 1:



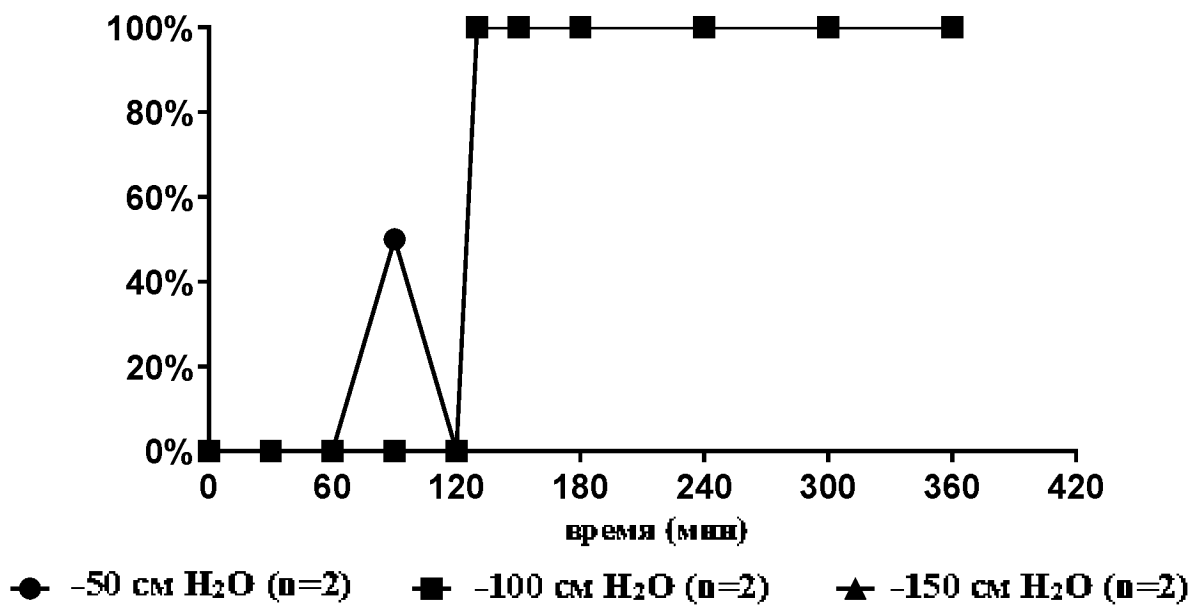
Фиг. 2:



Фиг. 3:



Фиг. 4:



Фиг. 5: