

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **025840**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.02.28

(21) Номер заявки
201590827

(22) Дата подачи заявки
2013.12.04

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗИНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ КАННАБИНОИДНОГО РЕЦЕПТОРА 2

(31) 12196024.9

(32) 2012.12.07

(33) EP

(43) 2015.09.30

(86) PCT/EP2013/075444

(87) WO 2014/086807 2014.06.12

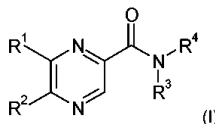
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Дхурвасулу Баледи (IN), Гретер Уве,
Неттекофен Маттиас, Рёфер Штефан
(DE), Роджерс-Эванс Марк, Шульц-
Гаш Танья (CH)**

(74) Представитель:
**Хмара М.В., Рыбаков В.М., Липатова
И.И., Новоселова С.В., Дощечкина
В.В., Осипов К.В., Ильмер Е.Г.,
Пантелеев А.С. (RU)**

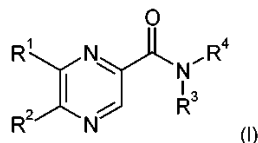
(56) WO-A2-2008040649

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I), где R¹-R⁴ определены, как в описании и формуле изобретения. Соединение формулы (I) является агонистом рецептора CB2, применяемым при лечении нескольких расстройств, таких как боль, атеросклероз и глаукома

**B1****025840****025840****B1**

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, полезным для терапии и/или профилактики у млекопитающего, в частности к соединениям, являющимся преимущественными агонистами каннабиноидного рецептора 2 (CB2).

Изобретение относится, в частности, к соединению формулы I



где R^1 представляет собой циклоалкилалкокси или галогеналкокси;

R^2 представляет собой циклоалкил или галогеналкил;

R^3 и R^4 независимо выбраны из алкила, алкокси, алкоксикарбонилалкила;

или R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или замещенный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой пирролидинил, морфолинил, оксоморфолинил, 2-оксо-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил, 7-окса-4-аза-спиро[2.5]октил, пиперазинил, 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октил, пиперидинил, тиоморфолинил или 5-азаспиро[2.4]гептил, и где замещенный гетероцикл представляет собой гетероцикл, замещенный заместителями в количестве от одного до четырех, независимо выбранными из алкила, атома галогена, аминокарбонила, гидроксикарбонила, алкилтиокарбамоила, алкилкарбонилалкила и гидроксила;

или к его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

Соединение формулы I, в частности, полезно при лечении или профилактике, например, боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита.

Соединение формулы I, в частности, полезно при лечении или профилактике диабетической ретинопатии, окклюзии вены сетчатки или увеита.

Рецепторы каннабиноида представляют собой класс рецепторов клеточной мембраны, принадлежащих к надсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком. В настоящее время известно два подтипа, называемых рецептором каннабиноида 1 (CB1; от англ. "Cannabinoid receptor") и рецептором каннабиноида 2 (CB2). Рецептор CB1 экспрессируется, в основном, в центральной (то есть в миндалевидном теле, мозжечка, гиппокампе) и в меньшей степени в периферической нервной системе. CB2, кодируемый геном CNR2, экспрессируется в основном на периферии, на клетках иммунной системы, таких как макрофаги и Т-клетки (Ashton J.C. et al. *Curr Neuropharmacol* 2007, 5(2), 73-80; Miller A.M. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 299-308; Centonze D. et al. *Curr Pharm Des* 2008, 14(23), 2370-42), и в желудочно-кишечной системе (Wright K.L. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 263-70). Рецептор CB2 также широко распространен в головном мозге, где он находится, в основном, на микроглии, а не на нейронах (Cabral G.A. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2): 240-51).

В течение последнего десятилетия интерес к агонистам CB2 постоянно возрастает (в настоящее время 30-40 заявок на патенты в год) благодаря тому факту, что показано, что несколько из ранних соединений обладает полезными эффектами в доклинических моделях ряда заболеваний человека, включающих хроническую боль (Beltramo M. *Mini Rev Med Chem* 2009, 9(1), 11-25), атеросклероз (Mach F. et al. *J Neuroendocrinol* 2008, 20 Suppl 1, 53-7), регуляция костной массы (Bab I. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 182-8), нейровоспаление (Cabral G.A. et al. *J Leukoc Biol* 2005, 78(6), 1192-7), ишемию/реперфузионное повреждение (Pacher P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62), системный фиброз (Akhmetshina A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6), фиброз печени (Julien B. et al. *Gastroenterology* 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 324(2), 475-83).

Ишемия/реперфузионное повреждение (I/R; от англ. "Ischemia/reperfusion injury") является основной причиной повреждения ткани, встречающегося при таких состояниях, как удар, инфаркт миокарда, сердечно-легочное шунтирование и другие операции на кровеносных сосудах и трансплантация органа, а также основным механизмом повреждения органов-мишеней, осложняющим течение циркуляторного шока различных этиологии. Все эти состояния характеризуются прерыванием нормального кровоснабжения, приводящим в результате к недостаточному снабжению ткани кислородом. Восстановление насыщения кислородом, например реперфузия, является окончательным лечением для восстановления нормального снабжения ткани кислородом. Тем не менее, отсутствие кислорода и питательных веществ

из крови создает состояние, при котором восстановление кровообращения приводит в результате к дальнейшему повреждению ткани. Вред реперфузионного повреждения отчасти связан с воспалительным ответом поврежденных тканей. Лейкоциты, переносимые в эту область вновь возвращающейся кровью, высвобождают огромное количество воспалительных факторов, таких как интерлейкины, а также свободных радикалов, в ответ на повреждение ткани. Восстановленный кровоток повторно вводит внутрь клеток кислород, который повреждает клеточные белки, ДНК и плазматическую мембрану.

Дистанционное ишемическое preconditioning (RIPC; от англ. "remote ischemic preconditioning") представляет собой стратегию для приспособливания эндогенных защитных способностей организма против повреждения, которое влекут за собой ишемия и реперфузия. Этот термин описывает интригующий феномен, при котором транзиторная нелетальная ишемия и реперфузия одного органа или ткани придает устойчивость к последующему эпизоду "летального" ишемического реперфузионного повреждения в удаленном органе или ткани. Действительный механизм, посредством которого транзиторная ишемия и реперфузия органа или ткани придает защиту, в настоящее время неизвестен, хотя предложено несколько гипотез.

Гуморальная гипотеза предполагает, что эндогенное вещество (такое как аденозин, брадикинин, опиоиды, ген-кальцитонинный пептид (CGRP; от англ. "Calcitonin Gene Related Peptide"), эндоканнабиноиды, ангиотензин I или какие-либо другие, как еще не идентифицированный гуморальный фактор), образующееся в удаленном органе или ткани, поступает в кровоток и активирует его соответствующий рецептор в ткани-мишени и посредством этого рекрутирует различные внутриклеточные биохимические пути кардиопротекции, вовлеченные в ишемическое preconditioning.

Недавно полученные данные указывают на то, что эндоканнабиноиды и их рецепторы, в частности CB2, могут быть вовлечены в preconditioning и вносят вклад в предупреждение реперфузионного повреждения посредством понижающей регуляции воспалительного ответа (Pacher P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62). В частности, недавние исследования, в которых использовали экспериментальные агонисты CB2, продемонстрировали эффективность данной концепции для уменьшения I/R повреждения в сердце (Defer N. et al. Faseb J 2009, 23(7), 2120-30), головном мозге (Zhang M. et al. J Cereb Blood Flow Metab 2007, 27(7), 1387-96), печени (Batkai S. et al. Faseb J 2007, 21(8), 1788-800) и почке (Feizi A. et al. Exp Toxicol Pathol 2008, 60(4-5), 405-10).

Кроме того, за последние несколько лет растущий объем литературы показывает, что CB2 может также представлять интерес в субхронических и хронических условиях. Показано, что специфичная повышающая регуляция CB1 и CB2 в моделях хронических заболеваний, связанных с фиброзом, на животных (Garcia-Gonzalez E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6; Yang Y.Y. et al. Liver Int 2009, 29(5), 678-85), связана с релевантной экспрессией CB2 в миофибробластах, клетках, ответственных за прогрессирование фиброза.

Показано, что активация рецептора CB2 селективным агонистом CB2 действительно проявляет антифибротический эффект при диффузном системном склерозе (Garcia-Gonzalez E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9), 1050-6), и рецептор CB2 выявлен в качестве критической мишени в экспериментальном кожном фиброзе (Akhmetshina A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36) и в патофизиологии печени, включая фиброгенез, связанный с хроническими заболеваниями печени (Lotersztajn S. et al. Gastroenterol Clin Biol 2007, 31(3), 255-8; Mallat A. et al. Expert Opin Ther Targets 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn S. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 286-9).

Соединения по изобретению связываются с рецептором CB2 и модулируют этот рецептор, а также обладают более низкой активностью для рецептора CB1.

В настоящем описании термин "алкил", отдельно или в комбинации, обозначает прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу с атомами углерода в количестве от 1 до 8, в частности прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу с атомами углерода в количестве от 1 до 6, и более конкретно прямоцепочечную или разветвленную алкильную группу с атомами углерода в количестве от 1 до 4. Примерами прямоцепочечных и разветвленных C₁-C₈ алкильных групп являются следующие группы: метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изомерные пентилы, изомерные гексилы, изомерные гептилы и изомерные октилы, в частности метил, этил, пропил, бутил и пентил, более конкретно метил, этил, пропил, изопропил, изобутил, трет-бутил и изопентил. Конкретными примерами алкила являются метил, этил, изопропил, бутил и трет-бутил, в частности метил, этил и трет-бутил.

Термин "циклоалкил", отдельно или в комбинации, обозначает циклоалкильное кольцо с атомами углерода в количестве от 3 до 8, в частности циклоалкильное кольцо с атомами углерода в количестве от 3 до 6. Примерами циклоалкила являются циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, циклогептил и циклооктил. Конкретным примером "циклоалкила" является циклопропил.

Термин "алкокси", отдельно или в комбинации, обозначает группу формулы алкил-О-, в которой термин "алкил" имеет приведенное выше значение, такую как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Конкретные "алкокси" представляют собой метокси и этокси, в частности метокси.

Термин "окси", отдельно или в комбинации, обозначает группу -О-.

Термины "атом галогена" или "галоген", отдельно или в комбинации, обозначают атом фтора, хло-

ра, брома или йода, в частности атом фтора, хлора или брома, более конкретно атом фтора и хлора. Термин "галоген" в комбинации с другой группой обозначает замещение этой группы по меньшей мере одним атомом галогена, в частности замещение атомами галогена в количестве от одного до пяти, в частности атомами галогена в количестве от одного до четырех, то есть одним, двумя, тремя или четырьмя атомами галогена. Конкретный "атом галогена" представляет собой атом фтора.

Термин "галогеналкил", отдельно или в комбинации, означает алкильную группу, замещенную по меньшей мере одним атомом галогена, в частности замещенную атомами галогена в количестве от одного до пяти, в частности атомами галогена в количестве от одного до трех. Конкретный "галогеналкил" представляет собой трифторэтил.

Термин "галогеналкокси", отдельно или в комбинации, означает алкоксигруппу, замещенную по меньшей мере одним атомом галогена, в частности замещенную атомами галогена в количестве от одного до пяти, в частности атомами галогена в количестве от одного до трех. Конкретные "галогеналкоксигруппы" представляют собой трифторэтоксид, фторэтоксид, фторпропилокси, дифторэтоксид и дифторпропилокси. Конкретный "галогеналкокси" представляет собой трифторэтоксид.

Термины "гидроксил" и "гидроксид", отдельно или в комбинации, обозначают группу -ОН.

Термин "карбонил", отдельно или в комбинации, обозначает группу -C(O)-.

Термин "амино", отдельно или в комбинации, обозначает первичную аминогруппу (-NH₂), вторичную аминогруппу (-NH-) или третичную аминогруппу (-N-).

Термин "аминокарбонил", отдельно или в комбинации, обозначает группу -C(O)-NH₂.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, сохраняющим биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот и не являющимся ни биологически, ни иначе нежелательными. Эти соли образуют с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, в частности соляная кислота, и с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин. Кроме того, эти соли могут быть получены путем присоединения неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, образованные из неорганического основания, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния. Соли, образованные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, лизина, аргинина, N-этилпиперидина, пиперидина, полииминных смол. Соединение формулы I может быть также представлено в форме цвиттерионов. Особенно предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы I являются соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты и метансульфоновой кислоты.

"Фармацевтически приемлемые сложные эфиры" означают, что соединения общей формулы I могут быть дериватизированы при функциональных группах с получением производных, способных к обратному преобразованию в исходные соединения *in vivo*. Примеры таких соединений включают физиологически приемлемые и метаболически лабильные сложноэфирные производные, такие как метоксиметилловые эфиры, метилтиометилловые эфиры и пивалоилоксиметилловые эфиры. Кроме того, любые физиологически приемлемые эквиваленты соединения общей формулы I, подобные метаболически лабильным сложным эфирам, способные образовывать исходное соединение общей формулы I *in vivo*, находятся в пределах объема данного изобретения.

Если одно из исходных веществ или соединений формулы I содержит одну или более функциональных групп, являющихся нестабильными или реакционноспособными в условиях реакции одной или более стадий реакции, подходящие защитные группы (как описано, например, в кн. "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) можно вводить перед критической стадией, применяя способы, хорошо известные в данной области техники. Такие защитные группы могут быть удалены на более поздней стадии синтеза, используя стандартные способы, описанные в литературе. Примерами защитных групп являются следующие группы: трет-бутоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), карбобензилокси (Cbz) и пара-метоксибензилоксикарбонил (Moz).

Соединение формулы I может содержать несколько асимметрических центров и может находиться в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Термин "асимметрический атом углерода" означает атом углерода с четырьмя различными заместителями. Согласно правилу Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может иметь "R"-или "S"-конфигурацию.

Изобретение относится, в частности, к соединению формулы I, где R³ и R⁴ независимо выбраны из

алкила, алкокси, алкоксиалкила и алкоксикарбонилалкила;

или R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или замещенный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой пирролидинил, морфолинил, оксоморфолинил, 2-оксо-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил, 7-окса-4-аза-спиро[2.5]октил, пиперазинил, 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октил, пиперидинил или тиоморфолинил, и где замещенный гетероцикл представляет собой гетероцикл, замещенный заместителями в количестве от одного до четырех, независимо выбранными из алкила, атома галогена, аминокарбонила, гидроксильного алкила, алкоксикарбонила, алкилтиокарбамоила и алкилкарбонилалкила.

Изобретение относится, в частности, к следующим соединениям:

соединение формулы I, где R^1 представляет собой циклоалкилалкокси;

соединение формулы I, где R^1 представляет собой циклопропилметокси или трифторэтокс;

соединение формулы I, где R^1 представляет собой циклопропилметокси;

соединение формулы I, где R^2 представляет собой циклопропил или дифторазетидинил;

соединение формулы I, где R^3 и R^4 независимо выбраны из алкила, алкокси, алкоксиалкила и алкоксикарбонилалкила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил, замещенный морфолинил, замещенный оксоморфолинил, замещенный пиперидинил, замещенный тиоморфолинил или замещенный 5-азаспиро[2.4]гептил, где замещенный пирролидинил, замещенный морфолинил, замещенный оксоморфолинил, замещенный пиперидинил, замещенный тиоморфолинил или замещенный 5-азаспиро[2.4]гептил представляют собой пирролидинил, морфолинил, оксоморфолинил, пиперидинил, тиоморфолинил или 5-азаспиро[2.4]гептил, замещенные заместителями в количестве от одного до четырех, независимо выбранными из алкила, атома галогена, аминокарбонила, гидроксильного алкила, алкоксикарбонила, алкилтиокарбамоила, алкилкарбонилалкила и гидроксильного алкила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 2-оксо-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил, 7-окса-4-аза-спиро[2.5]октил, пиперазинил или 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октил;

соединение формулы I, где R^3 и R^4 независимо выбраны из алкила, алкокси, алкоксиалкила и алкоксикарбонилалкила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный пирролидинил, замещенный морфолинил, замещенный оксоморфолинил, замещенный пиперидинил или замещенный тиоморфолинил, где замещенный пирролидинил, замещенный морфолинил, замещенный оксоморфолинил, замещенный пиперидинил или замещенный тиоморфолинил представляют собой пирролидинил, морфолинил, оксоморфолинил, пиперидинил или тиоморфолинил, замещенные заместителями в количестве от одного до четырех, независимо выбранными из алкила, атома галогена, аминокарбонила, гидроксильного алкила, алкоксикарбонила, алкилтиокарбамоила и алкилкарбонилалкила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 2-оксо-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил, 7-окса-4-аза-спиро[2.5]октил, пиперазинил или 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октил;

соединение формулы (I), где R^3 и R^4 независимо выбраны из алкила, алкокси и алкоксиалкила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или замещенный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой пирролидинил, морфолинил или 5-азаспиро[2.4]гептил, и где замещенный гетероцикл представляет собой гетероцикл, замещенный заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из алкила, атома галогена и аминокарбонила;

соединение формулы I, где R^3 и R^4 независимо выбраны из метила, трет-бутила, метоксиэтила или метоксибутила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют диметилморфолинил, диметилпирролидинил, (аминокарбонил)(дифтор)пирролидинил, (аминокарбонил)(диметил)пирролидинил или (аминокарбонил)5-азаспиро[2.4]гептил;

соединение формулы I, где R^3 и R^4 независимо выбраны из алкила, алкокси и алкоксиалкила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или замещенный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой пирролидинил или морфолинил, и где замещенный гетероцикл представляет собой гетероцикл, замещенный заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из алкила, атома галогена и аминокарбонила;

соединение формулы I, где R^3 и R^4 независимо выбраны из метила, трет-бутила, метоксиэтила или метоксибутила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют диметилморфолинил, диметилпирролидинил, (аминокарбонил)(дифтор)пирролидинил или (аминокарбонил)(диметил)пирролидинил;

соединение формулы I, где R^3 и R^4 независимо выбраны из метила, этила, изопропила, трет-бутила, метоксиэтила, этоксикарбонилметила и метоксибутила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют метилпирролидинил, диметилпирролидинил, диметилморфолинил, 2-оксо-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил, дифторпирролидинил, 7-окса-4-аза-спиро[2.5]октил, метоксикарбонилпирролидинил, (аминокарбонил)(дифтор)пирролидинил, гидроксипиперазинил, оксоморфолинил, диметилтиокарбамоилпирролидинил, (метилкарбонилалкил)(метил)пирролидинил, тетрафторпирролидинил, метилкарбонилалкилпирролидинил, 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октил, аминокарбонилпиперидинил, аминокарбонилтиоморфолинил, (аминокарбонил)5-азаспиро[2.4]гептил или (гидрокси)(алкил)(аминокарбонил)пирролидинил; и

соединение формулы I, где R³ и R⁴ независимо выбраны из метила, этила, изопропила, трет-бутила, метоксиэтила, этоксикарбонилметила и метоксибутила, или где R³ и R⁴ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют метилпирролидинил, диметилпирролидинил, диметилморфолинил, 2-оксо-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил, дифторпирролидинил, 7-окса-4-аза-спиро[2.5]октил, метоксикарбонилпирролидинил, (аминокарбонил)(дифтор)пирролидинил, гидроксипиперазинил, оксоморфолинил, диметилтиокарбамоилпирролидинил, (метилкарбонилокси)(метил)пирролидинил, тетрафторпирролидинил, метилкарбонилпирролидинил, 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октил, аминокарбонилпиперидинил или аминокарбонилтиоморфолинил.

Далее изобретение относится к соединению формулы (I), выбранному из следующих соединений:

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-(2-метоксиэтил)амид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3-диметилморфолин-4-ил)метанон;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(1R,4R)-2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил-метанон;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-метиламид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты этил-изопропиламид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(7-окса-4-аза-спиро[2.5]окт-4-ил)метанон;

{трет-бутил-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты этиловый сложный эфир;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметилэтил)метиламид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон;

5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметил-этил)метиламид;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон;

(S)-1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(7-окса-4-аза-спиро[2.5]окт-4-ил)метанон;

(S)-1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

(S)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метанон;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-метанон;

(R)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир;

4-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]морфолин-2-он;

(R)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-тиокарбонической кислоты диметиламид;

уксусной кислоты 1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-3-метилпирролидин-3-иловый сложный эфир;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метанон;

уксусной кислоты (S)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-пирролидин-3-иловый сложный эфир;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-ил)метанон;

уксусной кислоты 1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-3-метилпирролидин-3-иловый сложный эфир;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метанон;

5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-метиламид;

[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-метанон;

1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты амид;

1-(5-циклопропил-6-циклопропилметокси-пиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

(-)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты амид;

(-)-4-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]тиоморфолин-3-карбоновой кислоты амид;

(-)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид и

(-)-1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид.

Далее изобретение относится к соединению формулы (I), выбранному из следующих соединений:

(±)-5-[6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид;

(2S)-1-[6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксамид и

(2S)-1-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.

Далее изобретение относится к соединению формулы (I), выбранному из следующих соединений:

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-(2-метоксиэтил)амид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3-диметилморфолин-4-ил)-метанон;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-метиламид;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметил-этил)метиламид;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон;

(S)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

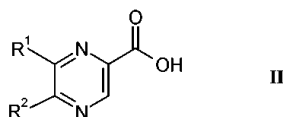
[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)-метанон;

1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид и

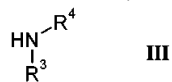
(-)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид.

Далее изобретение относится к соединению, представляющему собой (±)-5-[6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид.

Соединение формулы I может быть получено способом, включающим сочетание соединения формулы II



где R^1 и R^2 являются такими, как определено выше, с амином формулы III



где R^3 и R^4 являются такими, как определено выше, способами амидного сочетания, известными в данной области техники, как, например, с помощью агента амидного сочетания в основных условиях, и при желании преобразование полученного в результате соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль.

Если не указано иное, R^1 - R^4 в приведенных ниже схемах имеют значение, приведенное выше.

Соединения формулы III или II могут содержать функциональные группы, которые препятствовали бы методам сочетания, описанным для стадии амидного сочетания (II-I). В данном случае понятно, что соединение III или II необходимо соответствующим образом защищать способами, известными в данной области техники, перед проведением метода амидного сочетания, и после стадии сочетания необходимо удалять защиту способами, известными в данной области техники, с получением соединений формулы (I).

Агенты амидного сочетания для взаимодействия соединений формулы II с аминами формулы III представляют собой, например, N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI), 1-[бис(диметиламино)-метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат (HATU), 1-гидрокси-1,2,3-бензотриазол (HOBT), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуриония тетрафторборат (TBTU) или О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилуриония гексафторфосфат (HBTU). Конкретные агенты сочетания представляют собой TBTU и HATU. Подходящие основания включают триэтиламин, N-метилморфолин и, в частности, диизопропилэтиламин. Альтернативные способы, известные в данной области техники, можно инициировать путем получения хлорангидрида из соединения II и сочетания с амином формулы III в присутствии подходящего основания.

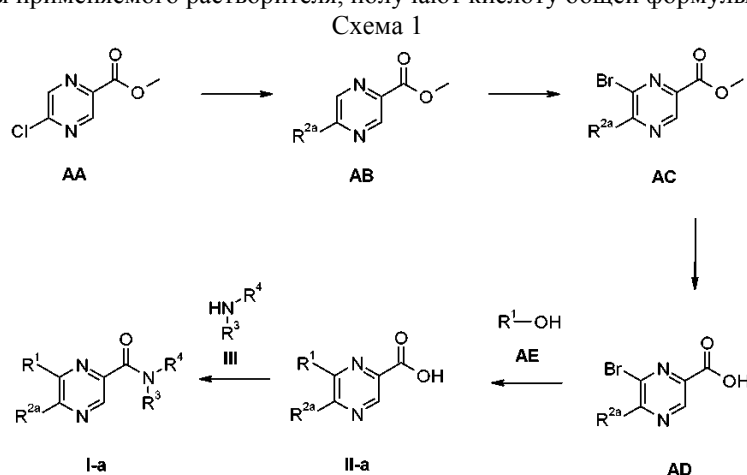
Синтез соединения формулы I может быть, например, выполнен в соответствии с приведенными ниже схемами.

Следуя методу в соответствии со схемой 1, соединение AA (5-хлорпиазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир, CAN 33332-25-1) можно использовать в качестве исходного вещества для синтеза соединений I-а, где R^2 представляет собой галогеназетидинил (R^{2a} представляет собой галогеназетидинил). Соединение AA либо имеется в продаже, либо может быть синтезировано специалистом в данной области техники, как описано в литературе.

Соединение AB может быть получено из соединения AA путем взаимодействия с соответствующим галогеназетидином в присутствии основания, в частности триэтиламина, в инертном растворителе, в частности в диоксане, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до 45°C.

Преобразование соединения AB в AC может быть достигнуто путем электрофильного ароматического бромирования в подходящем растворителе, в частности путем бромирования N-бромсукцинимидом в хлороформе при повышенной температуре, в частности при 60°C, или путем использования других условий, известных в литературе.

В результате омыления сложного эфира общей формулы AC способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, используя, например, водный раствор LiOH, NaOH или KOH в тетрагидрофуране/этаноле или в другом подходящем растворителе при температурах от 0°C до температуры образования флегмы применяемого растворителя, получают кислоту общей формулы AD.



Соединения AD могут быть преобразованы в соединения II-а путем взаимодействия с соответствующим образом замещенным первичным или вторичным спиртом AE в присутствии основания, например гидроксида калия, с инертным растворителем или без растворителя, например с диметилсульфоксидом (DMSO), при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры образования флегмы растворителя, в частности при комнатной температуре.

Соединение II-а может быть далее преобразовано в соединение I-а путем сочетания соединения формулы II-а с амином формулы III способами амидного сочетания, известными в данной области техники, например с помощью агента амидного сочетания в основных условиях. Например, для выполнения такого преобразования можно использовать агенты сочетания, такие как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида гексаф-

торфосфат (НАТУ), 1-гидрокси-1,2,3-бензотриазол (НОВТ), О-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (ТВТУ) и О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (НВТУ). Удобным способом является, например, использование О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НВТУ) и основания, например N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIEA), в инертном растворителе, таком как, например, диметилформамид, при комнатной температуре. Альтернативные способы, известные в данной области техники, можно инициировать путем получения хлорангидрида из соединения II-a и сочетания с амином формулы III в присутствии подходящего основания.

Амины III либо имеются в продаже, либо описаны в литературе, либо могут быть синтезированы специалистом в данной области техники, либо получены, как описано в экспериментальном разделе.

Если одно из исходных веществ, соединений формулы AE или III, содержит одну или более функциональных групп, являющихся нестабильными или реакционноспособными в условиях реакции одной или более стадий реакции, подходящие защитные группы (P) (как описано, например, в кн. T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition) можно вводить перед критической стадией, применяя способы, хорошо известные в данной области техники. Такие защитные группы могут быть удалены на более поздней стадии синтеза, используя стандартные способы, известные в данной области техники.

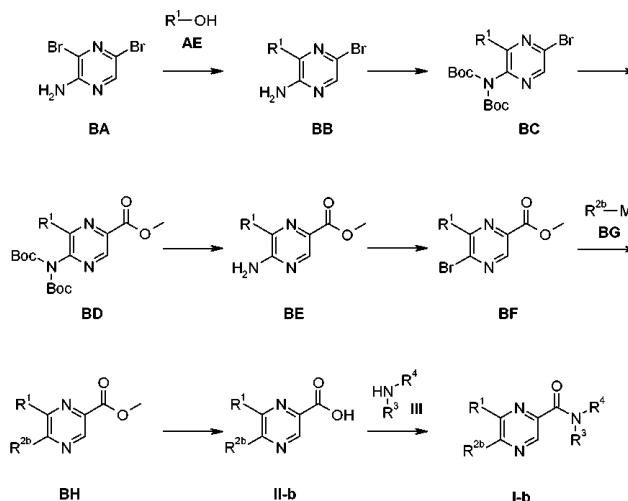
Если одно или более соединений формулы AE или III содержит хиральные центры, пиридины формулы I-a могут быть получены в виде смесей диастереомеров или энантиомеров, которые можно разделить способами, хорошо известными в данной области техники, например (хиральной) высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) или кристаллизацией. Рацемические соединения можно, например, разделить на их антиподы посредством диастереомерных солей путем кристаллизации или путем разделения антиподов определенными хроматографическими способами, используя либо хиральные адсорбенты, либо хиральный элюент.

Следуя методу в соответствии со схемой 2, соединение BA (3,5-дибром-2-пиразинамин, CAN 24241-18-7) можно использовать в качестве исходного вещества для синтеза соединений I-b, где R^{2b} представляет собой циклоалкил (R^{2b} представляет собой циклоалкил).

Соединение BA может быть преобразовано в соединения BV путем взаимодействия с соответствующим образом замещенным первичным или вторичным спиртом AE в присутствии основания, например гидроксида натрия, с инертным растворителем или без растворителя, например с диметилформамидом (ДМФ), при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры образования флегмы растворителя, в частности при комнатной температуре.

В результате защиты Boc соединений общей формулы BV способами, хорошо известными специалистам в данной области техники. Используя, например, ди-трет-бутилдикарбонат в инертном растворителе, в частности в дихлорметане, в присутствии каталитического количества основания, в частности диметиламинопиридина, получают соединения общей формулы BC, если в реакции используют ди-трет-бутилдикарбонат.

Схема 2



Соединения общей формулы BD могут быть получены из соединений общей формулы BC путем катализируемого палладием(II), в частности ацетатом палладия(II), карбонилирования в присутствии подходящего основания, такого как третичное аминное основание, в частности триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как спирт, в частности метанол.

В результате сольволиза Boc-защищенных соединений общей формулы BD способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, используя, например, протонный растворитель, в частности метанол, при повышенных температурах, в частности при температуре образования флегмы,

получают соединения общей формулы BE.

Соединения общей формулы BF могут быть получены из соединений общей формулы BE путем взаимодействия с нитрозирующими агентами, такими как нитрит металла или органический нитрит, более конкретно трет-бутилнитрит, в присутствии источника бромидов, такого как бромисто-водородная кислота или более конкретно триметилбромсилан, в подходящем растворителе, таком как галогенированные углеводороды, более конкретно дибромметан.

Соединения BH, где R^2 представляет собой циклоалкил (R^{2b} представляет собой циклоалкил), могут быть получены из BF путем сочетания соответствующим образом замещенных соединений циклоалкил- или циклоалкенилметалла BG, в частности циклопропилбороновой кислоты или соли циклопропилтрифторбората, с BF в присутствии подходящего катализатора, в частности палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II), в присутствии циклогексилфосфина в инертном растворителе, таком как толуол, при комнатной температуре вплоть до температуры образования флегмы растворителя в присутствии подходящего основания, такого как фосфат калия. В случаях, где практикующий специалист в данной области техники выбирает сочетание с соединением циклоалкенилметалла, таким как сложные эфиры циклоалкенилбороновой кислоты, соединения BH получают только после дополнительной стадии гидрогенизации, например путем гидрогенизации газом водородом в присутствии палладиевого катализатора, например палладия на угле, в инертном растворителе, например в этаноле, при подходящих температурах и давлениях, в частности при температуре и давлении окружающей среды.

В результате омыления сложного эфира общей формулы BH способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, используя, например, водный раствор LiOH, NaOH или KOH, в тетрагидрофуране/этаноле или в другом подходящем растворителе при температурах от 0°C до температуры образования флегмы используемого растворителя, получают кислоту общей формулы II-b.

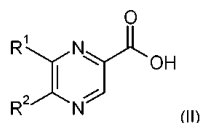
Соединение II-b может быть далее преобразовано в соединение I-b путем сочетания соединения формулы II-b с амином формулы III способами амидного сочетания, известными в данной области техники, как, например, с помощью агента амидного сочетания в основных условиях. Например, для выполнения такого преобразования можно использовать агенты сочетания, такие как N,N'-карбонилдиимидазол (CDI), N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDCI), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфат (HATU), 1-гидрокси-1,2,3-бензотриазол (HOBT), O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат (TBTU) и O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (HBTU). Удобным способом является, например, использование O-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (HBTU) и основания, например N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIEA), в инертном растворителе, таком как, например, диметилформамид, при комнатной температуре. Альтернативные способы, известные в данной области техники, можно инициировать путем получения хлорангидрида из соединения II-b и сочетания с амином формулы III в присутствии подходящего основания.

Амины III либо имеются в продаже, либо описаны в литературе, либо могут быть синтезированы специалистом в данной области техники, либо получены, как описано в экспериментальном разделе.

Если одно из исходных веществ, соединений формулы AE, BG или III, содержит одну или более функциональных групп, являющихся нестабильными или реакционноспособными в условиях реакции одной или более стадий реакции, подходящие защитные группы (P) (как описано, например, в кн. T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition) можно вводить перед критической стадией, применяя способы, хорошо известные в данной области техники. Такие защитные группы могут быть удалены на более поздней стадии синтеза, используя стандартные способы, известные в данной области техники.

Если одно или более соединений формул AE, BG или III содержит хиральные центры, пиридины формулы I-a могут быть получены в виде смесей диастереомеров или энантиомеров, которые можно разделить способами, хорошо известными в данной области техники, например (хиральной) ВЭЖХ или кристаллизацией. Рацемические соединения можно, например, разделить на их антиподы посредством диастереомерных солей путем кристаллизации или путем разделения антиподов определенными хроматографическими способами, используя либо хиральные адсорбенты, либо хиральный элюент.

Изобретение также относится к способу получения соединения формулы I, включающему взаимодействие соединения формулы II



в присутствии NHR^3R^4 , агента амидного сочетания и основания, где R^1 - R^4 являются такими, как определено выше.

Подходящие агенты амидного сочетания и основания для способа по изобретению являются такими, как определено выше.

Изобретение также относится, в частности, к следующему:

применение соединения формулы (I) для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита;

применение соединения в соответствии с формулой I для получения лекарственного средства для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита;

соединение формулы I для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита; и

способ лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита, где данный способ включает введение эффективного количества соединения формулы I пациенту, нуждающемуся в этом.

Изобретение, в частности, относится к соединению формулы I для лечения или профилактики ишемии, реперфузионного повреждения, фиброза печени или фиброза почки, в частности ишемии или реперфузионного повреждения.

Кроме того, изобретение, в частности, относится к соединению формулы I для лечения или профилактики диабетической ретинопатии, окклюзии вены сетчатки или увеита.

Кроме того, изобретение направлено на соединение формулы I, полученное способом согласно изобретению.

В другом воплощении изобретения предложена фармацевтическая композиция или лекарственное средство, содержащее соединение по изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способ применения соединений по изобретению для получения такой композиции и лекарственного средства. В одном примере соединение формулы I можно включать в препарат путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем pH и при желаемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями, то есть с носителями, нетоксичными для реципиентов при применяемых дозах и концентрациях, с получением галеновой формы введения. pH препарата зависит в основном от конкретного применения и от концентрации соединения, но предпочтительно везде находится в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 8. В одном примере соединение формулы (I) включают в препарат в ацетатном буфере при pH 5. В другом воплощении изобретения соединение формулы I стерильно. Соединение можно хранить, например, в виде твердого вещества

или аморфной композиции, в виде лиофилизированного препарата или в виде водного раствора.

Композиции включают в препарат, дозируют и вводят в соответствии с надлежащей медицинской практикой. Факторы, учитываемые в данном контексте, включают конкретное расстройство, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подлежащее лечению, клиническое состояние индивидуального пациента, причину расстройства, сайт доставки агента, способ введения, режим введения и другие факторы, известные специалистам в области медицинской практики.

Соединения по изобретению можно вводить любыми подходящими способами, включая пероральный, местный (включая трансбуккальный и подязычный), ректальный, вагинальный, трансдермальный, парентеральный, подкожный, интраперитонеальный, внутривенный, внутрикожный, подоболочечный и эпидуральный, а также интраназальный, и, если это желательно для локального лечения, внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное или подкожное введение. Соединения по изобретению можно вводить, в частности, путем интравитреального введения.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой удобной форме введения, например в форме таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозитория, гелей, эмульсий, пластырей и т. д. Такие композиции могут содержать компоненты, традиционно применяемые в фармацевтических препаратах, например разбавители, носители, модификаторы pH, подсластители, объемобразующие агенты и дополнительные активные агенты.

Характерный препарат готовят путем смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя или эксципиента. Подходящие носители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в следующих документах: Ansel Howard C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro Alfonso R. et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 и Rowe Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Препараты могут также включать одно или более из буферов, стабилизирующих агентов, сурфактантов, увлажняющих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, кроющих агентов, веществ, способствующих скольжению, технологических добавок, красящих веществ, подсластителей, ароматических веществ, корригентов, разбавителей и других известных добавок для получения элегантного представления лекарственного средства (то есть соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи при изготовлении фармацевтического препарата (то есть лекарственного средства).

Теперь изобретение описано приведенными ниже примерами, не имеющими ограничивающего характера.

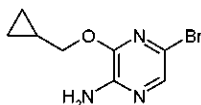
Примеры осуществления изобретения.

Сокращения.

Т. кип. - температура кипения; CAN - регистрационный номер в реферативном журнале "Кемикал Абстракте" (от англ. "CAS Registry Number"); DBU - 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; ДХМ - дихлорметан; DIEA - N-этил-N-изопропилпропан-2-амин; ДМФ - диметилформамид; ДМСО - диметилсульфоксид; dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; ЭИ - электронная ионизация; ИЭР - электрораспыление; ч - час; НАТУ - 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурия гексафторфосфат(V); НВТУ - О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат; ВЭЖХ - ЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; m-CPBA - метаклорпероксибензойная кислота; т. пл. - температура плавления; МС - масс-спектрометрия; данные ЯМР приведены в миллионных долях (δ) относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана и относят к дейтериевому запирающему сигналу от растворителя образца (d_6 -ДМСО, если не указано иное); постоянные взаимодействия (J) приведены в герц; Rt - время удерживания (от англ. "retention time"); ТВМЕ - метил-трет-бутиловый простой эфир, ТВТУ - О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторборат; ТЕМПО - 2,2,6,6-тетра-метилпиридин 1-окисный радикал; ТФУ - трифторуксусная кислота; ТГФ - тетрагидрофуран; ТСХ - тонкослойная хроматография.

Пример 1. (5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанол.

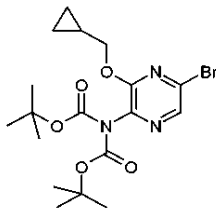
а) 5-Бром-3-циклопропилметоксипиразин-2-иламин



К раствору циклопропилметанола (16,47 мл, 205,62 ммоль) в ДМСО (200 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 4,93 г, 205,62 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К этой суспензии добавляли 3,5-дибромпиразин-2-иламин (20 г, 79,09 ммоль) в ДМСО (40 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Смесь распределяли между водой (300 мл) и этилацетатом, и органическую фазу высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали хроматографией (силикагель, 500 г, 10% этилацетат в

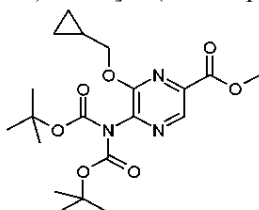
гексане) с получением желаемого продукта (14 г, 72,52%) в виде желтого твердого вещества; жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) (площадь пика УФ, ИЭР) 94,7%, 244,0 [МН⁺].

b) ди-трет-Бутил[5-бром-3-(циклопропилметокси)пиазин-2-ил]имидодикарбонат



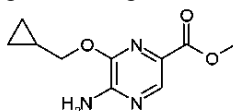
К раствору 5-бром-3-циклопропилметоксипиазин-2-иламина (30 г, 122,91 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (67,7 мл, 307,26 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,49 г, 12,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Смесь распределяли между водой (300 мл) и дихлорметаном, и органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором, высушивали Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали хроматографией (силикагель, 600 г, 5-7% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта (45 г, 82,8%) в виде желтого масла; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 94,7%, 445,0 [МН⁺].

c) Метил-5-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(циклопропилметокси)пиазин-2-карбоксилат



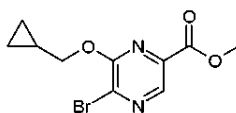
К раствору ди-трет-бутил[5-бром-3-(циклопропилметокси)пиазин-2-ил]имидодикарбоната (20 г, 45,05 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (4,04 г, 4,95 ммоль) и триэтиламин (9,5 мл, 67,57 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере 32 бар монооксида углерода при 80°C в течение 5 ч. После расширения и охлаждения твердое вещество удаляли фильтрованием. Органическую фазу отделяли, промывали соляным раствором (300 мл), высушивали Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали хроматографией (Combi-Flash, 120 г, 15-20% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта (14 г, 73,7%) в виде желтого полутвердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 96,1%, 424,4 [МН⁺].

d) 5-Амино-6-циклопропилметоксипиазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир



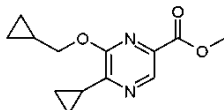
Метил-5-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(циклопропилметокси)пиазин-2-карбоксилат (15 г, 35,46 ммоль) суспендировали в метаноле (150 мл) и воде (225 мл), и смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения образовалось белое твердое вещество, его фильтровали и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (5,7 г, 72,2%), в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,7%, 224,2 [МН⁺].

e) 5-Бром-6-циклопропилметоксипиазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир



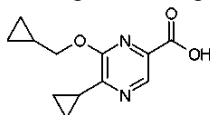
5-Амино-6-циклопропилметоксипиазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир (10 г, 44,84 ммоль) суспендировали в дибромметане (150 мл). К этой суспензии добавляли триметилсилилбромид (14,8 мл, 112,11 ммоль), а затем трет-бутилнитрит (57,5 мл, 448,43 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Смесь распределяли между водой (190 мл) и этилацетатом, и органическую фазу промывали соляным раствором (200 мл), высушивали Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали хроматографией (Combi-Flash, 80 г, 20% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта (6,3 г, 46,6%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 90,7%, 287,2 [МН⁺].

f) 5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиазин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир



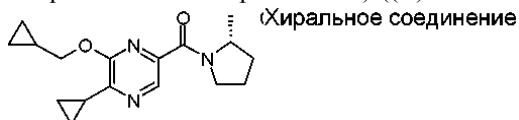
5-Бром-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир (5 г, 17,42 ммоль), трехосновный фосфат калия (12,9 г, 60,98 ммоль) и ацетат палладия(II) (389 мг, 1,74 мкмоль) растворяли в толуоле (45 мл) и воде (5 мл), и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. Добавляли циклопропилбороновую кислоту (2,9 г, 34,84 ммоль) и трициклогексилфосфин (0,487 г, 1,74 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь распределяли между водой и этилацетатом, и органическую фазу промывали соляным раствором (100 мл), высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали хроматографией (Combi-Flash, 80 г, 10-15% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта (2,6 г, 60,1%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 98,9%, 249,2 $[\text{M}^+]$.

г) 5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновая кислота



К раствору 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (7 г, 28,23 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли гидроксид лития (1,54 г, 26,69 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4,5 ч. Растворитель концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли H_2O (20 мл). Водную фазу подкисляли соляной кислотой (1 M, pH ~2-3), и твердое вещество отделяли. Твердое вещество растирали с толуолом (25 мл) и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (5,3 г, 86,6%), в виде белого кристаллического твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 93,2%, 233,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

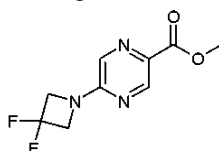
h) (5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанол



5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (50 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в ДМФ (1,5 мл). Добавляли реагент Мукаймы (CAN 878-23-9, 117 мг, 0,42 ммоль), DIEA (0,16 мл, 1,12 ммоль) и (R)-2-метилпирролидин (CAN 41720-98-3; 15 мг, 0,17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом и водой; органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Xterra-RP18, 10μ, 19×250 мм/ацетонитрил/10 mM ацетат аммония в воде) с получением желаемого продукта (15 мг, 64%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 90,6%, 302,2 $[\text{M}^+]$.

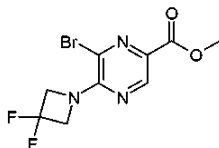
Пример 2. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанол.

а) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир



5-Хлорпиразин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир (CAN 33332-25-1; 15 г, 86,92 ммоль) растворяли в диоксане (100 мл). К этому раствору добавляли 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (CAN 288315-03-7; 13,51 г, 104,31 ммоль) и триэтиламин (31,3 мл, 226 ммоль). Смесь перемешивали в течение 22 ч при 45°C, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли соляной раствор (100 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы последовательно промывали раствором бикарбоната натрия (10%, 300 мл) и соляным раствором (200 мл); высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (силикагель, 200 г, от 30 до 50% этилацетата в гексане) с получением желаемого продукта (15 г, 75,3%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 98,6%, 230,4 $[\text{M}^+]$.

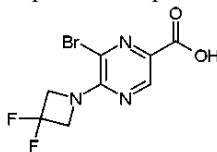
б) 6-Бром-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир



К раствору 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (16,5 г, 72,05 ммоль) в хлороформе (200 мл) добавляли порциями N-бромсукцинимид (25,64 г, 151,34 ммоль) при 60°C, и смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. После охлаждения добавляли воду (400 мл), и органическую фазу отделяли, органическую фазу последовательно промывали водой (200 мл), со-

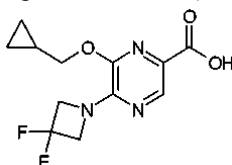
ляным раствором (200 мл); высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (силикагель, 200 г, 50% этилацетат в гексане) с получением желаемого продукта (17 г, 77,2%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 97,8%, 308,0 $[\text{M}^+]$.

с) 6-Бром-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновая кислота



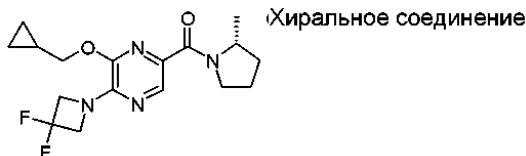
К раствору 6-бром-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (6,0 г, 19,48 ммоль) в ТГФ (20 мл) и H_2O (10 мл) добавляли гидроксид лития (1,06 г, 25,32 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Растворитель концентрировали в вакууме, и остаток разбавляли H_2O (30 мл). Водную фазу подкисляли соляной кислотой (1 М, pH ~2-3), и твердое вещество отделяли. Твердое вещество растирали с толуолом (25 мл) и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (4,0 г, 70,2%), в виде белого кристаллического твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 294,2 $[\text{M}^+]$.

d) 6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновая кислота



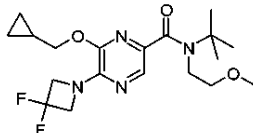
К раствору циклопропилметанола (4,96 мл, 61,21 ммоль) в безводном ДМСО (90 мл) порциями добавляли гидроксид калия (5,89 г, 107,12 ммоль) при температуре окружающей среды. К этой смеси добавляли раствор 6-бром-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (9,0 г, 30,61 ммоль) в ДМСО (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Добавляли воду (100 мл), и водный слой подкисляли водным раствором соляной кислоты (10%, pH ~3-4), и твердое вещество фильтровали. Твердое вещество растирали с толуолом (50 мл) и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (8,0 г, 91,6%), в виде белого кристаллического твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 286,2 $[\text{M}^+]$.

е) [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-((R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон



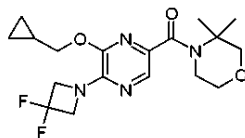
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и (R)-2-метилпирролидин (CAN 41720-98-3; 15 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (25 мг, 40,4%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 98,42%, 431,0 $[\text{M}^+]$.

Пример 3. 6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил(2-метоксиэтил)амид



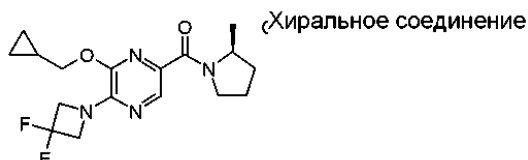
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и трет-бутил(2-метоксиэтил)амин (CAN 22687-22-5; 20 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (35 мг, 69,9%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 399,2 $[\text{M}^+]$.

Пример 4. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3-диметилморфолин-4-ил)метанон



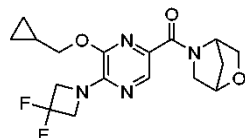
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 3,3-диметилморфолина гидрохлорид (CAN 59229-63-9; 22 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (50 мг, 67,08%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 93,6%, 383,2 [МН⁺].

Пример 5. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон



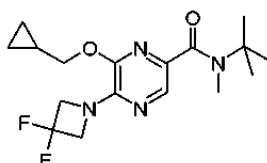
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 100 мг, 0,35 ммоль) и (S)-2-метилпирролидин (CAN 59335-84-1; 25 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (74 мг, 59,9%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,5%, 353,0 [МН⁺].

Пример 6. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гепт-5-ил-метанон



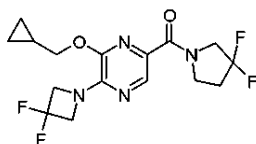
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 2-окса-5-аза-бицикло[2.2.1]гептан (CAN 909186-56-7; 20 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (60 мг, 59,9%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 93,0%, 367,0 [МН⁺].

Пример 7. 6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-метиламид



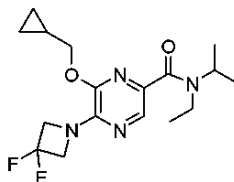
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и N-трет-бутил-метиламин (CAN 14610-37-8; 25 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (46 мг, 74,1%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 93,8%, 355,2 [МН⁺].

Пример 8. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон



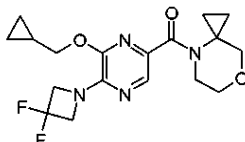
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 3,3-дифторпирролидина гидрохлорид (CAN 163457-23-6; 37 мг, 0,26 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (30 мг, 46,1%) в виде бесцветного липкого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,8%, 375,2 [МН⁺].

Пример 9. 6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты этилизопропиламид



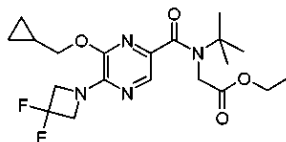
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 19,4 мг, 68 мкмоль) и N-этил-2-пропанамин (CAN 19961-27-4; 8,2 мкл, 68 мкмоль) в качестве исходных веществ, и выделили (16,8 мг, 70%) в виде желтого масла; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,8%, 375,2 [МН⁺].

Пример 10. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(7-окса-4-азаспиро[2.5]окт-4-ил)метанон



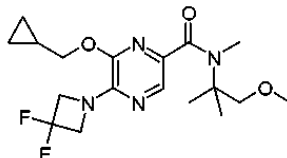
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 7-окса-4-азаспиро[2.5]октан (CAN 218595-22-3; 17 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (45 мг, 67,4%) в виде бесцветного липкого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 380,8 [МН⁺].

Пример 11. {трет-Бутил[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-амино}уксусной кислоты этиловый сложный эфир



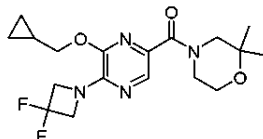
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 100 мг, 0,35 ммоль) и трет-бутиламиноуксусной кислоты этиловый сложный эфир (CAN 37885-76-0; 45 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (50 мг, 33,4%) в виде бесцветной липкой жидкости; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 427,0 [МН⁺].

Пример 12. 6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметилэтил)метиламид



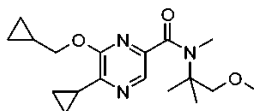
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 100 мг, 0,35 ммоль) и (2-метокси-1,1-диметилэтил)метиламин (CAN 1177316-77-6; 43 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (70 мг, 52%) в виде бесцветной липкой жидкости; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,8%, 384,8 [МН⁺].

Пример 13. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон



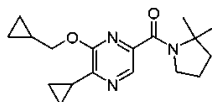
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 100 мг, 0,35 ммоль) и 2,2-диметилморфолин (CAN 147688-58-2; 33 мг, 0,28 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (60 мг, 44,7%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 382,8 [МН⁺].

Пример 14. 5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметилэтил)метиламид



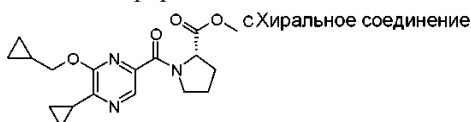
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 50 мг, 0,21 ммоль) и (2-метокси-1,1-диметилэтил)метиламин (CAN 1177316-77-6; 37,44 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (30 мг, 42,1%) в виде бесцветной липкой жидкости; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 334,0 [МН⁺].

Пример 15. (5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон



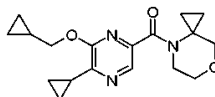
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 50 мг, 0,21 ммоль) и 2,2-диметилпирролидин (CAN 35018-15-6; 51 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (65 мг, 97,0%) в виде бесцветной липкой жидкости; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 317 [МН⁺].

Пример 16. (S)-1-(5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир



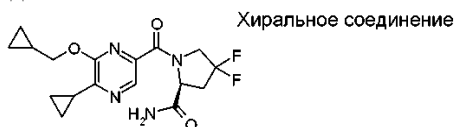
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 50 мг, 0,21 ммоль) и (S)-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир (CAN 43041-12-9; 42 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (26 мг, 35,6%) в виде бесцветной липкой жидкости; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 345,8 [МН⁺].

Пример 17. (5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(7-окса-4-аза-спиро[2.5]окт-4-ил)метанон



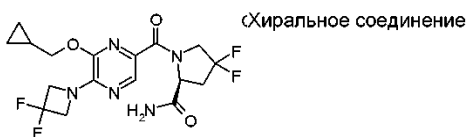
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 50 мг, 0,21 ммоль) и 7-окса-4-азаспиро[2.5]октан (CAN 126616-59-9; 36,2 мг, 0,32 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (55 мг, 78,5%) в виде бесцветной липкой жидкости; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 330,2 [МН⁺].

Пример 18. (S)-1-(5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 50 мг, 0,21 ммоль) и (2S)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоксамида гидрохлорид (1:1) (CAN 426844-51-1; 43,8 мг, 0,24 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (62 мг, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 411,1486 [М+НСОО⁺].

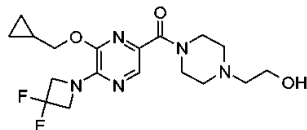
Пример 19. (S)-1-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и (2S)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоксамида гидрохлорид (1:1) (CAN 426844-51-1; 36 мг, 0,19 ммоль).

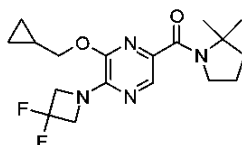
ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (29 мг, 40%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 418,1504 [МН⁺].

Пример 20. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-ил]-[4-(2-гидрокси-этил)пиперазин-1-ил]метанол



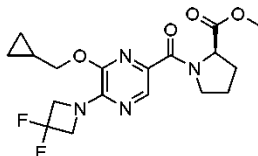
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 2-пиперазин-1-ил-этанол (CAN 103-76-4; 18,27 мг, 0,14 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (22 мг, 31,6%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 398,2 [МН⁺].

Пример 21. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-ил]-(2,2-диметил-пирролидин-1-ил)метанол



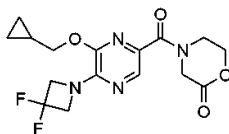
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 2,2-диметилпирролидин (CAN 35018-15-6; 15 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (42 мг, 65,6%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,5%, 367,2 [МН⁺].

Пример 22. (R)-1-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбонил]пирро-лидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир



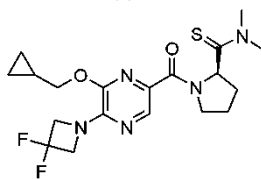
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и (R)-пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир (CAN 2577-48-2; 22 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (32 мг, 46,3%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 397,2 [МН⁺].

Пример 23. 4-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбонил]-морфолин-2-он



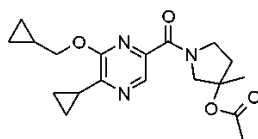
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и морфолин-2-он (CAN 4441-15-0; 18 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (4 мг, 4,68%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 369,2 [МН⁺].

Пример 24. (R)-1-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбонил]-пирролидин-2-тиокарбоновой кислоты диметиламид



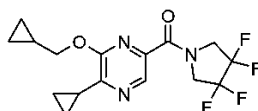
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и (R)-пирролидин-2-тиокарбоновой кислоты диметиламид (27 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (19 мг, 25,6%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 426,2 [МН⁺].

Пример 25. Уксусной кислоты 1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-3-метилпирролидин-3-иловый сложный эфир



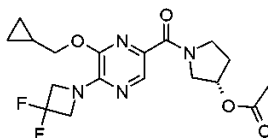
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 50 мг, 0,21 ммоль) и уксусной кислоты 3-метилпирролидин-3-иловый сложный эфир (30 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (30 мг, 40%) в виде беловатого липкого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 359,8 [МН⁺].

Пример 26. (5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метанон



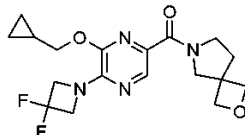
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 50 мг, 0,21 ммоль) и 3,3,4,4-тетрафторпирролидин (CAN 1810-13-5; 30 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (50 мг, 65,8%) в виде беловатого липкого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 93,20%, 360,2 [МН⁺].

Пример 27. Уксусной кислоты (S)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-3-иловый сложный эфир



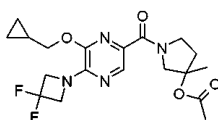
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и уксусной кислоты (S)-пирролидин-3-иловый сложный эфир (21,93 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (40 мг, 57,8%) в виде беловатого липкого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 397,0 [МН⁺].

Пример 28. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-ил)метанон



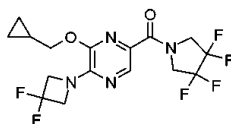
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октан (CAN 220290-68-6; 20 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (25 мг, 37,8%) в виде беловатого липкого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,8%, 381,0 [МН⁺].

Пример 29. Уксусной кислоты 1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-3-метил-пирролидин-3-иловый сложный эфир



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и уксусной кислоты 3-метилпирролидин-3-иловый сложный эфир (25 мг, 0,17 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (20 мг, 28,2%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 411,2 [МН⁺].

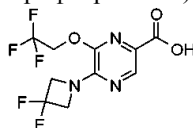
Пример 30. [6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метанон



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 0,17 ммоль) и 3,3,4,4-тетрафторпирролидин (CAN 1810-13-5; 30 мг, 0,21 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (45 мг, 60%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 99,4%, 411,4 [МН⁺].

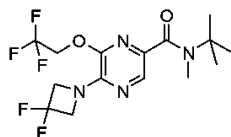
Пример 31. 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-метиламид.

а) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-карбоновая кислота



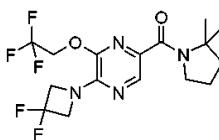
К раствору 2,2,2-трифторэтанола (0,496 мл, 6,8 ммоль) в безводном ДМСО (12 мл) добавляли гидроксид калия (0,668 г, 11,9 ммоль) при температуре окружающей среды с последующим добавлением 6-бром-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Добавляли воду (100 мл), смесь подкисляли водным раствором соляной кислоты (10%, pH ~3-4) и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали водой, объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Твердое вещество кристаллизовали из этилацетата добавлением гептана и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (0,96 г, 90,1%), в виде белого кристаллического твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 91%, 312,0417 [М-Н⁻].

б) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-метиламид



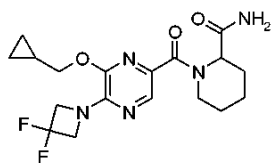
Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 31a, 40 мг, 0,128 ммоль) и N,2-диметил-2-пропанамин (CAN 14610-37-8; 16,9 мкл, 0,140 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (48 мг, 98%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 91%, 383,1519 [МН⁺].

Пример 32. [5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 31a, 40 мг, 0,128 ммоль) и 2,2-диметилпирролидин (CAN 35018-15-6; 14 мг, 0,140 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (49 мг, 97%) в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 91%, 395,1507 [МН⁺].

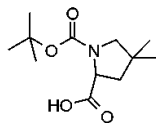
Пример 33. 1-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты амид



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 100 мг, 0,351 ммоль) и 2-пиперидинкарбоксамид (CAN 19889-77-1; 49,4 мг, 0,368 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (120 мг, 87%) в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 396,1851 [МН⁺].

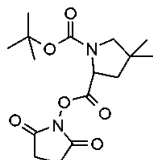
Пример 34. 1-(5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид.

а) 4,4-Диметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый сложный эфир



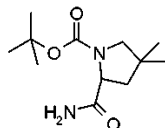
К раствору 4,4-диметилпролина (1,7 г, 11,8 ммоль) в безводном диоксане (29 мл) и воде (24 мл) добавляли 1 н. раствор гидроксида натрия (9 мл) с последующим медленным добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (1,80 г, 8,2 ммоль), растворенного в диоксане (5 мл), при температуре окружающей среды. Добавляли дополнительное количество 1 н. раствора гидроксида натрия (3 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (1,80 г, 8,2 ммоль), растворенного в диоксане (5 мл), и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Смесь концентрировали, добавляли 1 н. раствор бисульфита натрия (22 мл), и суспензию экстрагировали этилацетат. Органические фазы промывали водой и соляным раствором, объединяли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Твердое вещество кристаллизовали из диэтилового простого эфира добавлением гептана и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (2,54 г, 89%), в виде белого кристаллического твердого вещества; МС (ИЭР) 242,0 [М-Н⁺].

б) 4,4-Диметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый сложный эфир 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил) сложный эфир



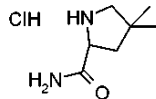
Раствор 4,4-диметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового сложного эфира (2,0 г, 8,22 ммоль) в ТГФ (20 мл) охлаждали до 0°C. К холодному раствору добавляли N-гидроксисукцинимид (1,2 г, 10,4 ммоль) и диизопропилкарбодиимид (1,32 г, 10,4 ммоль). Охлаждение удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Мочевину отфильтровывали, промывали диэтиловым простым эфиром, и фильтраты концентрировали. Остаток распределяли между этилацетатом и холодной водой; органические фазы промывали холодным соляным раствором, объединяли, высушивали MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, гептан/этилацетат 9:1) с получением соединения, указанного в заголовке (1,95 г, 70%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР) 341,1 [МН⁺].

с) 2-Карбамоил-4,4-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутил сложный эфир



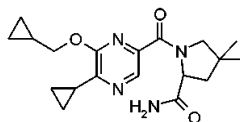
Раствор 4,4-диметилпирролидин-1,2-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутилового сложного эфира 2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил) сложного эфира (1,9 г, 5,58 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали до 0°C. Газообразный аммиак барботировали в течение 15 мин через холодный раствор, и перемешивание продолжали в течение 1 ч при охлаждении. Сукцинимид отфильтровывали, промывали ДХМ, и фильтраты распределяли между этилацетатом и холодным соляным раствором; органические фазы объединяли, высушивали Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат) с получением соединения, указанного в заголовке (1,33 г, 98%), в виде бесцветной пены; МС (ИЭР) 243,1 [МН⁺].

д) 4,4-Диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амида гидрохлорид



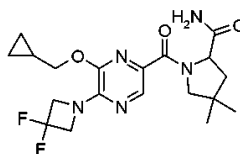
Раствор 2-карбамоил-4,4-диметилпирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира (1,2 г, 4,95 ммоль) в диоксане (5 мл) охлаждали до 10°C. Добавляли хлорид водорода, растворенный в диоксане (10 мл, 6,4 н.), и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли диэтиловый простой эфир (50 мл) до полного осаждения продукта, который фильтровали и высушивали с получением соединения, указанного в заголовке (0,84 г, 95%), в виде бесцветного твердого вещества; МС (ИЭР) 143,0 [МН⁺].

е) 1-(5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновую кислоту (пример 1g, 100 мг, 0,427 ммоль) и 4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амида гидрохлорид (пример 34d; 83,9 мг, 0,47 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (142 мг, 93%) в виде светло-желтой пены; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 359,2085 [МН⁺].

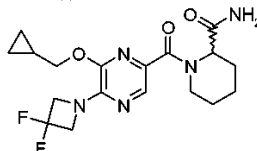
Пример 35. 1-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 100 мг, 0,351 ммоль) и 4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амида гидрохлорид (пример 34d; 68,9 мг, 0,386 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (133 мг, 93%) в виде белой пены; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 410,2004 [МН⁺].

Пример 36. (-)-1-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты амид

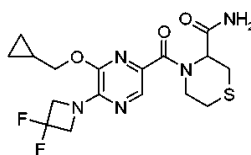
Хиральное соединение



Энантиомеры 1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты амида (пример 33) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Reprosil Chiral NR, 30% этанол в н-гептане). (-) Энантиомер (48 мг, 44%) выделили в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ/ИЭР) 100%, 396,1842 [МН⁺]; (-) энантиомер, энантиомерный избыток ~96%; α^{20}_D (MeOH) = -28,9°.

Пример 37. (-)-4-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]тиоморфолин-3-карбоновой кислоты амид.

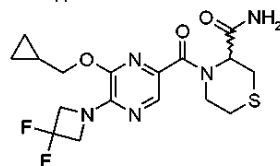
а) 4-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]тиоморфолин-3-карбоновой кислоты амид



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по аналогии с примером 1h, используя 6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 100 мг, 0,351 ммоль) и 3-тиоморфолинкарбоксамида (CAN 103742-31-0; 56,4 мг, 0,386 ммоль) в качестве исходных веществ, и выделили (140 мг, 97%) в виде беловатого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ, ИЭР) 100%, 414,1411 [МН⁺].

б) (-)-4-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]тиоморфолин-3-карбоновой кислоты амид

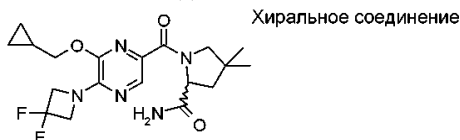
Хиральное соединение



Энантиомеры 4-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-тиоморфолин-3-карбоновой кислоты амида (пример 37a) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Reprosil Chiral NR, 30% этанол в н-гептане). (-) Энантиомер (48 мг, 39%) выделили в виде светло-желтого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ/ИЭР) 100%, 414,1405 [МН⁺]; (-) энантиомер,

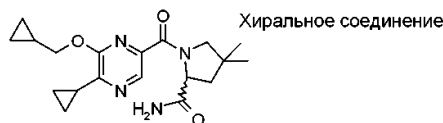
энантиомерный избыток ~100%; α_D^{20} (MeOH) = -42,4°.

Пример 38. (-)-1-[6-Циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид



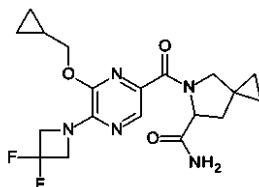
Энантиомеры 1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амида (пример 35) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Reprosil Chiral NR, 20% этанол в н-гептане). (-) Энантиомер (52 мг, 44%) выделили в виде белого твердого вещества; ЖХ-МС (площадь пика УФ/ИЭР) 100%, 410,2003 [МН⁺]; (-) энантиомер, энантиомерный избыток ~100%; α_D^{20} (MeOH) = -52,6°.

Пример 39. (-)-1-(5-Циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид

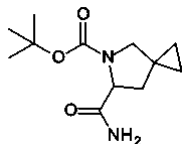


Энантиомеры 1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амида (пример 34е) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (Reprosil Chiral NR, 20% этанол в н-гептане). (-) Энантиомер (52 мг, 41%) выделили в виде белой пены; ЖХ-МС (площадь пика УФ/ИЭР) 100%, 359,2082 [МН⁺]; (-) энантиомер, энантиомерный избыток ~99%; α_D^{20} (MeOH) = -79,4°.

Пример 40. (±)-5-[6-(Циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид

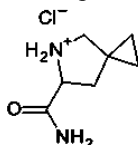


а) (±)-трет-Бутил-6-карбамоил-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилат



Карбонилдиимидазол (211 мг, 1,3 ммоль) добавляли к охлажденному во льду раствору (±)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (CAN 1454843-77-6, 112 мг, 464 мкмоль) в ДМФ (1 мл). Реакционную смесь подогревали до температуры окружающей среды, и перемешивание продолжали в течение 2 ч. При охлаждении во льду газ NH₃ барботировали в течение 10 мин через реакционную смесь. Перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 72 ч. Реакционную смесь наливали в 30 мл смеси лед/вода и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты промывали смесью лед/соляной раствор (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (54 мг, 48%), в виде бесцветного масла, которое использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки, МС (ИЭР) 141,1 [МН⁺Вос⁺].

б) (±)-5-Азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид гидрохлорид

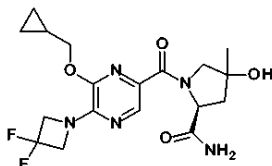


Раствор (±)-трет-бутил-6-карбамоил-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (пример 40а, 65 мг, 270 мкмоль) в 4М растворе HCl в диоксане (1,4 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке (55 мг, количественно), в виде светло-желтого масла, которое использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки, ЖХ-МС 141,1023 [МН⁺].

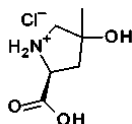
с) (±)-5-[6-(Циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид.

2-Бром-1-этилпиридиния тетрафторборат (38,3 мг, 119 мкмоль) добавляли к раствору 6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (пример 2d, 20 мг, 70,1 мкмоль), ($\pm$)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида гидрохлорид (пример 40b, 18,6 мг, 105 мкмоль) и DIEA (34,1 мг, 45,2 мкл, 264 мкмоль) в диоксане (150 мкл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 суток при температуре окружающей среды, налили на смесь лед/0,1M NaOH (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные экстракты промывали смесью лед/0,1 н. HCl (25 мл) и смесью ледяная вода/соляной раствор (25 мл) до pH 6. Органические слои высушивали над Na_2SO_4 и отфильтровывали. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (ACN/HCOOH 98/2%, Gemini NX 3u) с получением соединения, указанного в заголовке (18 мг, 63%), в виде беловатого твердого вещества, МС (ИЭР) 408,3 $[\text{МН}^+]$.

Пример 41. (2S)-1-[6-(Циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбонил]-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксамида

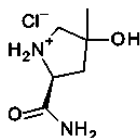


а) (2S)-Метил-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид



Раствор (2S)-1-трет-бутил-2-метил-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (CAN 1367552-84-8, 466 мг, 1,8 ммоль) в 4М растворе хлорида водорода в диоксане (8,99 мл, 36 ммоль) перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением соединения, указанного в заголовке (446 мг, количественно) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки, МС (ИЭР) 160,1 $[\text{МН}^+]$.

б) (2S)-4-Гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид

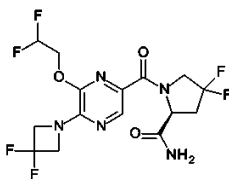


Раствор (2S)-метил-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида (пример 41a, 446 мг, 2,28 ммоль) в 7М растворе аммиака в метаноле (6,51 мл, 45,6 ммоль) перемешивали в течение 2 суток при температуре окружающей среды. Реакционную смесь налили в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Водный слой концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в метаноле и EtOAc. Твердое вещество отфильтровывали. После добавления 4М раствора HCl в диоксане (2 мл) фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (550 мг, количественно) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки, МС (ИЭР) 144,1 $[\text{МН}^+]$.

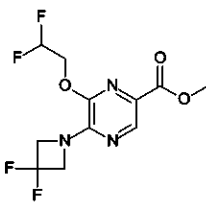
с) (2S)-1-[6-(Циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбонил]-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксамида.

По аналогии с методом, описанным в примере 40с, 6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту (пример 2d, 50 мг, 175 мкмоль) подвергали взаимодействию с (2S)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксамида гидрохлоридом (пример 41b, 31,7 мг, 175 мкмоль) с получением соединения, указанного в заголовке (12 мг, 13%), в виде светло-желтого масла, МС (ИЭР) 412,3 $[\text{МН}^+]$.

Пример 42. (2S)-1-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиазин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамида

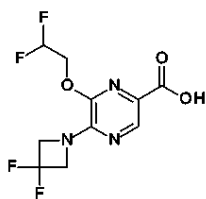


а) Метил-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиазин-2-карбоксилат



2-Метилпропан-2-олят лития (3,39 мл, 7,47 ммоль) добавляли в течение 30 мин при температуре окружающей среды к раствору метил-6-бром-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата (CAN 1432507-18-0, 1 г, 3,25 ммоль) и 2,2-дифторэтанола (CAN 359-13-7, 346 мг, 267 мкл, 4,22 ммоль) в ДМФ (6,67 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли ледяную воду (50 мл) и 2 н. HCl (8 мл). Образовался коричневый осадок, который отфильтровывали и очищали колоночной хроматографией с получением соединения, указанного в заголовке (77 мг, 7%), в виде светло-желтого твердого вещества; МС (ИЭР) $m/e=310,1$ $[M]^+$.

b) 5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-карбоновая кислота



Раствор метил-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-карбоксилата (пример 42 а, 77 мг, 249 мкмоль) и гидрата гидроксида лития (12,5 мг, 299 мкмоль) в тетрагидрофуране (500 мкл) и воде (50 мкл) перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь наливали на смесь лед/0,1 н. HCl (1×25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные экстракты промывали смесью лед/соляной раствор (25 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением соединения, указанного в заголовке (68 мг, 93%), в виде беловатого твердого вещества; МС (ИЭР) $m/e=296,1$ $[M]^+$.

c) (2S)-1-[5-(3,3-Дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.

2-Бром-1-этилпиридиния тетрафторборат (46,2 мг, 144 мкмоль) добавляли к раствору 5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-карбоновой кислоты (пример 42b, 25 мг, 84,7 мкмоль), (2S)-4,4-дифтор-2-пирролидинкарбоксамид гидрохлорида (CAN 426844-51-1, 19,0 мг, 102 мкмоль) и DIEA (41,0 мг, 54,4 мкл, 318 мкмоль) в диоксане (500 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 суток при температуре окружающей среды, наливали на смесь лед/0,1 н. HCl (1×25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные экстракты промывали смесью ледяная вода/соляной раствор (1×25 мл), высушивали над Na₂SO₄, отфильтровывали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт кристаллизовали из EtOAc и гептана с получением соединения, указанного в заголовке (19 мг, 53%), в виде беловатого твердого вещества; МС (ИЭР) $m/e=428,1161$ $[M]^+$.

Пример 43. Фармакологические тесты.

Описанные ниже тесты были проведены с целью определения активности соединений формулы I.

Анализ связывания радиоактивного лиганда.

Сродство соединений по изобретению к рецепторам каннабиноида CB1 определяли, используя рекомендуемые количества мембранных препаратов (PerkinElmer) клеток эмбриональных почек человека (НЕК), экспрессирующих рецепторы CNR1 или CNR2 человека, в связи с 1,5 или 2,6 нМ [³H]-CP-55,940 (Perkin Elmer) в качестве радиоактивного лиганда соответственно. Связывание проводили в связывающем буфере (50 мМ Трис, 5 мМ MgCl₂, 2,5 мМ ЭДТА и 0,5 % мас./об. БСА без жирных кислот, pH 7.4 для рецептора CB1, и 50 мМ Трис, 5 мМ MgCl₂, 2,5 мМ ЭГТА и 0,1% мас./об. бычий сывороточный альбумин (БСА) без жирных кислот, pH 7,4 для рецептора CB2) в суммарном объеме 0,2 мл в течение 1 ч при 30°C при перемешивании. Реакцию останавливали быстрым фильтрованием через микрофилтрационные планшеты, покрытые 0,5% полиэтиленимином (филтрационный планшет UniFilter GF/B; Packard). Для вычисления K_i анализировали связанную радиоактивность, используя анализ нелинейной регрессии (Activity Base, ID Business Solution, Limited), где значения константы диссоциации (K_d) для [³H]CP55,940 определяли на основании экспериментов по насыщению. Соединения формулы I проявляют высокое сродство к рецептору CB2, где значения сродства составляют ниже 10 мкМ, более конкретно от 1 нМ до 3 мкМ и наиболее конкретно от 1 до 100 нМ.

Анализ цАМФ.

Клетки CHO, экспрессирующие CB1 или CB2 человека, высевают за 17-24 ч до эксперимента в количестве 50000 клеток на лунку в черный 96-луночный планшет с прозрачным плоским дном (Corning Costar #3904) в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM; от англ. "Dulbecco modified Eagle

Medium") (Invitrogen No. 31331), содержащей 1× гипоксантин-тимидиновую добавку (HT) и 10%-ную фетальную сыворотку теленка, и инкубируют при 5% CO₂ и 37°C в термостате с увлажнением. Ростовую среду заменяют бикарбонатным буфером Кребса-Рингера, содержащим 1 мМ изобутилметилксантин (ИБМК), и инкубируют при 30°C в течение 30 мин. Соединения добавляют до конечного объема анализа 100 мкл и инкубируют в течение 30 мин при 30°C. Используя набор для определения cAMP-Nano-TRF (Roche Diagnostics), анализ останавливают добавлением 50 мкл реагента для лизиса (Трис, NaCl, 1,5% Тритон X100, 2,5% NP40, 10% NaN₃) и 50 мкл растворов для определения (20 мкМ mAb Alexa700-cAMP 1:1 и 48 мкМ Ruthenium-2-АНА-cAMP) и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Времяпролетный перенос энергии измеряют с помощью считывающего устройства TRF (Evotec Technologies GmbH), оборудованного лазером ND:YAG в качестве источника возбуждения. Планшет измеряют дважды при возбуждении при 355 нм и при испускании с задержкой 100 нс и окном 100 нс, общее время экспозиции 10 с при 730 (ширина полосы 30 нм) или 645 нм (ширина полосы 75 нм) соответственно. Сигнал резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET; от англ. "fluorescence resonance energy transfer") вычисляют следующим образом: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$, где P - Ru730-B730/Ru645-B645, где T730 представляет собой тестируемую лунку, измеренную при 730 нм, T645 представляет собой тестируемую лунку, измеренную при 645 нм, B730 и B645 представляют собой буферные контроли при 730 и 645 нм соответственно. Содержание циклического аденозинмонофосфата (сAMP; от англ. "Cyclic adenosine monophosphate") определяют из функции стандартной кривой протяженностью от 10 мкМ до 0,13 нМ сAMP.

Значения EC₅₀ определяли, используя анализ на основе активности (ID Business Solution, Limited). Значения EC₅₀ для широкого ряда агонистов каннабиноида, полученные на основании данного анализа, согласовывались со значениями, опубликованными в научной литературе.

Соединения по изобретению являются агонистами CB2, имеющими значение EC₅₀ ниже 0,5 мкМ и по меньшей мере 10-кратную селективность по сравнению с CB1 в соответствующем анализе. Конкретные соединения по изобретению являются агонистами CB2, имеющими EC₅₀ ниже 0,05 мкМ и по меньшей мере 500-кратную селективность по сравнению с CB1 в соответствующем анализе.

Например, следующие соединения показали приведенные ниже значения EC₅₀ человека в функциональном анализе сAMP, описанном выше:

Пример	EC ₅₀	EC ₅₀
	CB2 человека [мкМ]	CB1 человека [мкМ]
1	0,0573	>10
2	0,0049	>10
3	0,004	>10
4	0,0043	>10
5	0,0817	>10
6	0,2569	>10
7	0,0032	>10
8	0,0298	>10
9	0,0199	>10
10	0,015	>10
11	0,0068	>10
12	0,0092	>10
13	0,0685	>10
14	0,0146	>10
15	0,0112	>10
16	0,1907	>10
17	0,1404	>10
18	0,0235	>10
19	0,0057	>10
20	0,3157	>10
21	0,0043	>10
22	0,2524	>10
23	0,0184	>10
24	0,3331	>10
25	0,1097	>10

Пример	EC ₅₀	EC ₅₀
	CB2 человека [мкМ]	CB1 человека [мкМ]
26	0,1236	>10
27	0,2712	>10
28	0,2041	>10
29	0,0088	>10
30	0,0263	>10
31	0,1296	>10
32	0,0812	>10
33	0,3296	>10
34	0,0016	>10
35	0,0115	>10
36	0,2167	>10
37	0,3083	>10
38	0,0014	>10
39	0,0103	>10
40	0,039	>10
41	0,090	>10
42	0,3097	>10

Пример А. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие приведенные ниже ингредиенты, можно готовить традиционным способом

Ингредиенты	На таблетку	
Сердцевина:		
Соединение формулы (I)	10,0 мг	200,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	23,5 мг	43,5 мг
Лактоза гидрат	60,0 мг	70,0 мг
Повидон К30	12,5 мг	15,0 мг
Натрия крахмала гликолят	12,5 мг	17,0 мг
Стеарат магния	1,5 мг	4,5 мг
(Масса сердцевин)	120,0 мг	350,0 мг
Пленочная оболочка:		
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,5 мг	7,0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	0,8 мг	1,6 мг
Тальк	1,3 мг	2,6 мг
Оксид железа (желтый)	0,8 мг	1,6 мг
Диоксид титана	0,8 мг	1,6 мг

Активный ингредиент просеивают и смешивают с микрокристаллической целлюлозой, и смесь гранулируют с раствором поливинилпирролидона в воде. Затем гранулят смешивают с натрия крахмала гликолятом и стеаратом магния и прессовали с получением сердцевин массой 120 или 350 мг соответственно. Сердцевин полируют водным раствором/суспензией упомянутого выше пленочного покрытия.

Пример В. Капсулы, содержащие приведенные ниже ингредиенты, можно готовить традиционным способом

Ингредиенты	На капсулу
Соединение формулы (I)	25,0 мг
Лактоза	150,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Тальк	5,0 мг

Ингредиенты просеивают, смешивают и заполняют в капсулы размера 2.

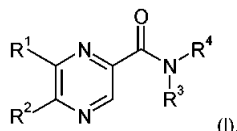
Пример С. Инъекционные растворы могут иметь следующую композицию:

Соединение формулы (I)	3,0 мг
Полиэтиленгликоль 400	150,0 мг
Уксусная кислота	q.s. до pH 5,0
Вода для инъекционных растворов	до 1,0 мл

Активный ингредиент растворяют в смеси полиэтиленгликоля 400 и воды для инъекций (часть). pH доводят до 5,0 добавлением уксусной кислоты. Объем доводят до 1,0 мл добавлением остального количества воды. Раствор фильтруют, заполняют во флаконы, используя соответствующий допустимый избыток, и стерилизуют.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



- где R^1 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_4) алкокси или (C_1-C_4) галогеналкокси;
 R^2 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил или галогеназетидинил;
 R^3 и R^4 независимо выбраны из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_4) алкокси, (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_8) алкила и (C_1-C_4) алкоксикарбонил (C_1-C_8) алкила;
или R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или замещенный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой пирролидинил, морфолинил, оксоморфолинил, 2-оксо-5-аза-бицикло[2.2.1]гептил, 7-окса-4-аза-спиро[2.5]октил, пиперазинил, 2-окса-6-аза-спиро[3.4]октил, пиперидинил, тиоморфолинил или 5-аза-спиро[2.4]гептил, и где замещенный гетероцикл представляет собой гетероцикл, замещенный заместителями в количестве от одного до четырех, независимо выбранными из (C_1-C_8) алкила, атома галогена, аминокарбонила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_4) алкоксикарбонила, (C_1-C_8) алкилтиокарбамоила, (C_1-C_8) алкилкарбонилокси и гидроксила;
или его фармацевтически приемлемая соль.
- Соединение по п.1, где R^1 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_4) алкокси.
 - Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой циклопропилметокси.
 - Соединение по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой циклопропил или дифторазетидинил.
 - Соединение по любому из пп.1-4, где R^3 и R^4 независимо выбраны из (C_1-C_8) алкила, (C_1-C_4) алкокси и (C_1-C_4) алкокси (C_1-C_8) алкила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл или замещенный гетероцикл, где гетероцикл представляет собой пирролидинил, морфолинил или 5-аза-спиро[2.4]гептил, и где замещенный гетероцикл представляет собой гетероцикл, замещенный заместителями в количестве от одного до трех, независимо выбранными из (C_1-C_8) алкила, атома галогена и аминокарбонила.
 - Соединение по любому из пп.1-5, где R^3 и R^4 независимо выбраны из метила, трет-бутила, метоксизтила или метоксибутила, или где R^3 и R^4 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют диметилморфолинил, диметилпирролидинил, (аминокарбонил)(дифтор)пирролидинил, (аминокарбонил)(диметил)пирролидинил или (аминокарбонил)-5-аза-спиро[2.4]гептил.
 - Соединение по любому из пп.1-6, выбранное из следующих соединений:
(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон;
[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(R)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон;
6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-(2-метоксизтил)амид;
[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3-диметилморфолин-4-ил)метанон;
[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метанон;
[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(1R,4R)-2-окса-5-азабицикло-[2.2.1]гепт-5-илметанон;
6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутилметиламид;
[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон;
6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты этилизопропиламид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(7-окса-4-аза-спиро[2.5]окт-4-ил)метанон;

{трет-бутил-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]амино}уксусной кислоты этиловый сложный эфир;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметилэтил)метиламид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон;

5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметил-этил)метиламид;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон;

(S)-1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(7-окса-4-аза-спиро[2.5]окт-4-ил)метанон;

(S)-1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

(S)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]метанон;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон;

(R)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-карбоновой кислоты метиловый сложный эфир;

4-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]морфолин-2-он;

(R)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-тиокарбоновой кислоты диметиламид;

уксусной кислоты 1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-3-метилпирролидин-3-иловый сложный эфир;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метанон;

уксусной кислоты (S)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-3-иловый сложный эфир;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-ил)метанон;

уксусной кислоты 1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-3-метилпирролидин-3-иловый сложный эфир;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метанон;

5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутилметиламид;

[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон;

1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты амид;

1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

(-)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]пиперидин-2-карбоновой кислоты амид;

(-)-4-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]тиоморфолин-3-карбоновой кислоты амид;

(-)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

(-)-1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

(±)-5-[6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-5-аза-спиро[2.4]-гептан-6-карбоксамид;

(2S)-1-[6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-карбоксамид и

(2S)-1-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-(2,2-дифторэтокси)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоксамид.

8. Соединение по любому из пп.1-7, выбранное из следующих соединений:

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутил-(2-метоксиэтил)амид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(3,3-диметилморфолин-4-ил)метанон;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты трет-бутилметиламид;

6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (2-метокси-1,1-диметилэтил)метиламид;

(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-ил)-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон;

(S)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-дифторпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-(2,2-диметилпирролидин-1-ил)метанон;

1-(5-циклопропил-6-циклопропилметоксипиразин-2-карбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид;

(-)-1-[6-циклопропилметокси-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновой кислоты амид и

(±)-5-[6-(циклопропилметокси)-5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиразин-2-карбонил]-5-аза-спиро[2.4]-гептан-6-карбоксамид.

9. Применение соединения по любому из пп.1-8 в качестве терапевтически активного вещества.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 и терапевтически инертный носитель.

11. Применение соединения по любому из пп.1-8 для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита.

12. Применение соединения по любому из пп.1-8 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита.

13. Способ лечения или профилактики боли, атеросклероза, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, глаукомы, окклюзии вены сетчатки, ретинопатии недоношенности, глазного ишемического синдрома, географической атрофии сетчатки, сахарного диабета, воспаления, воспалительного кишечного заболевания, ишемии - реперфузионного повреждения, острой печеночной недостаточности, фиброза печени, фиброза легкого, фиброза почки, системного фиброза, острого отторжения аллотрансплантата, хронической нефропатии аллотрансплантата, диабетической нефропатии, гломерулонефропатии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, системного склероза, термического повреждения, ожога, гипертрофированных рубцов, келоидов, лихорадочного гингивита, цирроза или опухолей печени, регуляции костной массы, нейродегенерации, бокового амиотрофического склероза, удара, транзиторной ишемической атаки или увеита.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2