

Область техники

Данное изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим соединения, способам их получения, а также к применению соединений для получения лекарственных средств, которые воздействуют, в частности, на центральную нервную систему.

Уровень техники

На многие заболевания центральной нервной системы влияют адренергические, допамиnergические и серотонергические нейротрансмиттерные системы. Например, серотонин вовлечен во многие заболевания и состояния, которые зарождаются в центральной нервной системе. Несколько фармакологических и генетических экспериментов, включающих рецепторы серотонина, в значительной степени вовлекают подтип 5-HT_{2c} рецептора в регулирование поглощения пищи (Obes. Res. 1995, 3, Suppl. 4, 449S-462S). Подтип 5-HT_{2c} рецептора транскрибуируется и экспрессируется в структурах гипоталамуса, связанных с регулированием аппетита. Было продемонстрировано, что агонист 5-HT_{2c} рецептора м-хлорфенилпиперазин (mХФП), который имеет некоторое предпочтение по отношению к 5-HT_{2c} рецептору, снижает поглощение пищи у мышей, которые экспрессируют нормальный 5-HT_{2c} рецептор, в то время как это соединение теряет активность у мышей, экспрессирующих мутированную неактивную форму 5-HT_{2c} рецептора (Nature 1995, 374, 542-546). В недавно описанных клинических экспериментах незначительное, но постоянное снижение массы тела получили через 2 недели лечения mХФП пациентов с ожирением (Psychopharmacology 1997, 133, 309-312). Недавно несколько производных пирроло[3,2,1-ij]хинолина были идентифицированы как агонисты 5-HT_{2c} рецептора, селективные в отношении 5-HT_{2A} рецептора (Isaac M., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 919-921). Было описано, что соединения обеспечивают новый подход к лечению ожирения и эпилепсии.

Снижение веса также было описано в клинических исследованиях с применением других «серотонергических» агентов (см., например, IDrugs 1998, 1, 456-470). Например, ингибитор повторного поглощения 5-HT флуоксетин и агент высвобождения/ингибитор повторного поглощения 5-HT дексфенфлутрамин дают снижение веса в контролируемых экспериментах. Однако оказывается, что доступные в настоящее время лекарственные средства, которые повышают серотонергическую трансмиссию, оказывают только умеренное и в некоторых случаях кратковременное действие на массу тела.

Полагают, что подтип 5-HT_{2c} рецептора также вовлечен в расстройства ЦНС, такие как депрессия и тревога (Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 1587-1599; IDrugs 1999, 2, 109-120).

Также полагают, что подтип 5-HT_{2c} рецептора вовлечен в расстройства мочеиспускания, такие как недержание мочи (IDrugs 1999, 2, 109-120).

Соединения, которые оказывают селективное действие на 5-HT_{2c} рецептор, могут иметь терапевтический потенциал в лечении расстройств, указанных выше. Конечно, селективность также снижает потенциальные побочные эффекты, опосредованные другими рецепторами серотонина.

Известный уровень техники

В US-A-3253989 описано применение мХФП в качестве снижающего аппетит агента.

В EP-A1-863136 описаны производные азетидина и пирролидина, которые являются селективными агонистами 5-HT_{2c} рецептора, обладающими антидепрессивным действием, и которые могут применяться для лечения или профилактики связанных с серотонином заболеваний, включая расстройства питания и тревогу.

В EP-A1-330263 описаны пиперазинилалкилпирамиды в качестве гипогликемических агентов.

В WO 87/04928 описаны 2-(1-пиперазинил)пирамиды в качестве агентов для лечения невропатии.

В EP-A2-226842 описаны гетероциклические производные 1,4-нафталиндиона в качестве антиаллергических и антиастматических агентов, включая 2-(3-бромфенил)-4-(1-пиперазинил)пирамидин.

В EP-A-657426 описаны трициклические производные пиррола, обладающие действием на 5-HT_{2c} рецептор и которые, между прочим, могут применяться для лечения расстройств питания.

В EP-A-655440 описаны 1-аминоэтилindолы, обладающие действием на 5-HT_{2c} рецептор и которые могут применяться для лечения расстройств питания.

В EP-A-572863 описаны пиразиноиндолы, обладающие действием на 5-HT_{2c} рецептор и которые могут применяться для лечения расстройств питания.

В J. Med. Chem. 1978, 21, 536-542 и US-A-4081542 описан ряд пиперазинилпиразинов, имеющих центральное серотонинмиметическое действие.

В US 4078063 описан ряд пиперазинилпиридинов, обладающих снижающим аппетит действием.

В J. Med. Chem. 1981, 24, 93-101 описан ряд пиперазинилхиноксалинов, имеющих центральное серотонинмиметическое действие.

В ES 514549 описано производное пиперазина, обладающее снижающим аппетит действием.

В EP 370560 описаны 1-[моно- или бис(трифторметил)-2-пиридинил]пиперазины в качестве агентов центральной нервной системы.

В J. Med. Chem. 1987, 30, 1794-1798 описаны производные 2-(4-гетероциклизиперазин-1-ила), включая 2-фенокси-4-пиперазин-1-илпирамидин.

В DE 2202385 описаны противомикробные (5-нитро-2-фурил)пирамиды и -тиадиазолы, включая

2-(5-нитро-2-фурил)-4-(4-метил-1-пiperазинил)пирамидин и 2-(5-нитро-2-фурил)-4-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пiperазинил]пирамидин.

В J. Med. Chem. 1987, 30, 1210-1214 описаны N,N-дизамещенные 6-алкокси-2-пиридинамины в качестве противосудорожных агентов, включая 1-(6-метокси-2-пиридинил)пiperазин, 1-(6-этокси-2-пиридинил)пiperазин, 1-(6-изопропокси-2-пиридинил)пiperазин, 1-(6-изобутокси-2-пиридинил)пiperазин, 1-(6-циклогексилметокси-2-пиридинил)пiperазин и 1-(6-циклогексилокси-2-пиридинил)пiperазин.

В J. Med. Chem. 1989, 32, 1237-1242 описаны 6-алкил-N,N-дизамещенные 2-пиридинамины в качестве противосудорожных агентов, включая 1-(6-бутилтио-2-пиридинил)пiperазин, 1-(6-циклогексилметил-2-пиридинил)пiperазин и 1-[6-(2-фенилэтил)-2-пиридинил]пiperазин.

В JP 07300474 описаны лекарственные средства для лечения заболеваний, связанных с серотонергическим первом, включая 1-(6-фенокси-2-пиридинил)пiperазин и 1-[6-(замещенные)фенокси-2-пиридинил]пiperазины, 1-(6-бензилокси-2-пиридинил)пiperазин, 1-(6-цикlobутилокси-2-пиридинил)пiperазин и 1-(6-цикlopентилокси-2-пиридинил)пiperазин.

В EP 580465 описаны гетероциклические пiperазины в качестве агонистов 5-HT₃, включая 6-хлор-2-(3-метилпiperазинил)пиридин и 6-хлор-2-(4-метилпiperазинил)пиридин.

В WO 00/12475 описаны производные индолина в качестве лигандов 5-HT_{2b} рецептора и/или 5-HT_{2c} рецептора, особенно для лечения ожирения.

В WO 00/12510 описаны пирролоиндолы, пиридоиндолы и азепиноиндолы в качестве агонистов 5-HT_{2c} рецептора, особенно для лечения ожирения.

В WO 00/12482 описаны производные индазола в качестве селективных, обладающих прямым действием лигандов 5-HT_{2c} рецептора, предпочтительно агонистов 5-HT_{2c} рецептора, особенно для применения в качестве агентов против ожирения.

В WO 00/12502 описаны пирролохинолины в качестве агонистов 5-HT_{2c} рецептора, особенно для применения в качестве агентов против ожирения.

В WO 00/35922 описаны 2,3,4,4a-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-а]хиноксалин-5(6H)-оны в качестве агонистов 5-HT_{2c} рецептора, которые могут применяться для лечения ожирения.

В WO 00/44737 описаны аминоалкилбензофураны в качестве агонистов 5-HT_{2c} рецептора, которые могут применяться для лечения ожирения.

Другие соединения, описанные как агонисты 5-HT_{2c} рецептора, включают, например, индазолилпропиламины, такие как описаны в WO 00/12481; индазолы, такие как описаны в WO 00/17170; пiperазинилпиразины, такие как описаны в WO 00/76984; конденсированные с гетероциклом γ-карболины, такие как описаны в WO 00/77001, WO 00/77002 и WO 00/77010; бензофурилпiperазины, такие как описаны в WO 01/09111 и WO 01/09123; бензофураны, такие как описаны в WO 01/09122; бензотиофены, такие как описаны в 01/09126; аминоалкилиндазолы, такие как описаны в WO 98/30548; индолы, такие как описаны в WO 01/12603; индолины, такие как описаны в WO 01/12602; пиразино(аза)индолы, такие как описаны в WO 00/44753 и трициклические пирролы или пиразолы, такие как описаны в WO 98/56768.

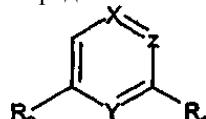
В WO 96/11920 описаны ЦНС-активные производные пиридинилмочевины.

В WO 95/01976 описаны производные индолина, действующие в качестве антагонистов 5-HT_{2c} и имеющие потенциальное применение в лечении расстройств ЦНС.

В WO 99/58490 описаны арил-гидранафталин-алканамины, которые могут влиять на частичную или полную блокаду серотонергических 5-HT_{2c} рецепторов в организме.

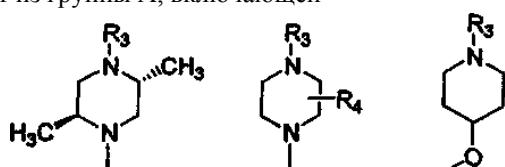
Краткое описание изобретения

В соответствии с данным изобретением представлены новые соединения общей формулы (I)



в которой

- (i) X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина, или
- (ii) X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина, или
- (iii) X является C-CF₃, Z является CH и Y является азотом, образуя производное 4-трифторметилпиридина, или
- (iv) Y и Z оба являются азотом и X является CH, образуя производное пирамидина, и где R₁ и R₂, каждый независимо, выбирают из группы А, включающей



или из группы В, включающей арил-C₁-C₆-алкил, арил-C₁-C₆-алкокси, гетероарил-C₁-C₆-алкокси,

арилокси-C₂-C₆-алкокси, гетероарилокси-C₂-C₆-алкокси, 1-инданилокси, 2-инданилокси, арилокси, гетероарилокси, арилтио, гетероарилтио, C₅-C₆-циклоалкилтио, C₅-C₈-алкокси, C₅-C₈-алкилтио, C₃-C₆-алкинилокси, C₃-C₆-алкенилокси, фтор-C₂-C₄-алкокси, C₄-C₈-циклоалкилокси, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-алкокси, галоген, арил-C₁-C₄-алкилтио, гетероарил-C₁-C₄-алкилтио, арил-C₁-C₄-алкиламино, гетероарил-C₁-C₄-алкиламино, гетероарил и арил;

при условии, что

(i) R₁ и R₂ различаются и одновременно оба не выбраны из группы А или группы В;

(ii) если формула (I) является производным пиразина, R₁ или R₂ отличны от фенилтио, фенилметилтио, фенила или фенила, замещенного галогеном;

(iii) R₁ в формуле (I) является галогеном, особенно хлором, только если (I) является производным пиразина и если R₂ в то же время является 2-метилпиперазин-1-илом, 2-этилпиперазин-1-илом или транс-2,5-диметилпиперазин-1-илом;

(iv) если формула (I) является производным пиразина и R₁ является 4-пиперидинилокси, R₂ отличен от 3-пиридинилметокси, 4-хинолинилметокси, 2,4-диметоксибензилокси и 3-(4-пиридинил)пропокси;

(v) если оба X и Z являются CH и Y является N в формуле (I) с образованием производного пиридина, и R₁ является 1-пиперазинилом или 4-метилпиперазин-1-илом, тогда R₂ отличен от 2-фенилтила, бензилокси, бензиламино, фенилтио, фенокси, замещенного фенокси, C₄-C₈-циклоалкилокси и C₃-C₈-циклоалкилметокси;

(vi) если X является CH и Z и Y оба являются азотом в формуле (I) с образованием производного пиридимина, и R₂ является 1-пиперазинилом, тогда R₁ отличен от фенокси, фенила, или фенила, замещенного бромом, и C₅-C₈-алкокси; и если R₂ является 4-метилпиперазин-1-илом или 4-(2-гидрокси-этил)пиперазин-1-илом, тогда R₁ отличен от 5-нитро-2-фурила;

(vii) если X является CH и Z и Y оба являются азотом в формуле (I) с образованием производного пиримидина, и R₁ является 1-пиперазинилом, тогда R₂ отличен от C₅-C₈-алкокси;

и где R₃ является H или C₁-C₄-алкилом, аллилом, 2-гидроксиэтилом или 2-цианоэтилом или группой, защищающей азот или группой пролекарства, такой как ацил- или алкоксикарбонильная группа, образуя расщепляемую амидную или карбаматную связь;

R₃ предпочтительно является водородом;

R₄ является водородом или C₁-C₄-алкилом, предпочтительно водородом, метилом или этилом, более предпочтительно водородом или метилом;

и где любой арильный или гетероарильный остаток, один или в составе другой группы, в R₁ или R₂ может быть независимо замещен в одном или более положениях, предпочтительно одном или двух, C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, C₂-C₄-ацилом, C₁-C₄-алкильсульфонилом, циано, нитро, гидрокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметокси, галогеном, -N(R₅)(R₆), арилом, арилокси, арилтио, арил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₂-C₄-алкенилом, арил-C₂-C₄-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₁-C₄-алкокси, арилокси-C₁-C₄-алкилом, диметиламино-C₂-C₄-алкокси;

и где любой арильный или гетероарильный остаток в качестве заместителей на ариле или гетероариле, один или в составе другой группы, в R₁ или R₂ в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях, предпочтительно одном, независимо друг от друга, C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидрокси или диметиламино; и

R₅ и R₆ независимо друг от друга являются водородом, метилом или этилом или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин или пиперидин;

и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, геометрические изомеры, таутомеры, оптические изомеры, N-оксиды и пролекарства.

Если R₃ является группой, защищающей азот, R₃ является трет-бутоксикарбонилом (трет-БОК), бензилом или тритилом.

Если соединения формулы (I) могут существовать в виде оптических изомеров, данное изобретение включает рацемические смеси, а также отдельные энантиомеры, как таковые.

Если соединения формулы (I) содержат группы, которые могут существовать в таутомерных формах, данное изобретение включают таутомерные формы соединений, а также их смеси.

Если соединения формулы (I) могут существовать в виде геометрических изомеров, данное изобретение включает геометрические изомеры, а также их смеси.

В другом аспекте данное изобретение представляет соединения формулы (I) для применения в терапии.

В еще одном аспекте данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединения формулы (I) в качестве активного ингредиента, предпочтительно вместе с фармацевтически приемлемым носителем и, при желании, другими фармакологически активными агентами.

В еще одном аспекте данное изобретение представляет способ лечения человека или животного, страдающего связанным с серотонином расстройством, особенно связанным с 5-HT_{2c} рецептором, особенно расстройством питания, особенно ожирением; расстройством памяти, шизофренией, расстрой-

ствами настроения, тревогой, болью, злоупотреблением препаратами, половыми расстройствами, эпилепсией и расстройствами мочеиспускания.

Другим аспектом данного изобретения является применение соединений формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения связанного с серотонином заболевания, особенно связанного с 5-HT_{2c} рецептором, особенно расстройства питания, особенно ожирения; расстройства памяти, шизофрении, расстройства настроения, тревоги, боли, злоупотребления лекарственными средствами, половыми расстройствами, эпилепсии и расстройствами мочеиспускания.

Наконец, аспектом данного изобретения является способ модулирования функции 5-HT_{2c} рецептора.

Подробное описание изобретения

Согласно данному изобретению разработан класс новых соединений, которые связываются с 5-HT_{2c} рецептором (агонисты и антагонисты) и которые поэтому могут применяться для лечения связанных с серотонином заболеваний.

Сначала объясняются различные термины, применяемые, отдельно или в сочетании, в указанных выше определениях соединений, имеющих общую формулу (I).

Под «гетероатомом» понимают азот, кислород, серу и в гетероциклических кольцах (включая гетероароматические и насыщенные и частично насыщенные гетероциклические кольца) также селен.

Термин «арил» включает ароматические кольца (моноциклические или бициклические), имеющие от 6 до 10 атомов углерода в кольце, такие как фенил, 1-нафтил и 2-нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил (может быть присоединен к остатку молекулы через атом углерода в любом кольце) и инданил (может быть присоединен к остатку молекулы через атом углерода в любом кольце).

Термин «гетероарил» включает моно- или бициклическую ароматическую систему колец, где достаточно, чтобы только одно кольцо было ароматическим, и которая может быть присоединена к остатку молекулы через атом углерода или азота в любом кольце, и имеющая от 5 до 10 атомов в кольце (моно- или бициклическом), в которой один или более атомов кольца отличны от углерода, и могут быть азотом, серой, кислородом и селеном. Примеры таких гетероарильных колец включают пиррол, имидазол, тиофен, фуран, тиазол, изотиазол, тиадиазол, оксазол, изоксазол, оксациазол, пиридин, пиразин, пирамидин, пиридазин, пиразол, триазол, тетразол, хроман, изохроман, кумарин, хинолин, хиноксалин, изохинолин, фталазин, циннолин, хиназолин, индол, изоиндол, индолин, изоиндолин, бензотиофен, бензофуран, 2,3-дигидробензофуран, изобензофуран, бензоксазол, 2,1,3-бензоксациазол, бензотиазол, 2,1,3-бензотиадиазол, 2,1,3-бензоселенадиазол, бензимидазол, индазол, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин, 1,3-бензодиоксол, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, 3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин, 1,5-нафтиридин, 1,8-нафтиридин, 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b]-1,4-оксазин и 2,3-дигидро-1,4-бензоксатиин. Если бициклическое арильное или гетероарильное кольцо замещено, оно может быть замещено в любом кольце.

Примером арил-C₁-C₆-алкила, в котором алкильная часть группы может быть прямой или разветвленной, является бензил, 2-фенилэтил, 3-фенил-1-пропил, 1-фенилэтил, 1-фенил-2-пропил и подобные.

Примером арил-C₁-C₆-аллокси, в котором алкильная часть группы может быть прямой или разветвленной, является бензилокси, 2-нафтILONметокси, 2-фенилэтокси, 3-фенил-1-пропокси, 1-фенилэтокси, 1-фенил-2-пропокси, 2-фенил-1-пропокси и подобные.

Примером арилокси-C₂-C₆-аллокси, в котором алкильная часть группы может быть прямой или разветвленной, является 2-феноксиэтокси, 2-(1-нафтилокси)этокси, 3-(2-нафтилокси)-1-пропокси, 3-фенокси-1-пропокси, 4-фенокси-1-бутокси, 5-фенокси-1-пентокси, 1-фенокси-2-пропокси и подобные.

Примером C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-аллокси, в котором алкильная часть группы может быть прямой или разветвленной, является циклопропилметокси, циклопентилметокси, 2-циклогексилэтокси, 1-циклогексилэтокси, 1-циклогексилэтокси и подобные.

Примером гетероарил-C₁-C₄-алкиламино является 2-(2-пиридинил)этиламино, 3-пиридинилметиламино, 2-(2-тиенил)этиламино, 2-(1Н-индол-3-ил)этиламино и подобные.

Примеры гетероарилокси-C₂-C₆-аллокси включают 2-(8-хинолинилокси)этокси, 2-(3-пиридинилокси)этокси, 3-(8-хинолинилокси)пропокси и подобные.

Примеры C₃-C₆-алкинилокси включают пропаргилокси, 1-гексинилокси, 2-гексинилокси, 3-бутинилокси, 3-пентинилокси и подобные.

C₅-C₈-аллокси может быть прямой или разветвленной. Примеры аллоксигрупп включают пентилокси, изопентилокси, гексилокси и изогексилокси.

Галоген включает фтор, хлор или бром.

Там, где выше указано что арильные и гетероарильные остатки могут быть замещены (в одном или более положениях), это относится как к арилу и гетероарилу как таковым, так и к любым объединенным группам, содержащим арильные или гетероарильные остатки, таким как гетероарилокси-C₂-C₆-аллокси, гетероарилокси и арил-C₁-C₆-аллокси, и т.д.

Термин «N-оксиды» означает, что один или более атомов азота, если присутствует в соединении, имеет форму N-оксида (N→O).

Термин «пролекарства» означает фармакологически приемлемое производное, такое как карбамат или амид, где такое производное биотрансформируется в организме с образованием активного лекарства.

Ссылка дана по Goodman and Gilman's, the Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15.

«Фармацевтически приемлемое» означает, что соединение может применяться для получения фармацевтических композиций, которые в основном безопасны, не токсичны и не нежелательны ни биологически, ни каким-либо другим образом и могут применяться как в ветеринарии, так и в медицине.

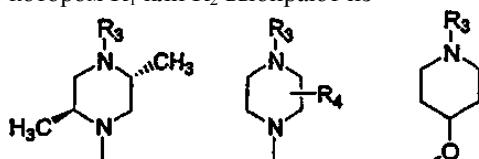
«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемым фармакологическим действием. Такие соли включают кислотно-аддитивные соли, полученные с органическими и неорганическими кислотами, такими как хлорводород, бромоводород, йодоводород, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, гликолевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, щавелевая кислота, толуолсульфокислота, метансульфокислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, аскорбиновая кислота и подобные.

Предпочтительными вариантами данного изобретения являются:

соединение формулы (I), в котором X и Y оба являются азотом и Z является CH, образующее производное пиразина;

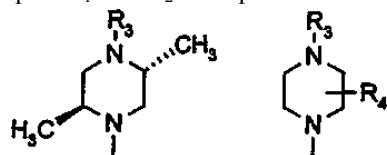
соединение формулы (I), в котором Y и Z оба являются азотом и X является CH, образующее производное пиримидина;

соединение формулы (I), в котором R₁ или R₂ выбирают из



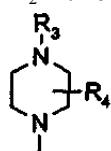
и где R₃ является водородом;

соединение формулы (I), в котором R₁ или R₂ выбирают из



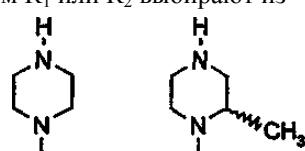
и где R₃ является водородом и R₄ выбирают из водорода, или метила, или этила;

соединение формулы (I), в котором R₁ или R₂ является

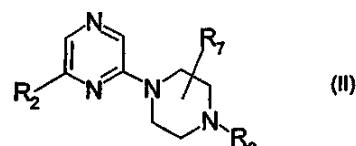


и где R₃ является водородом и R₄ выбирают из водорода, или метила, или этила; и

соединение формулы (I), в котором R₁ или R₂ выбирают из



В другом предпочтительном варианте соединения формулы (I) выбирают из соединений, в которых X и Y оба являются азотом и Z является CH, дающих производные пиразина формулы (II)



в которой

R₂ и R₃ такие, как определено выше, где любой арильный или гетероарильный остаток, один или в составе другой группы, в R₂ в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях, предпочтительно одном или двух, независимо друг от друга, C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, C₂-C₄-ацилом, C₁-C₄-алкилсульфонилом, циано, нитро, гидрокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметокси, галогеном, -N(R₅)(R₆), арилом, арилокси, арилтио, арил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₂-C₄-алкенилом, арил-C₂-C₄-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₁-C₄-алкокси, арилокси-C₁-C₄-алкилом, диметиламино-C₂-C₄-алкокси; где любой арильный или гетероарильный остаток заместителя арила или гетероарила, один или в составе другой группы, в R₂ в свою очередь может быть замещен в одном или более положе-

ниях, предпочтительно одном или двух, независимо друг от друга, C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидрокси или диметиламино;

R₅ и R₆ такие, как определены выше; и

R₇ является водородом или C₁-C₄-алкилом.

Другим аспектом изобретения является соединение любой из представленных выше формул, в котором R₃ является водородом; или в котором R₇ является водородом, метилом или этилом; или в котором R₇ является метилом и присоединен в положении C2 пiperазинового кольца; или в котором R₇ является водородом.

В формуле (II) R₃ предпочтительно является водородом и R₇ предпочтительно является водородом или C₁-C₄-алкилом. Если R₇ является C₁-C₄-алкилом, он наиболее предпочтительно замещен в положении 2 пiperазинового кольца. R₇ наиболее предпочтительно является водородом или метилом.

Предпочтительные соединения общей формулы (I) включают:

- (1) 2-(бензилокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (2) 2-[(2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (3) 2-[(3-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (4) 2-[(3,5-дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (5) 2-(1-нафтилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (6) 2-(1-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (7) 2-[1-(3-фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (8) 2-[1-(2-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (9) 2-(3,4-дигидро-2Н-хромен-4-илокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (10) 2-(2-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (11) 2-[(2-феноксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (12) 2-[2-(3-хлорфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (13) 2-[2-(2-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (14) 2-[2-(3-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (15) 2-[2-(4-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (16) 2-[2-(2,5-диметоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (17) 2-[2-(2-фенилэтил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (18) 2-[2-(5-фтор-2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (19) 2-[(3-цианобензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (20) 2-[(2-хлорбензил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (21) 2-[2-(4-диметиламинофенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (22) 2-[2-(1Н-индол-3-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (23) 2-[2-(1Н-индол-1-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (24) 4-(бензилокси)-2-(1-пиперазинил)пиримидин,
- (25) 4-[(2-метоксибензил)окси]-2-(1-пиперазинил)пиримидин,
- (26) 2-{{[3-(бензилокси)бензил]окси}-4-(1-пиперазинил)пиримидин,
- (27) 2-бензил-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (28) 2-[3,5-диметоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (29) 1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин,
- (30) 1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-2-этилпиперазин,
- (31) 1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-транс-2,5-диметилпиперазин,
- (32) 2-[2-(2-фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (33) 2-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (34) 2-(4-феноксибутокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (35) 2-[(5-феноксипентил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (36) 2-[(2,5-диметоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (37) 2-{{[2-(2-фенилэтил)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (38) (2R)-1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин,
- (39) 2-[2-(2,6-дифторфенокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (40) 2-[2-(2-нафтилокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (41) 2-(1-метил-2-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (42) 2-{{[2-(феноксиметил)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (43) 2-[(5-фтор-2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (44) 2-[(2,5-дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (45) 2-[(2-фторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (46) 2-(бензо[b]тиофен-3-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (47) 2-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (48) 2-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (49) 2-(2-нафталин-2-илэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
- (50) 2-[3-(нафталин-2-илокси)пропокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,

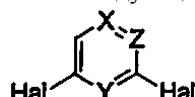
- (51) 2-[2-(7-метоксинафтилин-2-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 (52) 2-[5-(4-хлорфенил)-2-метилфуран-3-илметокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 (53) 2-(1Н-индол-4-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты; и
- (1) 2-(бензилокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (2) 2-[(2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (3) 2-[(3-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (4) 2-[(3,5-дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (5) 2-(1-нафтилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (6) 2-(1-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (7) 2-[1-(3-фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (8) 2-[1-(2-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (9) 2-(3,4-дигидро-2Н-хромен-4-илокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (10) 2-(2-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (11) 2-[(2-феноксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (12) 2-{{[3-(бензилокси)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (13) 2-[2-(3-хлорфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (14) 2-[2-(2-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (15) 2-[2-(3-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (16) 2-[2-(4-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (17) 2-[2-(2,5-диметоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (18) 2-[(2-фенилэтил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (19) 2-[(5-фтор-2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (20) 2-[3-цианобензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (21) 2-[(2-хлорбензил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (22) 2-[2-(4-диметиламинофенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (23) 2-[2-(1Н-индол-3-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (24) 2-[2-(1Н-индол-1-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (25) 4-(бензилокси)-2-(1-пиперазинил)пирамидин,
 - (26) 4-[(2-метоксибензил)окси]-2-(1-пиперазинил)пирамидин,
 - (27) 2-{{[3-(бензилокси)бензил]окси}-4-(1-пиперазинил)пирамидин,
 - (28) 2-бензил-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (29) 2-[(3,5-диметоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 - (30) 1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин,
- и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Как отмечено выше, соединения в соответствии с данным изобретением применяют для лечения (включая профилактику) связанных с серотонином расстройств, особенно связанных с 5-HT_{2c} рецептором, у человека или животного (включая, например, домашних животных), таких как расстройства питания, особенно ожирение; расстройства памяти, такие как болезнь Альцгеймера; шизофрения; расстройства настроения, включая, но не ограничиваясь ими, общую депрессию и биполярную депрессию, включая как легкое, так и маниакальное биполярное расстройство, сезонное аффективное расстройство (CAP); тревогу, включая ситуационную тревогу, общую тревогу, первичную тревогу (паническое состояние, фобии, навязчиво-компульсивные расстройства и посттравматический стресс) и вторичную тревогу (например, тревогу, связанную со злоупотреблением препаратами); боль; злоупотребление препаратами; половые расстройства; эпилепсия и расстройства мочеиспускания, такие как недержание мочи. Кроме того, соединения в соответствии с данным изобретением обычно применяют при лечении заболеваний и расстройств центральной нервной системы (ЦНС).

Соединения в соответствии с данным изобретением в форме, меченной радиоактивными изотопами, могут применяться в качестве диагностических агентов.

Данное изобретение относится к способам получения соединений любой представленной здесь формулы, включающим взаимодействие любого одного или более соединений или формул, представленных здесь, включая любые процессы, описанные здесь.

В одном аспекте данное изобретение представляет собой способ получения соединений формулы (I), указанной выше, взаимодействием соединения следующей формулы:



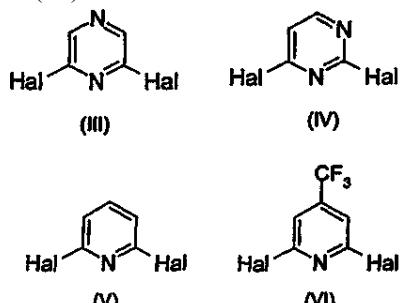
где (i) X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина, или (ii) X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина, или (iii) X является C-CF₃, Z является CH и Y является азотом, образуя производное 4-трифторметилпиридина, или (iv) Y и Z оба являются азотом и X является CH, образуя производное пирамидина, и где каждый Hal независимо является гало-

геном; с одним или более химическими реагентами в одну или более стадий с получением соединения общей формулы (I), указанной выше.

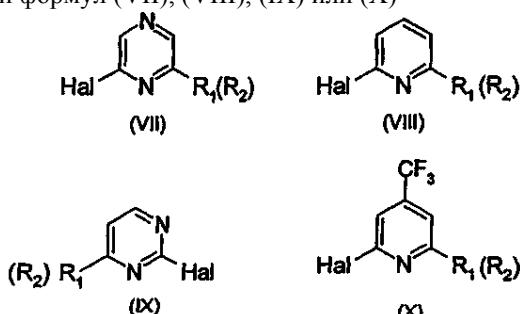
Соединения общей формулы (I) могут быть получены обычными методами или по аналогии с ними, особенно согласно следующим методам или по аналогии с ними.

Метод А.

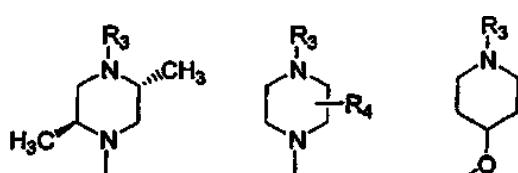
Соединения формулы (I), в которых R₁ (или R₂) присоединены к пиразиновому, пиридиновому или пиримидиновому кольцу в формуле (I) через O, S и N атом в R₁ (или R₂), получают взаимодействием соединения формулы (III), (IV), (V) или (VI)



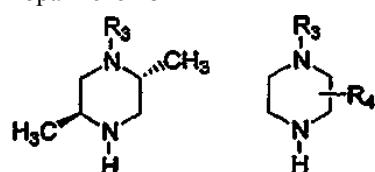
где Hal является галогеном, с подходящим амином, спиртом или тиолом или их соответствующим анионом, с получением соединений формул (VII), (VIII), (IX) или (X)



где R₁ (или R₂) такой, как определен выше, и при условии, что R₁ (или R₂) не является одной из следующих групп:



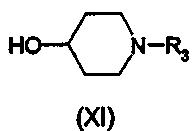
Подходящий спирт, амин или тиол может быть превращен полностью или частично в его соответствующий анион обработкой основаниями, такими как триэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, K₂CO₃, NaOH, NaH, KO-t-Bu, диизопропиламид лития или подобные. Реакцию проводят в растворителе, таком как диоксан, тетрагидрофуран, трет-бутанол или N,N-диметилформамид (ДМФ) при температуре 0-200°C в течение 1-24 ч. Соединения формулы (VII), (VIII), (IX) или (X) подвергают взаимодействию с 1-10 мол. экв. подходящего амина, выбранного из



и где R₃ и R₄ такие, как определены выше, в растворителе, таком как ацетонитрил, диоксан, тетрагидрофуран, н-бутанол, ДМФ или смеси растворителей, такой как ДМФ/диоксан, необязательно в присутствии основания, такого как K₂CO₃, Na₂CO₃, CS₂CO₃, NaOH, триэтиламин, пиридин или подобные, при температуре 0-200°C в течение 1-24 ч с получением соединения формулы (I). Если R₃ является группой, защищающей азот, такой, как определена выше, дальнейшее снятие защиты с N проводят обычными методами, такими как описаны в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 или последующих изданиях.

Метод B.

Соединения формулы (I) получают взаимодействием соединения формулы (VII), (VIII), (IX) или (X) с 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина формулы (XI)



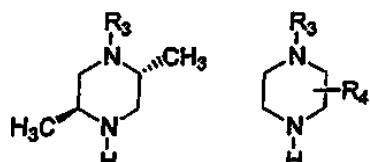
где R_3 такой, как определен выше.

Реакцию проводят в растворителе, таком как толуол, ДМФ, трет-бутанол или диоксан, в присутствии основания, такого как 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, KOH, KO-t-Bu, NaN или подобные, при температуре 0-200°C в течение 1-24 ч.

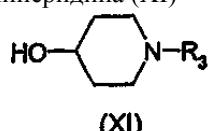
Атом азота в (XI) может быть защищен подходящей защитной группой, предпочтительно трет-бутоксикарбонилом, тритилом или бензилом. Снятие защиты с N затем проводят обычными методами, такими как описаны в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 или последующих изложениях.

Метод С.

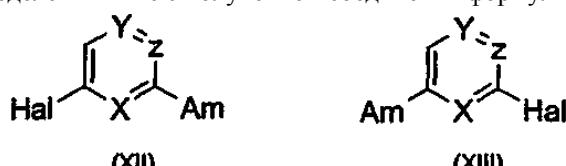
Соединения формулы (I) получают взаимодействием соединений формул (III), (IV), (V) или (VI) с подходящим амином, выбранным из



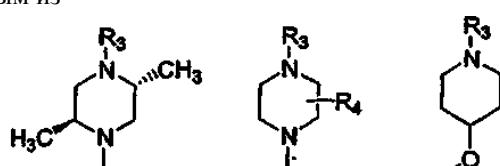
или 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина (XI)



и где R_3 и R_4 такие, как определены выше с получением соединения формулы (XII) или (XIII).



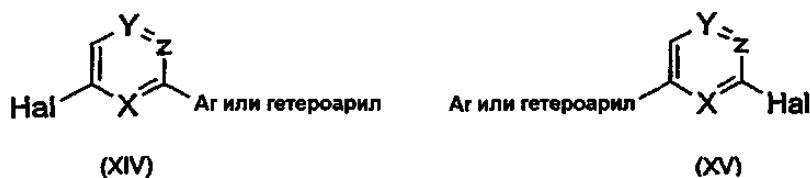
где Hal такой, как определен выше, и X , Y , Z имеют те же значения, что и в формуле (I), и Am является аминовым остатком, выбранным из



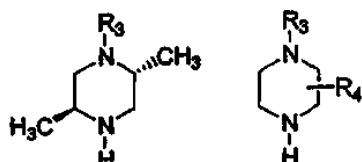
где R_3 и R_4 такие, как определены выше. Условия реакции могут быть те, которые описаны в методах А и В выше. Соединение формулы (XII) или (XIII) подвергают взаимодействию с подходящим спиртом, амином (отличным от тех, которые определены как A_m выше) или тиолом или их соответствующими анионами, с получением соединения формулы (I). Условия реакции могут быть те, которые описаны в методе А выше. Если R_3 является защитной группой азота, такой как определена выше, дальнейшее снятие защиты с N проводят обычными методами, такими как описаны в Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons. 1991 или последующих изданиях.

Метод D

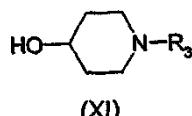
Согласно другому общему способу (реакция Сузуки; см. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483), соединения формулы (I), в которых R₁ или R₂ является арилом или гетероарилом, могут быть получены взаимодействием соединения формулы (III), (IV), (V) или (VI) с производным бороновой кислоты типа гетероарил-B(OH)₂ или арил-B(OH)₂, где гетероарил и арил такие, как определены выше, в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как (Ph₃P)₄Pd, где Ph является фенилом, в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир (например, 1,2-диметоксистан или тетрагидрофуран) в присутствии или в отсутствие воды или ароматического углеводорода (например, толуола). Реакцию предпочтительно проводят в присутствии основания, такого как карбонат щелочного или щелочно-земельного металла (например, карбонат натрия) при подходящей температуре вплоть до температуры кипения с обратным холодильником, с получением соединения формулы (XIV) или (XV).



Соединение формулы (XIV) или (XV) подвергают взаимодействию с 1-10 мол. экв. подходящего амина, выбранного из



или 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина (XI)



с получением соединения формулы (I) и где R_3 и R_4 такие, как определены выше. Условия реакции могут быть те, которые описаны в методах А и В выше.

все, который
Метод Е.

Соединение формулы (XII) или (XIII) подвергают взаимодействию с производным борной кислоты типа гетероарил- $B(OH)_2$ или арил- $B(OH)_2$ с получением соединения формулы (I). Гетероарил и арил такие, как определены выше. Условия реакции могут быть такими, как описаны в методе D.

Полученное соединение формулы (I) может быть превращено в другое соединение формулы (I) методами хорошо известными в данной области техники.

Описанные выше процессы могут проводиться с получением соединения в соответствии с данным изобретением в виде свободного основания или кислотно-аддитивной соли.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой, согласно обычным методам получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Примеры кислот, образующих кислотно-аддитивные соли, включают малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, метансульфокислоту, уксусную кислоту, щавелевую кислоту, бензойную кислоту, хлористо-водородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и подобные.

Соединения формулы (I) могут иметь один или более хиральных атомов углерода, и поэтому они могут быть получены в виде оптических изомеров, например в виде чистого энантиомера, или в виде смеси энантиомеров (рацемат), или в виде смеси, содержащей диастереомеры. Разделение смесей оптических изомеров для получения чистых энантиомеров хорошо известно в данной области техники и может, например, быть достигнуто фракционной кристаллизацией солей с оптически активными (хиральными) кислотами или хроматографическим разделением на хиральных колонках.

Необходимые исходные вещества для получения соединений формулы (I) либо известны, либо могут быть получены аналогично получению известных соединений.

В соответствии с данным изобретением, соединения формулы (I) в виде свободных оснований или солей с физиологически приемлемыми кислотами могут быть добавлены в подходящие галеновые формы, такие как композиции для перорального применения, для инъекций, для введения в виде назального спрея или подобные, в соответствии с принятыми фармацевтическими методами. Такие фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением включают эффективное количество соединений формулы (I) в сочетании с совместимыми фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, которые хорошо известны в данной области техники. Носители могут быть инертными материалами, органическими или неорганическими, подходящими для энтерального, чрескожного, подкожного или парентерального введения, такими как вода, желатин, аравийская камедь, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, гликолят натрия крахмала, гидрофосфат кальция, стеарат магния, тальк, коллоидный диоксид кремния и подобные. Такие композиции также могут содержать другие фармакологически активные агенты и обычные добавки, такие как стабилизаторы, увлажняющие агенты, эмульгаторы, вкусовые добавки, буферы и подобные.

Композиции в соответствии с данным изобретением могут, например, быть получены в твердой или жидкой форме для перорального введения, такой как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, сиропы, эликсиры, диспергируемые гранулы, крахмальные капсулы, суппозитории и подобные, в виде стерильных растворов, суспензий или эмульсий для парентерального введения, спреев, например назальных спреев, чрескожных препаратов, например пластырей, и подобных.

Как отмечено выше, соединения в соответствии с данным изобретением могут применяться для ле-

чения связанных с серотонином заболеваний у человека или животных, таких как расстройства питания, особенно ожирение, расстройства памяти, шизофрения, расстройства настроения, тревога, боль, злоупотребление препаратами, половые расстройства, эпилепсия и расстройства мочеиспускания. Доза и частота введения определенного соединения будет варьироваться в зависимости от множества факторов, включая эффективность определенного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст пациента, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выделения, сочетание лекарственных средств, тяжесть лечимого состояния и терапию, которой подвергается пациент. Ежедневная доза может, например, варьироваться от около 0,001 до около 100 мг на килограмм массы тела, вводиться однократно или множественными дозами, например от 0,01 до около 25 мг каждая. Обычно такая дозадается при пероральном введении, но может быть выбрано парентеральное введение.

Все представленные здесь ссылки в виде распечаток или на электронных считываемых компьютером носителях, или в другом виде, специально включены в качестве ссылок в их полном объеме, включая, но не ограничиваясь ими, рефераты, статьи, журналы, публикации, тексты, соглашения, сайты Интернета, базы данных, патенты и публикации патентов.

Представленные ниже примеры даны только как иллюстративные и не ограничивают данное изобретение каким-либо образом.

Примеры

Общее.

Структуры получаемых соединений подтверждают стандартными спектроскопическими методами и элементным анализом и/или МС высокого разрешения. ЯМР-спектр записывают на спектрометре JEOL JNM-EX 270, Bruker 400 DPX или Brucker DRX 500. ИК-спектры получают на спектрометре Perkin Elmer SPECTRUM 1000 FT-IR. МС высокого разрешения получают на спектрометре Micromass LCT. Элементный анализ выполнен Mikro Kemi AB, Uppsala, Sweden или Pharmacia AB, Stockholm, Sweden. Температуры плавления, если они приведены, получены на аппаратах для определения температуры плавления Büchi или Gallenkamp и являются нескорректированными.

Пример 1. 2-(1-Нафтилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

К раствору 2,6-дихлорпиразина (298 мг, 2,00 ммоль) и 1-нафтилметанола (348 мг, 2,20 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляют NaN (55% в минеральном масле, 96 мг, 2,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре и контролируют ГХ. Через 3 ч в реакционную колбу добавляют пиперазин (189 мг, 2,20 ммоль) и NaN (55% в масле, 96 мг, 2,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель выпаривают. К остатку добавляют пиперазин (671 мг, 7,80 ммоль) и ацетонитрил (5 мл) и раствор кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь непосредственно загружают в короткую колонку с силикагелем для проведения фланш-хроматографии. Элюирование MeOH/дихлорметаном (1:9) дает 0,41 г (64%) указанного в заголовке соединения.

MCBP m/z вычислено для $C_{19}H_{20}N_4O$ (M)⁺ 321,1715, найдено 321,1721. Анал. ($C_{19}H_{20}N_4O \cdot 0,1 H_2O$) C, H, N.

Пример 2. 2-[1-(3-Фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[1-(3-фторфенил)этокси]пиразин.

К раствору 2,6-дихлорпиразина (298 мг, 2,00 ммоль) и 1-(3-фторфенил)этанола (308 мг, 2,2 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляют NaN (55% в масле, 96 мг, 2,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи.Добавляют воду (0,5 мл) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Сушка (K_2CO_3), фильтрация и концентрирование в вакууме дают указанное в заголовке соединение в виде масла (0,55 г), которое применяют непосредственно на следующей стадии.

MC m/z 254 ($M+H$)⁺.

Стадия 2. 2-[1-(3-Фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (неочищенный, 1,09 г, ~4,3 ммоль), пиперазина (1,03 г, 12,0 ммоль) и K_2CO_3 (1,00 г, 7,2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи (20 ч). После охлаждения добавляют этилацетат (15 мл) и воду (5 мл). Слой этилацетата фильтруют через короткую колонку силикагеля с применением MeOH/этилового эфира (1:1) в качестве элюента с получением 0,72 г (55%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{19}N_4O_4F$ (M)⁺ 302,1543, найдено 302,1528. Анал. ($C_{16}H_{19}N_4O_4F \cdot 0,5 H_2O$) C, H, N.

Пример 3. 2-(1,3-Бензодиоксол-5-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-(1,3-Бензодиоксол-5-илметокси)-6-хлорпиразин.

К раствору 2,6-дихлорпиразина (298 мг, 2,00 ммоль) и пиперонилового спирта (335 мг, 2,20 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляют NaN (55% в минеральном масле, 96 мг, 2,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи.Добавляют воду (0,5 мл) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Сушка Na_2CO_3 , фильтрация и концентрирование в вакууме дают масло (0,54 г), которое применяют непосредственно на следующей стадии.

MCBP m/z вычислено для $C_{12}H_9ClN_2O_3$ (M^+) 264,0302, найдено 264,0303.

Стадия 2. 2-(1,3-Бензодиоксол-5-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Смесь продукта со стадии 1 (0,54 г, 2,0 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K_2CO_3 (1,00 г, 7,2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения добавляют этилацетат (20 мл) и воду (5 мл). Слой этилацетата фильтруют через короткую колонку силикагеля с применением метанола/этилового эфира (1:1) в качестве элюента. Это дает свободное основание указанного в заголовке соединения в виде масла (0,43 г). Полученное вещество растворяют в метаноле и добавляют уксусную кислоту (0,5 мл). Раствор концентрируют. Добавляют диэтиловый эфир (25 мл) и колбу встряхивают до начала кристаллизации. Кристаллы отделяют, промывают диэтиловым эфиром и сушат на воздухе с получением 0,34 г (45%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 124-127°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{18}N_4O_3$ (M^+) 314,1379, найдено 314,1308. Анал. ($C_{16}H_{18}N_4O_3 \cdot CH_3COOH \cdot 1,6 H_2O$) C, H, N.

Пример 4. 2-[(3-Метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[(3-метоксибензил)окси]пиразин.

К раствору 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль) и 3-метоксибензилового спирта (455 мг, 3,30 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляют NaN (55% в масле, 144 мг, 3,30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют воду (0,5 мл) и этилацетат (10 мл), смесь перемешивают в течение 15 мин и затем фильтруют. Фильтрат сушат над K_2CO_3 и концентрируют с получением масла (0,86 г), которое применяют непосредственно на следующей стадии.

MC m/z 250 ($M+H^+$).

Стадия 2. 2-[(3-Метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Смесь продукта со стадии 1 (0,57 г, ~2,0 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K_2CO_3 (1,00 г, 7,2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения добавляют этилацетат (30 мл). Слой этилацетата промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над Na_2CO_3 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в диэтиловом эфире. К раствору добавляют уксусную кислоту (0,5 мл) и раствор выдерживают при комнатной температуре для кристаллизации. Кристаллы отделяют, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме с получением 0,54 г (75%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 111-113°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{20}N_4O_2$ (M^+) 300,1586, найдено 300,1589. Анал. ($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

Пример 5. 2-[(2-Метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, дигидрохлорид.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[(2-метоксибензил)окси]пиперазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1, из 2,6-дихлорпиразина (298 мг, 2,00 ммоль), 2-метоксибензилового спирта (303 мг, 2,20 ммоль) и NaN (55% в минеральном масле, 96 мг, 2,2 ммоль). Выход неочищенного продукта 0,49 г (98%), и его применяют непосредственно на следующей стадии.

MC m/z 250 (M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (M^+) 250,0509, найдено 250,0522.

Стадия 2. 2-[(2-Метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, дигидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2, из продукта со стадии 1 (0,49 г), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K_2CO_3 (1,00 г, 7,2 ммоль). Это дает свободное основание указанного в заголовке соединения в виде масла. Выход 0,43 г (73%). Свободное основание растворяют в диэтиловом эфире и добавляют раствор HCl в диэтиловом эфире до тех пор, пока не перестанет образовываться осадок. Осадок отделяют, промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме с получением 0,41 г (56%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 171-173°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{20}N_4O_2$ (M^+) 300,1586, найдено 300,1586. Анал. ($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot 2 HCl$) C, H, N.

Пример 6. 2-[(3,5-Дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[(3,5-дифторбензил)окси]пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль) и 3,5-дифторбензилового спирта (475 мг, 3,30 ммоль) и NaN (55% в минеральном масле, 144 мг, 3,30 ммоль). Твердый продукт отделяют, промывают водой и сушат с получением 0,77 г (100%) неочищенного продукта, который применяется непосредственно на следующей стадии. Аналитический образец перекристаллизовывают из диэтилового эфира/тексана: т.пл. 70-71°C. MC m/z 257 ($M+H^+$). Анал. ($C_{11}H_7ClFN_2O$) C, H, N.

Стадия 2. 2-[(3,5-Дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2 из продукта со стадии 1 выше (0,51 г, ~2,0 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K_2CO_3 (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,49 г (67%); т.пл. 70-72°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{16}F_2N_4O$ (M^+) 306,1292, найдено 306,1292. Анал. ($C_{15}H_{16}F_2N_4O \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$) C, H, N.

Пример 7. 2-([1,l'-Бифенил]-4-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-([1,1'-Бифенил]-4-илметокси-6-хлорпиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль) и п-фенилбензилового спирта (607 мг, 3,30 ммоль) и NaH (55% в минеральном масле, 144 мг, 3,30 ммоль). Перекристаллизация из гексана дает 0,55 г (88%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 86-87°C.

MC m/z 297 (M+H)⁺. Анал. (C₁₇H₁₃ClN₂O) C, H, N.

Стадия 2. 2-([1,1'-Бифенил]-4-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2 из продукта со стадии 1 выше (0,54 г, 1,87 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10,0 ммоль) и K₂CO₃ (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,35 г (44%); т.пл. 102-104°C.

MCBP m/z вычислено для C₂₁H₂₂N₄O (M)⁺ 346,1794, найдено 346,1777. Анал. (C₂₁H₂₂N₄O·CH₃COOH·0,55H₂O) C, H, N.

Пример 8. 2-[2-(3-Хлорфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[2-(3-хлорфенил)этокси]пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль) и м-хлорфенэтилового спирта (515 мг, 3,30 ммоль) и NaH (55% в минеральном масле, 144 мг, 3,30 ммоль). Неочищенный продукт (0,92 г) применяют непосредственно на следующей стадии.

MC m/z 269 (M+H)⁺.

Стадия 2. 2-[2-(3-Хлорфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2 из продукта со стадии 1 выше (0,81 г, 3,02 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,75 г (65%); т.пл. 118-119°C.

MCBP m/z вычислено для C₁₆H₁₉ClN₄O (M)⁺ 318,1247, найдено 318,1249. Анал. (C₁₆H₁₉ClN₄O·CH₃COOH) C, H, N.

Пример 9. 6-(1-Пиперазинил)-2-пиразинил 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтalenиловый эфир, ацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтalenилокси)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтала (488 мг, 3,30 ммоль) и NaH (55% в масле, 144 мг, 3,30 ммоль). Неочищенный продукт (0,86 г) применяют непосредственно на следующей стадии.

MC m/z 261 (M+H)⁺.

Стадия 2. 6-(1-Пиперазинил)-2-пиразинил 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтalenиловый эфир, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2 из продукта со стадии 1 выше (0,75 г, 2,88 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,59 г (55%) т.пл. 160-162°C.

MC m/z 310 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₈H₂₂N₄O (M)⁺ 310,1794, найдено 310,1799. Анал. (C₁₈H₂₂N₄O·CH₃COOH) C, H, N.

Пример 10. 2-(1-Пиперазинил)-6-{[4-(трифторметил)бензил]окси}пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-{[4-(трифторметил)бензил]окси}пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль) и 4-трифторметилбензилового спирта (581 мг, 3,30 ммоль) и NaH (55% в минеральном масле, 144 мг, 3,30 ммоль).

Перекристаллизация из гексана дает 0,81 г (93%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 67-69°C. MC m/z 289 (M+H)⁺. Анал. (Cl₂H₈ClF₃N₂O) C, H, N.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-{[4-(трифторметил)бензил]окси}пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2 из продукта со стадии 1 выше (0,54 г, 1,89 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,36 г (48%); т.пл. 84-85°C.

MC m/z 338 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₆H₁₇F₃N₄O (M)⁺ 338,1054, найдено 338,1063.

Анал. (C₁₆H₁₇ClF₃N₄O·CH₃COOH) C, H, N.

Пример 11. 2-(1-Пиперазинил)-6-(3-пиридинилметокси)пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(3-пиридинилметокси)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль), никотинового спирта (360 мг, 3,30 ммоль) в диоксане (5 мл) и NaH (55% в масле, 144 мг, 3,30 ммоль). Неочищенный продукт, полученный в виде масла (0,72 г), применяют непосредственно на следующей стадии.

MC m/z 221 (M)⁺.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-(3-пиридинилметокси)пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2 из продукта со стадии 1 выше (0,74 г, 3,35 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,73 г

(44%); т.пл. 98-99°C.

MC m/z 271 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₄H₁₇N₅O (M)⁺ 271,1433, найдено 271,1425. Anal. (C₁₄H₁₇N₅O·CH₃COOH) C, H, N.

Пример 12. 2-(1-Пиперазинил)-6-[2-(3-пиридинил)этокси]пиразин, ацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[2-(3-пиридинил)этокси]пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиразина (444 мг, 3,00 ммоль) и 2-(3-пиридинил)этанола (405 мг, 3,30 ммоль) и NaH (55% в минеральном масле, 144 мг, 3,30 ммоль). Неочищенный продукт, полученный в виде масла (0,62 г, 88% выход) применяют непосредственно на следующей стадии.

MC m/z 235 (M)⁺.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-[2-(3-пиридинил)этокси]пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 2 из продукта со стадии 1 выше (0,62 г, 2,64 ммоль), пиперазина (0,86 г, 10 ммоль) и K₂CO₃ (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,40 г (44%); т.пл. 90-91°C.

MC m/z 285 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₅H₁₉N₅O (M)⁺ 285,1590, найдено 285,1598. Anal. (C₁₅H₁₉N₅O·CH₃COOH) C, H, N.

Пример 13. 2-(2-Фурилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. трет-Бутил 4-(6-хлор-2-пиразинил)-1-пиперазинкарбоксилат.

Смесь трет-бутил 1-пиперазинкарбоксилата (5,07 г, 27,2 ммоль), 2,6-дихлорпиразина (3,38 г, 22,7 ммоль) и K₂CO₃ (4,09 г, 30,0 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивают при 65°C в течение 12,5 ч и еще 15 ч при комнатной температуре. Добавляют диэтиловый эфир и суспензию фильтруют. Концентрирование в вакууме дает неочищенный продукт в виде масла, который кристаллизуется при стоянии. Очистка хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата/н-гексана (6:4) в качестве элюента дает 6,1 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для C₁₃H₁₉ClN₄O₂ (M)⁺ 298,1197, найдено 298,1211. Anal. (C₁₃H₁₉ClN₄O₂) C, H, N.

Стадия 2. 6-Хлор-2-(1-пиперазинил)пиразин (ранее описан в а) J. Med. Chem. 1978, 21, 536-542; b) US 4082844).

Раствор трифторуксусной кислоты (ТФК; 6 мл) в дихлорметане (24 мл) добавляют к перемешиваемому раствору продукта со стадии 1 (5,79 г, 19,4 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Через 1 ч и 1,5 ч перемешивания добавляют дополнительные порции ТФК (10 мл и 5 мл). Добавляют измельченный лед и 5M водный NaOH и смесь экстрагируют дихлорметаном (12 × 200 мл). Объединенные органические слои сушат (K₂CO₃), фильтруют и концентрируют в вакууме. Это дает 3,48 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3. 2-(2-Фурилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

K-t-BuO (1,55 г, 13,8 ммоль) добавляют к смеси продукта со стадии 2 (1,40 г, 7,05 ммоль) и 2-фуранметанола (5,3 г, 54 ммоль). После перемешивания в течение 7,5 ч при 110°C смесь наносят на слой диоксида кремния (16 × 6 см). Элюирование CHCl₃/MeOH (95:5 далее 90:10) дает 1,35 г (74%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

MCBP m/z вычислено для C₁₃H₁₆N₄O₂(M)⁺ 260,1273, найдено 260,1276. Anal. (C₁₃H₁₆N₄O₂) C, H, N.

Пример 14. 2-(2-Фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

K-t-BuO (0,80 г, 7,13 ммоль) добавляют к смеси продукта примера 13, стадия 2 (0,638 г, 3,21 ммоль) и 2-фенилэтанола (5,62 г, 46,0 ммоль). После перемешивания в течение 5 ч при 105°C в закрытой колбе смесь наносят на слой диоксида кремния (16 × 5 см). Элюирование CHCl₃/MeOH (97:3 далее 90:10) дает 0,68 г густого бежевого масла. Это вещество повторно растворяют в этилацетате и добавляют K₂CO₃. Фильтрация и концентрирование в вакууме дает 0,67 г (74%) свободного основания указанного в заголовке соединения в виде масла.

MCBP m/z вычислено для C₁₆H₂₀N₄O(M)⁺ 284,1637, найдено 284,1630.

Свободное основание превращают в малеат, который перекристаллизовывают из MeOH/диэтилового эфира: т.пл. 166-168°C. Anal. (C₁₆H₂₀N₄O·C₄H₄O₄) C, H, N.

Пример 15. 2-(2-Фурил)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(2-фурил)пиразин.

1,2-Диметоксистан (130 мл) добавляют к смеси тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,93 г, 0,80 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (2,55 г, 17,1 ммоль). Через 5 мин перемешивания при комнатной температуре добавляют фуран-2-бороновую кислоту (1,91 г, 17,1 ммоль) с последующим добавлением водного Na₂CO₃ (30 мл, 2 M). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч [контролируют ТСХ на SiO₂; н-гексан/этилацетат (90:10)]. Слои разделяют и светло-коричневатый водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 × 200 мл). Объединенные органические слои сушат (K₂CO₃), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное коричнево-желтое масло очищают хроматографией на колонке с силикагелем (18,5 × 4 см), элюируя н-гексаном/этилацетатом (90:10). Это дает 1,47 г (48%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для $C_8H_5ClN_2O (M)^+$ 180,0090, найдено 180,0092. Анал. ($C_8H_5ClN_2O$) C, H, N.
Стадия 2. 2-(2-Фурил)-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (0,94 г, 5,2 ммоль), пиперазина (1,28 г, 14,9 ммоль), K_2CO_3 (0,87 г, 6,3 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) нагревают в герметично закрытой колбе из пирекса при 85°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Маслянистый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (18 × 4 см) с получением желтого масла. Этот продукт повторно растворяют в небольшом объеме $CHCl_3$ /диэтилового эфира (9:1) и фильтруют через короткий (4 см) слой диоксида кремния, элюируя диэтиловым эфиром/MeOH (96:4). Фильтрат концентрируют в вакууме с получением 0,77 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для $C_{12}H_{14}N_4O (M)^+$ 230,1168, найдено 230,1170. Анал. ($C_{12}H_{14}N_4O$) C, H, N.

Пример 16. 2-(1-Пиперазинил)-6-(3-тиенил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(3-тиенил)пиразин.

1,2-Диметоксизетан (120 мл) добавляют к смеси тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,87 г, 0,75 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (2,43 г, 16,3 ммоль). Через 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавляют тиофен-3-бороновую кислоту (2,09 г, 16,3 ммоль) с последующим добавлением водного Na_2CO_3 (25 мл, 2 M). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч [контролируют TCX на SiO_2 ; н-гексан/этилацетат (85:15)]. Слои разделяют и светло-коричневатый водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром (2 × 100 мл). Объединенные органические слои сушат (K_2CO_3), фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученное коричневатое масло очищают хроматографией на колонке с силикагелем (18 × 5 см), элюируя н-гексаном/этилацетатом (85:15). Это дает 1,46 г (45%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для $C_8H_5ClN_2S (M)^+$ 195,9862, найдено 195,9868. Анал. ($C_8H_5ClN_2S$) C, H, N.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-(3-тиенил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (1,04 г, 5,29 ммоль), пиперазина (1,32 г, 15,3 ммоль), K_2CO_3 (0,81 г, 5,82 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) нагревают в герметично закрытой колбе из пирекса при 85°C в течение 8,5 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (18 × 5 см), применяя $CHCl_3$ /MeOH (9:1) в качестве элюента, с получением масла. Этот продукт повторно растворяют в этилацетате, фильтруют и концентрируют в вакууме. Это дает 0,98 г (75%) указанного в заголовке соединения в виде желтого липкого масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{12}H_{14}N_4S (M)^+$ 246,0939, найдено 246,0943. Анал. ($C_{12}H_{14}N_4S$) C, H, N.

Пример 17. N-Бензил-6-(1-пиперазинил)-2-пиразинамин.

Стадия 1. N-Бензил-6-хлор-2-пиразинамин.

Смесь 2,6-дихлорпиразина (1,31 г, 8,8 ммоль), бензиламина (1,15 г, 10,7 ммоль) и K_2CO_3 (1,65 г, 11,9 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) нагревают при 85°C в течение 13 ч в герметично закрытой колбе из пирекса. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Желтый твердый остаток растворяют в небольшом объеме метанола и очищают хроматографией на колонке с силикагелем (18 × 4 см), применяя $CHCl_3$ /MeOH (98:2) в качестве элюента. Вторая очистка (SiO_2 ; 16 × 4 см) с применением $CHCl_3$ в качестве элюента дает 1,55 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для $C_{11}H_{10}ClN_3 (M)^+$ 219,0563, найдено 219,0568. Анал. ($C_{11}H_{10}ClN_3$) C, H, N.

Стадия 2. N-Бензил-6-(1-пиперазинил)-2-пиразинамин.

Смесь продукта со стадии 1 (1,25 г, 5,7 ммоль), пиперазина (1,0 г, 11,6 ммоль), K_2CO_3 (1,0 г, 7,3 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревают при 160°C в течение 11 ч в герметично закрытой колбе из пирекса. Смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Красно-коричневатый остаток растворяют в небольшом объеме $CHCl_3$ /MeOH (9:1) и очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15 × 4 см), применяя $CHCl_3$ /MeOH (95:5 затем 9:1) в качестве элюента. Свободное основание, полученное в виде коричневатого твердого вещества (0,9 г, 3,33 ммоль), затем повторно растворяют в метаноле (10 мл). Добавляют малеиновую кислоту (0,45 г, 3,83 ммоль) в метаноле (5 мл) и соль осаждают добавлением диэтилового эфира. Соль перекристаллизовывают из MeOH-диэтилового эфира и превращают обратно в свободное основание подщелачиванием (10% водного Na_2CO_3) и экстрагированием диэтиловым эфиром (5 × 60 мл). Объединенные эфирные слои сушат (K_2CO_3), фильтруют и концентрируют. Это дает 0,36 г (23%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка.

MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{19}N_5 (M)^+$ 269,1640, найдено 269,1641. Анал. ($C_{15}H_{19}N_5$) C, H, N.

Пример 18. 1-[6-(2-Тиенилметокси)-2-пиридинил]пиперазин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(2-тиенилметокси)пиридин (ранее описано в EP 693490).

K-t-BuO (1,70 г, 15,1 ммоль) порциями добавляют к перемешиваемой смеси 2-тиофенметанола (2,14 г, 18,7 ммоль) и 2,6-дихлорпиридина (2,13 г, 14,4 ммоль) в диоксане (3 мл) при комнатной температуре. Начинается экзотермическая реакция, и добавляют еще диоксан (3 мл). Через 3 ч перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь пропускают через колонку с диоксидом кремния, применяя

н-гексан/этилацетат (85:15) в качестве элюента. Вторая очистка на колонке с диоксидом кремния (16×4 см) с применением н-гексана/этилацетата (9:1) дает 3,0 г (93%) указанного в заголовке соединения в виде светло-бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{10}H_8ClNO(M)^+$ 225,0015, найдено 225,0022. Анал. ($C_{10}H_8ClNO$) C, H, N.

Стадия 2. 1-[6-(2-Тиенилметокси)-2-пиридинил]пиперазин.

Смесь продукта со стадии 1 (1,35 г, 5,98 ммоль), пиперазина (1,55 г, 17,9 ммоль), K_2CO_3 (0,91 г, 6,58 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) нагревают при $125^{\circ}C$ в течение 6,5 ч в герметично закрытой колбе из пирекса. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (16×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и маслянистый остаток повторно растворяют в $CHCl_3$ /диэтиловом эфире (1:1). Фильтрация и концентрирование в вакууме дает 0,78 г (47%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{14}H_{17}N_3OS(M)^+$ 275,1092, найдено 275,1101. Анал. ($C_{14}H_{17}N_3OS$) C, H, N.

Пример 19. 2-(2-Феноксизотокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(2-феноксизотокси)пиразин.

$K-t-BuO$ (1,61 г, 14,3 ммоль) порциями добавляют к перемешиваемой смеси 2,6-дихлорпиразина (2,03 г, 13,6 ммоль) 2-феноксизетанола (2,54 г, 18,4 ммоль) в диоксане (8 мл) при $0^{\circ}C$ (ледяная баня). Через 5 мин перемешивания ледянью баню удаляют и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром, фильтруют и концентрируют в вакууме. Маслянистый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (18×5 см) с применением н-гексана/этилацетата (92:8) в качестве элюента. Это дает 2,92 г (86%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для $C_{12}H_{11}ClN_2O_2(M)^+$ 250,0509, найдено 250,0511. Анал. ($C_{12}H_{11}ClN_2O_2$) C, H, N.

Стадия 2. 2-(2-Феноксизотокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (1,29 г, 5,15 ммоль), пиперазина (1,30 г, 15,1 ммоль) и K_2CO_3 (0,71 г, 5,14 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) нагревают в герметично закрытой колбе из пирекса при $100^{\circ}C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Светло-коричневый полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и маслянистый остаток повторно растворяют в диэтиловом эфире/ $CHCl_3$ (1:1). Фильтрация и концентрирование в вакууме дает 1,05 г (68%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{20}N_4O_2(M)^+$ 300,1586, найдено 300,1578. Анал. ($C_{16}H_{20}N_4O_2$) C, H, N.

Пример 20. 2-(Бензилокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин (это соединение также охарактеризовано в форме малеата: т.пл. 155-156°C. MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{18}N_4O(M)^+$ 270,1481, найдено 270,1482. Анал. ($C_{15}H_{18}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N).

Смесь продукта из примера 13, стадия 2 (0,73 г, 3,68 ммоль), бензилового спирта (9,4 г, 87 ммоль) и $K-t-BuO$ перемешивают при $125^{\circ}C$ в течение 4,5 ч. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (13×5 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (7:3 затем 9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и остаток повторно растворяют в этилацетате. Фильтрация и концентрирование в вакууме дает 0,90 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{18}N_4O(M)^+$ 270,1481, найдено 270,1482. Анал. ($C_{15}H_{18}N_4O$) C, H, N.

Пример 21. 2-Фенокси-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Смесь продукта, полученного в примере 13, стадия 2 (1,97 г, 9,92 ммоль), фенола (2,43 г, 25,8 ммоль), CuO (1,0 г, 12,6 ммоль) и K_2CO_3 (1,43 г, 10,3 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивают в течение 4,5 ч при $165^{\circ}C$ в герметично закрытой колбе из пирекса. Реакционную смесь разбавляют $CHCl_3$ и фильтруют через слой целита. Слой промывают несколькими порциями $CHCl_3/MeOH$ (95:5). Растворитель выпаривают в вакууме с получением темно-коричневого масла, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем (14×5 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (95:5 далее 90:10) в качестве элюента. Коричневое масло (1,66 г) повторно подвергают хроматографии на колонке, сначала с силикагелем (18×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента и затем с оксидом алюминия (4×5 см), применяя диэтиловый эфир/ $MeOH$ (95:5) в качестве элюента. Это дает 1,37 г (54%) указанного в заголовке соединения в виде светло-бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{14}H_{16}N_4O(M)^+$ 256,1324, найдено 256,1321. Анал. ($C_{14}H_{16}N_4O$) C, H, N.

Пример 22. 2-(1-Фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(1-фенилэтокси)пиразин.

$K-t-BuO$ (2,1 г, 18,7 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 1-фенил-1-этанола (2,45 г, 20,1 ммоль) в диоксане (30 мл) при $0^{\circ}C$ (ледяная баня). Через 10 мин перемешивания добавляют 2,6-дихлорпиразин (2,49 г, 16,7 ммоль) и реакционная смесь становится оранжевой. После перемешивания в течение еще 1,5 ч добавляют диэтиловый эфир и смесь фильтруют. Концентрирование в вакууме дает

оранжевое масло, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15×5 см) с применением н-гексана/этилацетата (9:1) в качестве элюента. Это дает 3,29 г (84%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

МСВР m/z вычислено для $C_{12}H_{11}ClN_2O$ (M)⁺ 234,0560, найдено 234,0551.

Стадия 2. 2-(1-Фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (1,53 г, 6,5 ммоль), пиперазина (1,62 г, 18,9 ммоль) и K_2CO_3 (0,90 г, 6,5 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) нагревают в герметично закрытой колбе из пирекса при $90^\circ C$ в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (13×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и оставшееся масло повторно растворяют в $CHCl_3$, фильтруют через короткий слой оксида алюминия и концентрируют в вакууме. Это дает 1,34 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде масла, затвердевающего при замораживании.

МСВР m/z вычислено для $C_{16}H_{20}N_4O$ (M)⁺ 284,1637, найдено 284,1650. Анал. ($C_{16}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) С, Н, N.

Пример 23. 2-(2-Фторэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(2-фторэтокси)пиразин.

$K-t-BuO$ (1,32 г, 11,8 ммоль) порциями добавляют к перемешиваемой смеси 2-фторэтанола (2,16 г, 33,7 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (1,61 г, 10,8 ммоль) в диоксане (2 мл) при $0^\circ C$ (ледяная баня). Реакционную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (19×4 см) с применением н-гексана/этилацетата (85:15) в качестве элюента. Это дает 1,49 г (78%) указанного в заголовке соединения в виде бежевой жидкости.

Анал. ($C_6H_6FClN_2O$) С, Н, N.

Стадия 2. 2-(2-фторэтокси)-6-(1-пиперазинил) пиразин, малеат.

Смесь продукта со стадии 1 (0,94 г, 5,31 ммоль), пиперазина (1,40 г, 16,3 ммоль) и K_2CO_3 (0,81 г, 5,9 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 8,5 ч и при $65^\circ C$ в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (17×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и оставшееся масло (0,73 г) повторно растворяют в диэтиловом эфире $CHCl_3$ (1:1) и фильтруют через короткий (4 см) слой оксида алюминия, применяя диэтиловый эфир/МеОН (96:4) в качестве элюента. Растворители выпаривают и остаток повторно растворяют в диэтиловом эфире и добавляют K_2CO_3 . Фильтрация и концентрирование в вакууме дает 0,57 г (47%) свободного основания указанного в заголовке соединения в виде масла, которое превращают в малеат. Перекристаллизация из МеОН/диэтилового эфира дает 0,58 г указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

Анал. ($C_{10}H_{15}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$) С, Н, N.

Пример 24. 2-(Циклопентилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(цикlopентилметокси)пиразин.

$K-t-BuO$ (1,65 г, 14,7 ммоль) порциями добавляют к перемешиваемой смеси циклопентанметанола (2,99 г, 29,9 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (1,90 г, 12,8 ммоль) в диоксане (6 мл) при $0^\circ C$ (ледяная баня). Реакционную смесь перемешивают в течение 2,5 ч, достигая комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном/диэтиловым эфиром (1:1), фильтруют и концентрируют в вакууме. Бежевую жидкость очищают хроматографией на колонке с силикагелем (18×4 см) с применением н-гексана/этилацетата (94:6) в качестве элюента. Две очистки хроматографией дают 1,66 г (61%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

МСВР m/z вычислено для $C_{10}H_{13}ClN_2O$ (M)⁺ 212,0716, найдено 212,0723. Анал. ($C_{10}H_{13}ClN_2O$) С, Н, N.

Стадия 2. 2-(Циклопентилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (1,12 г, 5,27 ммоль), пиперазина (1,36 г, 15,8 ммоль) и K_2CO_3 (0,77 г, 5,6 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивают при $100^\circ C$ в течение 4,5 ч в герметично закрытой колбе из пирекса. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и оставшееся густое масло повторно растворяют в диэтиловом эфире. Фильтрация и концентрирование в вакууме дает 1,02 г (74%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого масла.

МСВР m/z вычислено для $C_{14}H_{22}N_4O$ (M)⁺ 262,1794, найдено 262,1800. Анал. ($C_{14}H_{22}N_4O$) С, Н, N.

Пример 25. 2-Бензил-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-бензилпиразин.

Указанное в заголовке соединение получают в 20 ммольном масштабе согласно методике, описанной в WO 94/26715 с небольшими модификациями. Реакцию проводят при $50^\circ C$ в течение 8 ч с последующим проведением в течение 10 ч при комнатной температуре. Выход: 0,75 г (18%).

MCBP m/z вычислено для $C_{11}H_9ClN_2 (M)^+$ 204,0454, найдено 204,0450.

Стадия 2. 2-Бензил-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (0,83 г, 4,0 ммоль), пиперазина (1,1 г, 12,8 ммоль) и K_2CO_3 (0,62 г, 4,49 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) перемешивают при 85°C в течение 8,5 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (20 × 4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Полученное масло повторно растворяют в $CHCl_3$ и фильтруют через короткий слой (4 см) оксида алюминия, применяя диэтиловый эфир/MeOH (96:4) в качестве элюента. Растворитель удаляют в вакууме, что дает 0,59 г (57%) указанного в заголовке соединения в виде масла, которое становится полутвердым при замораживании.

MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{18}N_4 (M)^+$ 254,1531, найдено 254,1527. Анал. ($C_{15}H_{18}N_4$) C, H, N.

Пример 26. 2-(3,4-Дигидро-2Н-хромен-4-илокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(3,4-дигидро-2Н-хромен-4-илокси)пиразин.

$K-t-BuO$ (1,28 г, 11,42 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 4-хроманола (1,81 г, 12,0 ммоль) в диоксане (30 мл) при 0°C (ледяная баня). Через 5 мин перемешивания при комнатной температуре смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня) и добавляют 2,6-дихлорпиразин (1,49 г, 10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и разбавляют дихлорметаном. Фильтрация и концентрирование в вакууме дает оранжевое густое масло, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15 × 4 см) с применением н-гексана/этилацетата (8:2) в качестве элюента. Это дает 1,87 г (71%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{13}H_{11}ClN_2O_2 (M)^+$ 262,0509, найдено 262,0520. Анал. ($C_{13}H_{11}ClN_2O_2$) C, H, N.

Стадия 2. 2-(3,4-Дигидро-2Н-хромен-4-илокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Смесь продукта со стадии 1 (1,53 г, 5,81 ммоль), пиперазина (1,45 г, 16,9 ммоль) и K_2CO_3 (0,80 г, 5,81 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревают в герметично закрытой колбе из пирекса при 110°C в течение 6,5 ч. Реакционную смесь разбавляют $CHCl_3$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (13 × 4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Свободное основание указанного в заголовке соединения получают в виде вязкого масла (1,76 г, 97%), которое превращают в малеат. Перекристаллизация из MeOH/диэтилового эфира дает 1,78 г (74%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка: т.пл. 179,5–182°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{20}N_4O_2 (M)^+$ 312,1586, найдено 312,1581. Анал. ($C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

Пример 27. 2-[2-(4-Диметиламинофенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[2-(4-диметиламинофенил)этокси]пиразин.

$K-t-BuO$ (2,27 г, 20,3 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 4-(диметиламино)фенетилового спирта (3,55 г, 21,5 ммоль) в диоксане (35 мл) при 0°C (ледяная баня). Через 5 мин перемешивания при 0°C и 12 мин при комнатной температуре смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня) и добавляют 2,6-дихлорпиразин (2,62 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин и при комнатной температуре в течение 20 мин и разбавляют дихлорметаном/диэтиловым эфиром (1:1). Фильтрация через слой целита, покрытого K_2CO_3 и концентрирование в вакууме дает желтое масло. Продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15 × 5 см) с применением н-гексана/этилацетата (85:15). Вторая очистка хроматографией на колонке с силикагелем (14 × 5 см) с применением н-гексана/этилацетата (88:12) дает 3,91 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

Анал. ($C_{14}H_{16}ClN_3O$) C, H, N.

Стадия 2. 2-[2-(4-Диметиламинофенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Смесь продукта со стадии 1 (1,83 г, 6,59 ммоль), пиперазина (1,69 г, 19,6 ммоль) и K_2CO_3 (0,92 г, 6,7 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 8,5 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (13 × 4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (92:8) в качестве элюента. Свободное основание указанного в заголовке соединения получают в виде бежевого вязкого масла (1,17 г, 54%), которое превращают в малеат. Перекристаллизация из MeOH/диэтилового эфира дает 1,33 г указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка.

MCBP m/z вычислено для $C_{18}H_{25}N_5O (M)^+$ 327,2059, найдено 327,2066. Анал. ($C_{18}H_{25}N_5O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

Пример 28. 2-[2-(1Н-Индол-1-ил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Стадия 1. 2-(1Н-Индол-1-ил)этанол (ранее описан в а) J. Med. Chem., 1992, 35, 994-1001; б) там же 1998, 41, 1619-1630).

Смесь индола (5,71 г, 48,7 ммоль), этиленкарбоната (4,72 г, 53,6 ммоль) и K_2CO_3 (6,73 г, 48,7 ммоль) в ДМФ (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют ди-

хлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Светло-коричневый маслянистый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (13×6 см), применяя н-гексан/этилацетат (1:1) в качестве элюента. Это дает 1,78 г (23%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{10}H_{11}NO$ (M^+) 161,0841, найдено 161,0849. Анал. ($C_{10}H_{11}NO \cdot 0,1 H_2O$) C, H, N.

Стадия 2. 2-Хлор-6-[2-(1Н-индол-1-ил)этокси]пиразин.

K-t-BuO (0,67 г, 5,93 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору продукта, полученного на стадии 1 (0,67 г, 5,93 ммоль) в диоксане (20 мл) при 0°C (ледяная баня). Через 7 мин перемешивания при 0°C и 5 мин при комнатной температуре смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня) и добавляют 2,6-дихлорпиразин (2,62 г, 17,6 ммоль). Желтоватую реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин и при комнатной температуре в течение 10 мин и разбавляют дихлорметаном. Сушка (K_2CO_3), фильтрация и концентрирование в вакууме дает бежевое масло. Продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (13×4 см) с применением н-гексана/этилацетата (80:20). Это дает 1,39 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде масла, которое затвердевает при стоянии.

MCBP m/z вычислено для $C_{14}H_{12}ClN_3O$ (M^+) 273,0669, найдено 273,0671. Анал. ($C_{14}H_{12}ClN_3O$) C, H, N.

Стадия 3. 2-[2-(1Н-Индол-1-ил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Смесь продукта со стадии 1 (1,05 г, 3,84 ммоль), пиперазина (0,96 г, 11,1 ммоль) и K_2CO_3 (0,53 г, 3,84 ммоль) нагревают при 85°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляют $CHCl_3$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (11×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Полученное масло повторно растворяют в $CHCl_3$ и фильтруют через короткий (4 см) слой оксида алюминия, покрытого K_2CO_3 , применяя $CHCl_3$ в качестве элюента. Удаление растворителя в вакууме дает 1,02 г (82%) свободного основания указанного в заголовке соединения в виде бежевого масла, которое превращают в малеат. Перекристаллизация из $MeOH/$ диэтилового эфира дает 1,00 (75%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого порошка: т.пл. 160,5-163°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{18}H_{21}N_5O$ (M^+) 323,1746, найдено 323,1757. Анал. ($C_{18}H_{21}N_5O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

Пример 29. 2-[2-(1Н-Индол-3-ил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[2-(1Н-индол-3-ил)этокси]пиразин.

K-t-BuO (2,32 г, 20,6 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору триптофола (1,7 г, 10,6 ммоль) в диоксане (30 мл) при 0°C (ледяная баня). Через 10 мин перемешивания при 0°C и 10 мин при комнатной температуре смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня) и добавляют 2,6-дихлорпиразин (1,37 г, 9,17 ммоль). Желтоватую реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением коричневатого масла. Продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (14×5 см) с применением н-гексана/этилацетата (75:25). Это дает 1,38 г (55%) указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества. Чистота > 90% по данным 1H ЯМР в $CDCl_3$.

Стадия 2. 2-[2-(1Н-Индол-3-ил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (1,07 г, 3,90 ммоль), пиперазина (0,98 г, 11,3 ммоль) и K_2CO_3 (0,54 г, 3,9 ммоль) в ацетонитриле (11 мл) нагревают при 85°C в течение 5 ч и при 110°C в течение 8 ч в герметично закрытой колбе из пирекса. Реакционную смесь разбавляют $CHCl_3$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (11×4 см), применяя $CHCl_3/MeOH$ (9:1) в качестве элюента. Полученное масло повторно растворяют в $CHCl_3$ и фильтруют через короткий слой оксида алюминия, покрытого K_2CO_3 , применяя $CHCl_3$ в качестве элюента. Удаление растворителя в вакууме дает 0,50 г (23%) указанного в заголовке соединения в виде масла, которое затвердевает при стоянии: т.пл. 133-135°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{18}H_{21}N_5O$ (M^+) 323,1746, найдено 323,1763. Анал. ($C_{18}H_{21}N_5O$) C, H, N.

Пример 30. 4-[(4-Фторбензил)окси]-2-(1-пiperазинил)пиrimидин, дигидрохлорид.

K-t-BuO (0,224 г, 2,00 ммоль) добавляют к раствору 4-фторбензилового спирта (0,252 г, 2,00 ммоль) в трет-бутиловом спирте (5,4 мл). Через 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавляют 2,4-дихлорпиrimидин (0,298 г, 2,00 ммоль) в трет-бутиловом спирте (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, выливают в 5% водный $NaOH$ и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат ($MgSO_4$) и концентрируют в вакууме. Добавляют раствор пиперазина (0,516 г, 6,00 ммоль) в ТГФ (5 мл) и полученную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют и очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, применяя дихлорметан/ $MeOH$ (1% HCl) (применяя градиент от 99:1 до 9:1) с получением 0,24 г (33%) указанного в заголовке соединения.

MC m/z 288 (M^+) и 5 фрагментов подтверждают заявленную структуру. MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{17}FN_4O$ (M^+) 288,1386, найдено 288,1378.

Пример 31. 4-[(2-Метоксибензил)окси]-2-(1-пiperазинил)пиrimидин, дигидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 30, применяя 2-

метоксибензиловый спирт (0,28 г, 2,0 ммоль) с получением 0,30 г (40%) указанного в заголовке соединения.

MC m/z 300 (M^+) и 3 фрагмента подтверждают заявленную структуру. MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{20}N_4O_2$ (M^+) 300,1586, найдено 300,1586.

Пример 32. 4-(Бензилокси)-2-(1-пiperазинил)пиrimидин, дигидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 30, применяя бензиловый спирт (0,22 г, 2,0 ммоль) с получением 0,23 г (31%) указанного в заголовке соединения.

MC m/z 270 (M^+) и 6 фрагментов подтверждают заявленную структуру. MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{18}N_4O$ (M^+) 270,1481, найдено 270,1488.

Пример 33. 4-(1-Pиперазинил)-2-{[3-(трифторметокси)бензил]окси}пиrimидин, трифторацетат.

Стадия 1. 2-Хлор-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]пиrimидин (ранее описан в WO 9911657).

1-трет-Бутоксикарбонилпиперазин (3,72 г, 0,02 моль) добавляют к перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиrimидина (2,98 г, 0,02 моль) и дизопропилэтиламина (2,58 г, 0,02 моль) в дихлорметане (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 48 ч и затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток подвергают флюш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния, применяя дихлорметан/диэтиловый эфир (4:1) в качестве элюента с получением 3,44 г (58%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, ЯМР и МС спектры которого соответствуют предназначаемой структуре.

MC (ES+) m/z 299 и 301($M+H^+$).

Стадия 2. 2-Хлор-4-(1-пiperазинил)пиrimидин (ранее описан в WO 9535293).

2-Хлор-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]пиrimидин (2,00 г, 6,7 ммоль, полученный на стадии 1 выше) растворяют в 25% об./об. растворе трифтормусной кислоты в дихлорметане (25 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 40 мин, затем растворитель удаляют выпариванием при пониженном давлении. Маслянистый остаток распределяют между этилацетатом и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органический экстракт сушат и выпаривают при пониженном давлении с получением 1,04 г (79%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества, ЯМР и МС спектры которого соответствуют предполагаемой структуре.

MC (ES+) m/z 199 и 301 ($M+H^+$).

Стадия 3. 4-(1-Pиперазинил)-2-{[3-(трифторметокси)бензил]окси}пиrimидин, трифторацетат.

Раствор 2-хлор-4-(1-пiperазинил)пиrimидина (0,04 г, 0,2 моль, получен на стадии 2) и 3-трифторметоксибензилового спирта (0,077 г, 0,4 ммоль) в тетрагидрофуране (4,0 мл) обрабатывают раствором K-t-BuO в трет-бутаноле (1 M; 0,4 мл, 0,4 ммоль). Полученную смесь нагревают при 70°C в течение ночи, затем охлаждают. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем неочищенную реакционную смесь распределяют между этилацетатом (4,0 мл) и водой (2,0 мл). Органическую фазу выпаривают и затем очищают препаративной C-18 ВЭЖХ, применяя $CH_3CN/H_2O/TFK$ (градиент: CH_3CN от 20 до 97%, TFK 0,1%) с получением 11 мг (12%) указанного в заголовке соединения. Чистота 85% (ВЭЖХ).

MC (ES+) m/z 355($M+H^+$).

Пример 34. 2-{(3-Метоксибензил)окси}-4-(1-пiperазинил)пиrimидин, трифторацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 33, стадия 3, применяя 3-метоксибензиловый спирт (0,055 г, 0,40 ммоль) с получением 5 мг (6%) целевого продукта. Чистота >90% (ВЭЖХ).

MC (ES+) m/z 301 ($M+H^+$).

Пример 35. 2-{[3-(Бензилокси)бензил]окси}-4-(1-пiperазинил)пиrimидин, трифторацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 33, стадия 3, применяя 3-бензилоксибензиловый спирт (0,086 г, 0,40 ммоль) с получением 10 мг (10%) целевого продукта. Чистота >90% (ВЭЖХ).

MC (ES+) m/z 377 ($M+H^+$).

Пример 36. 2-{(3-Феноксибензил)окси}-4-(1-пiperазинил)пиrimидин, трифторацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 33, стадия 3, применяя 3-феноксибензиловый спирт (0,08 г, 0,4 ммоль) с получением 8 мг (8%) целевого продукта. Чистота >90% (ВЭЖХ).

MC (ES+) m/z 363 ($M+H^+$).

Пример 37. 2-(2-Нафтилметокси)-4-(1-пiperазинил)пиrimидин, трифторацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 33, стадия 3, применяя 2-нафтилметиловый спирт (0,063 г, 0,4 ммоль) с получением 10 мг (12%) целевого продукта. Чистота >90% (ВЭЖХ).

MC (ES+) m/z 321 ($M+H^+$).

Пример 38. 4-(1-Pиперазинил)-2-{[3-(2-трифторметил)бензил]окси}пиrimидин, трифторацетат.

Раствор 2-хлор-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]-пиrimидина (получен в примере 33, стадия 1; 0,04 г, 0,2 ммоль) и 2-трифторметилбензилового спирта (0,035 г, 0,20 ммоль) в тетрагидрофура-

не (2,0 мл) обрабатывают раствором K-t-BuO в трет-бутиловом спирте (1 М; 0,2 мл, 0,2 ммоль). Полученную смесь нагревают при 65°C в течение ночи, затем охлаждают. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, затем неочищенную реакционную смесь распределяют между этилацетатом (4,0 мл) и водой (2,0 мл). Органическую фазу выпаривают и затем очищают препаративной С-18 ВЭЖХ, применяя CH₃CN/H₂O/TФК (градиент: CH₃CN от 20 до 97%, ТФК 0,1%) с получением ВОС защищенного продукта. Этот продукт затем растворяют в 25% (об./об.) растворе трифторметилпиперазиной в дихлорметане (5,0 мл) и выдерживают при комнатной температуре в течение 30 мин. Удаление растворителя при пониженном давлении дает 40 мг (44%) указанного в заголовке соединения. Чистота >90% (ВЭЖХ).

MC (ES+) m/z 339 (M+H)⁺.

Пример 39. (2S)-1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин.

Стадия 1. (3S)-3-Метил-1-тритилпиперазин.

К раствору 2-(S)-метилпиперазина (2,62 г, 26,2 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляют тритилхлорид (7,30 г, 26,2 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Органическую фазу промывают (x1) 1М водным K₂CO₃, водой и насыщенным раствором соли. Сушка (MgSO₄) и удаление растворителя в вакууме дает количественный выход указанного в заголовке соединения в виде стекловидного масла, которое затвердевает при стоянии. Этот продукт применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2. (2S)-1-(6-Хлор-2-пиразинил)-2-метилпиперазин.

Смесь 2,6-дихлорпиразина (1,10 г, 7,39 ммоль) и продукта со стадии 1 выше (2,30 г, 6,72 ммоль) и K₂CO₃ (1,0 г, 7,39 ммоль) в безводном ДМФ (40 мл) перемешивают при 110°C в течение ночи. Темную реакционную смесь фильтруют через слой диоксида кремния и растворитель удаляют при пониженном давлении. Оставшееся масло растворяют в CHCl₃/н-гептане (1:1) и фильтруют через второй слой диоксида кремния. Растворитель выпаривают и оставшееся желтое масло суспендируют в EtOH (80 мл).Добавляют 4 М водную HCl (2 мл) и смесь обрабатывают ультразвуком в течение 20 мин. Растворитель выпаривают и оставшееся масло помещают в воду/CHCl₃. Органическую фазу подщелачивают (11 М водный NaOH) и дважды экстрагируют CHCl₃. Объединенные органические слои сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме с получением 0,75 г (54%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

MC m/z 212/214 (M)⁺ (изотопный пик ³⁵Cl/³⁷Cl). MCBP m/z вычислено для C₉H₁₃CIN₄ (M)⁺ 212,0829, найдено 212,0827.

Стадия 3. (2S)-1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин, ацетат.

К раствору (2S)-1-(6-хлор-2-пиразинил)-2-метилпиперазина (получен на стадии 2; 0,16 г, 0,72 ммоль) и бензилового спирта (0,12 г, 1,1 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляют Na-t-BuO (0,14 г, 1,4 ммоль) и смесь перемешивают при 150°C в течение ночи. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и остаток помещают в CHCl₃/H₂O. Органическую фазу концентрируют и неочищенный продукт очищают препаративной С-18 ВЭЖХ, применяя ацетонитрил/H₂O/HOAc с УФ детектированием при 254 нм. Выход: 1 мг (0,4%).

MC m/z 284 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₆H₂₀N₄O (M)⁺ 284,1637, найдено 284,1640.

Пример 40. (2S)-1-[6-(Бензилокси)-4-(трифторметил)-2-пиридинил]-2-метилпиперазин, ацетат.

Стадия 1. (2S)-1-[6-Хлор-4-(трифторметил)-2-пиридинил]-2-метилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение в виде масла получают из продукта примера 39, стадии 1 (2,62 г, 7,62 ммоль) и 2,6-дихлор-4-трифторметилпиридинина (1,81 г, 8,38 ммоль) по методике примера 39, стадия 2. Выход: 0,24 г (11%).

MC m/z 279/281 (M)⁺ (изотопный пик ³⁵Cl/³⁷Cl). MCBP m/z вычислено для C₁₁H₁₃ClF₃N₃ (M)⁺ 279,0750, найдено 279,0751.

Стадия 2. (2S)-1-[6-(Бензилокси)-4-(трифторметил)-2-пиридинил]-2-метилпиперазин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают из продукта стадии 1 (0,24 г, 0,86 ммоль), бензилового спирта (0,14 г, 1,29 ммоль) и Na-t-BuO (0,165 г, 1,72 ммоль) по методике примера 39, стадия 3.

MC m/z 351 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 351,1558, найдено 351,1555.

Пример 41. 1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-2-этилпиперазин, ацетат.

Стадия 1. 1-Бензил-3-этилпиперазин (Описан в WO 00/76984).

Бензилбромид (38,7 г, 0,22 ммоль) порциями добавляют к охлажденному (~0°C) раствору 2-этилпиперазина (25 г, 0,22 моль) в ДМФ (150 мл) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 20°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч, растворитель выпаривают и остаток распределяют между CHCl₃/0,5 М водным HCl. Водную фазу подщелачивают (11 М NaOH) и три раза экстрагируют CHCl₃. Объединенные органические фазы сушат (MgSO₄) и концентрируют. Полученное масло очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, применяя CHCl₃, далее CHCl₃/MeOH/NH₄OH (95:5:0,3) в качестве элюентов с получением 31,6 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде желтоватого масла.

Анал. (C₁₃H₂₀N₂) H, N; C: вычислено, 76,42; найдено 75,85.

Стадия 2. 4-Бензил-1-(6-хлор-2-пиразинил)-2-этилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 39, стадия 2 из продукта, полученного на стадии 1 (4,60 г, 22,5 ммоль), 2,6-дихлорпиразина (3,90 г, 26,2 ммоль) и K₂CO₃ (6,22 г, 45,0

ммоль). Выход: 6,15 г (86%).

MC m/z 316/318 (M^+) (изотопный пик $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$). MCBP m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$ (M^+) 316,1455, найдено 316,1455.

Стадия 3. 1-(6-Хлор-2-пиразинил)-2-этилпиперазин.

1-Хлорэтилхлорформиат (4,16 г, 29,1 ммоль) по каплям добавляют в течение 2 ч к перемешиваемому раствору продукта, полученного на стадии 2 (6,15 г, 19,4 ммоль) в безводном дихлорметане (75 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и добавляют метанол. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и концентрируют. Остаток растворяют в CHCl_3 и пропускают через короткий (4 см) слой диоксида кремния, применяя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (8:2) в качестве элюента. Растворители выпаривают и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (12 × 5 см), применяя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ (95:5:0,2) в качестве элюента. Это дает 1,9 г (43%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

MC m/z 226/228 (M^+) (изотопный пик $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$). MCBP m/z вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ (M^+) 226,0985, найдено 226,0986.

Стадия 4. 1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-2-этилпиперазин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 39, стадия 3 из продукта, полученного на стадии 3 выше (0,163 г, 0,72 ммоль), бензилового спирта (0,12 г, 1,08 ммоль) и Na-t-BuO (0,14 г, 1,4 ммоль). Чистота 90% (ВЭЖХ).

MC m/z 298 (M^+). MCBP m/z вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (M^+) 298,1794, найдено 298,1802.

Пример 42. 2-[$(4$ -Фторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин.

4-Фторбензиловый спирт (0,189 г, 1,50 ммоль) растворяют в ТГФ (1 мл) и обрабатывают NaN (0,065 г, 55% дисперсия в минеральном масле, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют раствор 2,6-дихлорпиразина (1,57 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (7 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляют пиперазин (0,580 г, 6,75 ммоль) и K_2CO_3 (0,43 г, 4,5 ммоль) и смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Фильтрация, концентрирование и очистка хроматографией на колонке с силикагелем с применением этилацетата/уксусной кислоты/метанола/воды (24:3:3:2) в качестве элюента дает 0,20 г (46%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т.пл. 183°C.

MCBP m/z вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$ (M^+) 288,1386, найдено 288,1380. Анал. ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O} \cdot 2,6 \text{ H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 43. 2-[$(4$ -Метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 42 из 4-метоксибензилового спирта (0,207 г, 1,50 ммоль) и выделяют в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,79 г (67%).

MCBP m/z вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (M^+) 300,1586, найдено 300,1584.

Пример 44. 2-[2 -(4-Фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, 0,5 ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 42 из 2-(4-фторфенил)этанола (0,210 г, 1,50 ммоль) и выделяют в виде желтого твердого вещества. Выход: 0,145 г (27%).

MCBP m/z вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$ (M^+) 302,1543, найдено 302,1554. Анал. ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0,5 \text{ CH}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Пример 45. 2-[2 -(3-Метоксифенил)этокси]-6-(4-пиперидинилокси)пиразин.

Стадия 1. трет-Бутил 4-[$(6$ -хлор-2-пиразинил)окси]-1-пиперидинкарбоксилат.

Смесь 2,6-дихлорпиразина (5,00 г, 33,6 ммоль), трет-бутил 4-гидрокси-1-пиперидинкарбоксилата (6,76 г, 33,6 ммоль) и K-t-BuO (1M в трет-бутаноле; 35 мл, 35 ммоль) в Et_3N (200 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят водой (50 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, промывают насыщенным водным KH_2PO_4 , сушат (MgSO_4) и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из этанола/воды с получением 9,50 г (90%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: т.пл. 86-87°C;

MC m/z 313 (M^+). Анал. ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$) C, H, N.

Стадия 2. 2-Хлор-6-(4-пиперидинилокси)пиразин.

Водный 3,0 М HCl (12 мл) добавляют к раствору продукта, полученного на стадии 1 (5,00 г, 15,9 ммоль) в метаноле (200 мл). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 5 ч и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в воде (50 мл) и подщелачивают K_3PO_4 . Водную фазу экстрагируют этилацетатом (5 × 40 мл), сушат (MgSO_4) и концентрируют в вакууме. Это дает 3,08 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое медленно разлагается при стоянии.

MCBP m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$ (M^+) 213,0669, найдено 213,0663.

Стадия 3. 2-[2 -(3-Метоксифенил)этокси]-6-(4-пиперидинилокси)пиразин.

Раствор продукта, полученного на стадии 2 (0,043 г, 0,20 ммоль) в ДМФ (1,1 мл), добавляют к смеси 3-метоксифенетилового спирта (0,061 г, 0,40 ммоль) и K-t-BuO (1,0 M в трет-бутаноле; 0,4 мл, 0,40 ммоль) в ДМФ (0,8 мл). Реакционную смесь встряхивают и перемешивают в течение 16 ч при 50°C в атмосфере азота, гасят водой (0,1 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между водой (2 мл) и 4 этилацетатом (4 мл) и проливают через колонку Hydromatrix, которую элюируют

этилацетатом/Et₃N (95:5). Растворители выпаривают и остаток растворяют в метаноле/воде (50 мл) и загружают в ионообменную SPE колонку, заряженную для обмена слабоосновных катионов (1 г, Amberlyst CG-50 I). Колонку промывают водой (10 мл) и метанолом (10 мл). Соединение элюируют водным 2,0 М NH₃ в метаноле (20 м) и концентрируют в вакууме. Остаток анализируют для идентификации и очищают ЖХ-УФ/МС. Выход: 8 мг (12%).

MCBP m/z вычислено для C₁₈H₂₃N₃O₃ (M)⁺ 329,1739, найдено 329,1743.

Пример 46. 2-(2-Фенилэтокси)-6-(4-пиперидинилокси)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 45, стадия 3 из 2-фенилэтанола (49 мг, 0,40 ммоль). Продукт анализируют для идентификации и очищают ЖХ-УФ/МС. Выход: 7 мг (12%).

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₁N₃O₂ (M)⁺ 299,1634, найдено 299,1630.

Пример 47. 2-(3-Феноксипропокси)-6-(4-пиперидинилокси)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 45, стадия 3 из 3-фенокси-1-пропанола (61 мг, 0,40 ммоль). Продукт анализируют для идентификации и очищают ЖХ-УФ/МС. Выход: 28 мг (43%).

MCBP m/z вычислено для C₁₈H₂₃N₃O₃ (M)⁺ 329,1739, найдено 329,1743.

Пример 48. 2-[{5-Фенилпентил}окси]-6-(4-пиперидинилокси)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 45, стадия 3, из 5-фенил-1-пентанола (66 мг, 0,40 ммоль). Продукт анализируют для идентификации и очищают ЖХ-УФ/МС. Выход: 17 мг (25%).

Пример 49. 2-{[3-(Бензилокси)бензил]окси}-6-(4-пиперидинилокси)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 45, стадия 3 из 3-бензилоксибензилового спирта (86 мг, 0,40 ммоль). Продукт анализируют для идентификации и очищают ЖХ-УФ/МС. Выход: 43 мг (55%).

MCBP m/z вычислено для C₂₃H₂₅N₃O₃ (M)⁺ 391,1896, найдено 391,1905.

Пример 50. 2-[1-(2-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[1-(2-метоксифенил)этокси]пиразин.

K-t-BuO (0,67 г, 5,97 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 1-(2-метоксифенил)этанола (0,96 г, 6,28 ммоль) в диоксане (15 мл) при 0°C (ледяная баня). Через 5 мин перемешивания при комнатной температуре смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня) и добавляют 2,6-дихлорпиразин (0,78 г, 5,23 ммоль) при этом реакционная смесь становится желтой. После перемешивания в течение 35 мин, добавляют дихлорметан и K₂CO₃ и смесь фильтруют. Концентрирование в вакууме дает желтое масло, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15 × 4 см) с применением н-гексана/этилацетата (8:2) в качестве элюента. Это дает 1,21 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

MCBP m/z вычислено для C₁₃H₁₃ClN₂O₂ (M)⁺ 264,0666, найдено 264,0677. Анал. (C₁₃H₁₃ClN₂O₂) C, H, N.

Стадия 2. 2-[1-(2-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Смесь продукта со стадии 1 (0,93 г, 3,53 ммоль), пiperазина (0,88 г, 10,2 ммоль) и K₂CO₃ (0,49 г, 3,53 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) нагревают в герметично закрытой колбе из пирекса при 90°C в течение 6,5 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют и концентрируют в вакууме. Полутвердый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (13 × 4 см), применяя CHCl₃/MeOH (9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и оставшееся масло повторно растворяют в CHCl₃, фильтруют через короткий слой оксида алюминия, покрытого K₂CO₃, применяя CHCl₃ в качестве элюента. Удаление растворителя в вакууме дает 0,74 г (67%) указанного в заголовке соединения бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O₂ (M)⁺ 314,1743, найдено 314,1733. Анал. (C₁₇H₂₂N₄O₂·0,5 H₂O) C, H, N.

Пример 51. 1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-транс-2,5-диметилпиперазин.

Стадия 1. 1-(6-Хлор-2-пиразинил)-транс-2,5-диметилпиперазин.

Смесь 2,6-дихлорпиразина (0,40 г, 2,68 ммоль), транс-2,5-диметилпиперазина (0,62 г, 5,43 ммоль) и K₂CO₃ (0,41 г, 3,0 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивают при 90°C в течение 6 ч в герметично закрытой колбе из пирекса. После охлаждения реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Маслянистый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, применяя CHCl₃/MeOH (9:1) в качестве элюента. Это дает 0,15 г (25%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

MCBP m/z вычислено для C₁₀H₁₅ClN₄ (M)⁺ 226,0985, найдено 226,0983.

Стадия 2. 1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-транс-2,5-диметилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 20 из 1-(6-хлор-2-пиразинил)-транс-2,5-диметилпиперазина (1,23 г, 5,40 ммоль, полученного на стадии 1 выше), бензилового спирта (8,36 г, 77,3 ммоль) и K-t-BuO (1,99 г, 17,7 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 95°C в течение 5,5 ч. Выход указанного в заголовке соединения составляет 0,47 г (29%), которое получают в виде масла.

Чистота 99% (ВЭЖХ).

MC m/z 298 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O (M)⁺ 298,1794, найдено 298,1798.

Пример 52. 2-[2-(2,3-Диметоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(2,3-диметоксифенил)этокси]пиразина [0,65 г, 2,2 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-(2,3-диметоксифенил)этан-1-ола], пиперазина (0,57 г, 6,7 ммоль) и K₂CO₃ (0,31 г, 2,22 ммоль). Свободное основание указанного в заголовке соединения превращают в maleат. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 0,45 г (44%) указанного в заголовке соединения. Чистота 98% (ВЭЖХ).

MC m/z 345(M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₈H₂₄N₄O₃ (M)⁺ 344,1848, найдено 344,1861.

Пример 53. 2-[2-(2-Фторфенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(2-фторфенил)этокси]пиразина (2,76 г, 10,9 ммоль, получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-(2-фторфенетилического спирта), пиперазина (2,91 г, 33,8 ммоль) и K₂CO₃ (1,51 г, 10,9 ммоль). Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,88 г (57%), его превращают в maleат. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 2,11 г указанного в заголовке соединения. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 303 (M+H)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₆H₁₉FN₄O (M)⁺ 302,1543, найдено 302,1550.

Пример 54. 2-[2,(3-Диметоксибензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2,(3-диметоксибензил)окси]пиразина (2,51 г, 8,93 ммоль, получен по методике примера 50, стадия 1 из 2,3-диметоксибензилового спирта), пиперазина (2,38 г, 27,7 ммоль) и K₂CO₃ (1,23 г, 8,9 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,66 г (56%), его получают в виде масла. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 331 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O₃ (M)⁺ 330,1692, найдено 330,1690.

Пример 55. 2-(2,3-Дигидро-1Н-инден-1-илметокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-илметокси)пиразина (3,22 г, 13,1 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 1-инданола), пиперазина (3,49 г, 40,5 ммоль) и K₂CO₃ (1,8 г, 13,0 ммоль). Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 2,19 г (57%) в виде масла. Свободное основание превращают в maleат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 296 (M+H)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₀N₄O (M)⁺ 296,1637, найдено 296,1643.

Пример 56. 2-(1-Феноксибутокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(4-феноксибутокси)пиразина (1,99 г, 7,14 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 4-фенокси-1-бутина (получен восстановлением соответствующей кислоты (LiAlH₄) (см. J. Org. Chem., 1965, 30, 2441-2447; там же 1968, 33, 2271-2284)), пиперазина (1,84 г, 21,4 ммоль) и K₂CO₃ (0,99 г, 7,14 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,52 г (65%), его получают в виде масла. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 329 (M+H)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₈H₂₄N₄O₂ (M)⁺ 328,1899, найдено 328,1894.

Пример 57. 2-[5-Феноксипентил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[5-феноксипентил)окси]пиразина (2,06 г, 7,03 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 5-фенокси-1-пентанола (описан в. J. Org. Chem., 1968, 33, 2271-2284)), пиперазина (1,88 г, 21,8 ммоль) и K₂CO₃ (0,97 г, 7,03 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,15 г (48%), его получают в виде белого твердого вещества. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 343 (M+H)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₉H₂₆N₄O₂ (M)⁺ 342,2056, найдено 342,2054.

Пример 58. 2-[2,(5-Диметоксибензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2,(5-диметоксибензил)окси]пиразина (1,02 г, 3,63 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2,5-диметоксибензилового спирта), пиперазина (0,94 г, 10,9 ммоль) и K₂CO₃ (0,50 г, 3,63 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 0,64 г (53%), его получают в виде бежевого твердого вещества. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 331 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O₃ (M)⁺ 330,1692, найдено 330,1692.

Пример 59. 2-[2-(3,4-Диметоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(3,4-диметоксифенил)этокси]пиразина [2,13 г, 7,23 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-(3,4-диметоксифенил)этан-1-ола], пиперазина (1,93 г, 22,4 ммоль) и K₂CO₃ (1,0 г, 7,2 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,72 г (69%), его получают в виде бежевого масла. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 345 (M+H)⁺. Свободное основание превращают в maleат. MCBP m/z вычислено для C₁₈H₂₄N₄O₃ (M)⁺ 344,1848, найдено 344,1832.

Пример 60. 2-{[2-(2-Фенилэтил)бензил]окси}-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-{[2-(2-фенилэтил)бензил]окси}пиразина (1,72 г, 5,30 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-фенетиленбензилового спирта), пиперазина (1,37 г, 16,0 ммоль) и K_2CO_3 (0,73 г, 5,3 ммоль).

Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,38 г (69%), его получают в виде масла. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 375 ($M+H$)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{23}H_{26}N_4O$ (M)⁺ 374,2107, найдено 374,2113.

Пример 61. 2-[{(3-Феноксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(3-феноксибензил)окси]пиразина (1,99 г, 6,36 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-феноксибензилового спирта), пиперазина (1,94 г, 22,5 ммоль) и K_2CO_3 (0,88 г, 6,4 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,58 г (69%), его получают в виде масла. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 363 ($M+H$)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{21}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 362,1743, найдено 362,1739.

Пример 62. (2R)-1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин, малеат.

Стадия 1. (3R)-3-Метил-1-тритилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 39, стадия 1, но (2R)-метилпиперазин применяют вместо (2S)-метилпиперазина. Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого хрупкого твердого вещества.

Стадия 2. (2R)-1-(6-Хлор-2-пиразинил)-2-метилпиперазин, малеат.

Смесь 2,6-дихлорпиразина (2,33 г, 15,7 ммоль) продукта со стадии 1 (5,11 г, 14,9 ммоль) и K_2CO_3 (3,09 г, 22,4 ммоль) в безводном ДМФ (50 мл) перемешивают при 120°C в течение 7,5 ч. Темную реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром и твердые вещества отфильтровывают. Фильтровальный осадок промывают $CHCl_3$. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток повторно растворяют в $CHCl_3$ (150 мл) и добавляют 5M водную HCl (20 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8,5 ч. Осторожно добавляют раствор 5 M водного NaOH (25 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют $CHCl_3$ (2 × 150 мл). Объединенные, высушенные (K_2CO_3) органические фазы концентрируют в вакууме. Коричневатый маслянистый остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (размер слоя: 11 × 6 см), применяя $CHCl_3$ /MeOH (92:8) в качестве элюента. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,74 г (55%) в виде рыжевато-коричневого масла. Часть (0,41 г, 1,9 ммоль) свободного основания превращают в малеат. Чистота 99% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_9H_{13}ClN_4$ (M)⁺ 212,0829, найдено 212,0819.

Стадия 3. (2R)-1-[6-(Бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин, малеат.

K-t-BuO (2,07 г, 18,4 ммоль) добавляют к смеси (2R)-1-(6-хлор-2-пиразинил)-2-метилпиперазина (полученного на стадии 2; 1,31 г, 6,15 ммоль) и бензилового спирта (10,0 г, 92,5 ммоль). После перемешивания в течение 7 ч при 95°C смесь наносят на слой диоксида кремния (12 × 6 см). Элюирование $CHCl_3$ /MeOH (97:3 далее 98:2) дает 1,44 г (82%) свободного основания указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 99% (ВЭЖХ).

MC m/z 284 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{20}N_4O$ (M)⁺ 284,1637, найдено 284,1633.

Пример 63. (2R)-1-[6-(Бензилокси)-(4-трифторметил)-2-пиридинил]-2-метилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 40, применяя (2R)-метилпиперазин вместо (2S)-метилпиперазина на стадии 1 и снятие защиты N (N-детритилирование) на стадии 2 проводят с применением трифтормуксусной кислоты в дихлорметане (3:1).

MC m/z 352 ($M+H$)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{18}H_{20}F_3N_3O$ (M)⁺ 351,1558, найдено 351,1549.

Пример 64. (2R)-1-[6-(Бензилокси)-2-пиридинил]-2-метилпиперазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 39, применяя (2R)-метилпиперазин вместо (2S)-метилпиперазина на стадии 1 и применяя 2,6-дихлорпиридин вместо 2,6-дихлорпиразина на стадии 2, а также снятие защиты N (N-детритилирование) на стадии 2 проводят с применением трифтормуксусной кислоты в дихлорметане (3:1).

MC m/z 284 ($M+H$)⁺.

Пример 65. 2-(1-Пиперазинил)-6- {[3-(1Н-пиррол-1-ил)-2-тиенил]метокси}пиразин.

Стадия 1. 2-Хлор-6- {[3-(1Н-пиррол-1-ил)-2-тиенил]метокси}пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 1 из 3-(пиррол-1-ил)тиофен-2-метанола (2,5 г, 14 ммоль), K-t-BuO (1,43 г, 12,7 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (1,73 г, 11,6 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 3,05 г (90%) в виде масла.

Анал. ($C_{13}H_{10}ClN_3OS$) C, H, N.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6- {[3-(1Н-пиррол-1-ил)-2-тиенил]метокси}пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из соединения, полученного на стадии 1 выше (1,78 г, 6,10 ммоль), пиперазина (1,58 г, 18,3 ммоль) и K_2CO_3 (0,86 г, 6,2 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,43 г (69%) в виде бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{19}N_5OS$ (M)⁺ 341,1310, найдено 341,1301.

Пример 66. 2- {[3-(Бензилокси)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Стадия 1. 2- {[3-(Бензилокси)бензил]окси}-6-хлорпиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 1 из 3-бензилоксибензилового спирта (3,46 г, 16,2 ммоль), K-t-BuO (1,69 г, 15,1 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (1,97 г, 13,2 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 2,64 г (61%) в виде полутвердого вещества.

Анал. ($C_{18}H_{15}ClN_2O_2$) C, H, N.

Стадия 2. 2-{[3-(Бензилокси)бензил]окси}-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из соединения, полученного на стадии 1 выше (1,62 г, 4,96 ммоль), пиперазина (1,28 г, 14,9 ммоль) и K_2CO_3 (0,70 г, 5,1 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,16 г (62%) в виде масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{22}H_{24}N_4O_2(M)^+$ 376,1899, найдено 376,1890. Анал. ($C_{22}H_{24}N_4O_2$) C, H, N.

Пример 67. 2-(1-Пиперазинил)-6-[3-(2-пиридинил)пропокси]пиразин, maleat.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[3-(2-пиридинил)пропокси]пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 1 из 2-пиридинпропанола (4,08 г, 29,7 ммоль), K-t-BuO (3,17 г, 28,3 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (3,69 г, 24,8 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 5,18 г (84%) в виде масла.

Анал. ($C_{12}H_{12}ClN_3O$) C, H, N.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-[3-(2-пиридинил)пропокси]пиразин, maleat.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из соединения, полученного на стадии 1 (1,80 г, 7,20 ммоль), пиперазина (1,87 г, 21,6 ммоль) и K_2CO_3 (1,0 г, 7,2 ммоль). Свободное основание (1,23 г) указанного в заголовке соединения превращают в maleat. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 1,32 г (38%) указанного в заголовке соединения.

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{21}N_5O(M)^+$ 299,1758, найдено 299,1748. Анал. ($C_{16}H_{21}N_5O \cdot 1,5 C_4H_4O_4 \cdot 0,5 H_2O$) C, H, N.

Пример 68. 2-[3,5-Диметоксибензил]окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[3,5-диметоксибензил]окси]пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 1 из 3,5-диметоксибензилового спирта (2,16 г, 12,8 ммоль), K-t-BuO (1,34 г, 11,9 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (1,59 г, 10,7 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 2,56 г (84%) в виде белого твердого вещества.

MCBP m/z вычислено для $C_{13}H_{13}ClN_2O_3(M)^+$ 280,0615, найдено 280,0627. Анал. ($C_{13}H_{13}ClN_2O_3$) C, H, N.

Стадия 2. 2-[3,5-Диметоксибензил]окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из соединения, полученного на стадии 1 выше (1,26 г, 4,50 ммоль), пиперазина (1,12 г, 13,0 ммоль) и K_2CO_3 (0,62 г, 4,5 ммоль). Свободное основание (1,14 г) указанного в заголовке соединения превращают в maleat. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 1,05 г (68%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 134-137°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{22}N_4O_3(M)^+$ 330,1692, найдено 330,1699. Анал. ($C_{17}H_{22}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

Пример 69. 2-[2-(4-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Стадия 1. 2-Хлор-6-[2-(4-метоксифенил)этокси]пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 1 из 4-метоксифенетилового спирта (1,99 г, 13,1 ммоль), K-t-BuO (1,34 г, 12,0 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (1,56 г, 10,5 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 2,14 г (77%) в виде белого твердого вещества.

Анал. ($C_{13}H_{13}ClN_2O_2$) C, H, N.

Стадия 2. 2-[2-(4-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, maleat.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из соединения, полученного на стадии 1 выше (1,31 г, 4,95 ммоль), пиперазина (1,24 г, 14,4 ммоль) и K_2CO_3 (0,68 г, 4,9 ммоль). Свободное основание (1,29 г) указанного в заголовке соединения превращают в maleat. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 1,41 г (79%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 149-151°C.

MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{22}N_4O_2(M)^+$ 314,1743, найдено 314,1727. Анал. ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

Пример 70. 2-[2-(4-Метил-1,3-тиазол-5-ил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 42 из 4-метил-5-гидрокситетиазола (0,215 г, 1,50 ммоль) и выделяют в виде коричневого масла. Выход: 0,41 г (66%).

MCBP m/z вычислено для $C_{14}H_{19}N_5OS(M)^+$ 305,1310, найдено 300,1325. Анал. ($C_{14}H_{19}N_5OS \cdot 1,5 CH_3COOH \cdot 0,7 H_2O$).

Общая методика для синтеза соединений, описанных в примерах 71-96

К соответствующему спирту или тиолу (1,8 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавляют Na-t-BuO

(1,20 мл, 2,5 М в ДМФ) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. К смеси добавляют раствор соответствующего пиперазино-замещенного хлоргетероцикла (0,625 мл, 2,0 М в ДМФ) и смесь перемешивают при 100°C в течение 5 ч. Реакцию гасят водой (0,2 мл) и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток помещают в воду/CHCl₃ (20:80; 5 мл) и наносят на колонку Hydromatrix (40 мл), в которую добавляют воду (5 мл). Элюирование CHCl₃ (4 × 8 мл) дает неочищенный продукт. Концентрирование при пониженном давлении и очистка остатка препаративной ВЭЖХ дает целевой продукт в виде соли уксусной кислоты.

Пример 71. 2-[2-(3-Метоксиленокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин (получен в примере 13, стадия 2) и 2-(3-метоксиленокси)этанол. Чистота 90% (ВЭЖХ). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру.

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O₃ (M)⁺ 330,1692, найдено 330,1681.

Пример 72. 2-[2-(2,6-Дифторфенокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-(2,6-дифторфенокси)этанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₆H₁₈F₂N₄O₃ (M)⁺ 336,1398, найдено 336,1403.

Пример 73. 2-[2-(Хинолин-8-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-(хинолин-8-илокси)этанол (описан в WO 00/76984). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₉H₂₁N₅O₂ (M)⁺ 351,1695, найдено 351,1683.

Пример 74. 2-[(2R)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-илметокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и (2R)-2-гидроксиметил-1,4-бензодиоксан (описан в Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3671-4). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₀N₄O₃ (M)⁺ 328,1535, найдено 328,1524.

Пример 75. 2-[2-(2-Нафтилокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-(нафталин-2-илокси)этанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₂₀H₂₂N₄O₂ (M)⁺ 350,1743, найдено 350,1752.

Пример 76. 2-{[2-(2-Этокси-3-пиридинил)окси]этокси}-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-(2-этоксиридин-3-илокси)этанол (описан в WO 00/76984). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 80% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₃N₅O₃ (M)⁺ 345,1801, найдено 345,1793.

Пример 77. 2-{[4-(Бензилокси)-3-метоксибензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и (4-бензилокси-3-метоксифенил)метанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₂₃H₂₆N₄O₃ (M)⁺ 406,2005, найдено 406,1967.

Пример 78. 2-{[5-(Фенилэтинил)-2-тиенил]метокси}-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и (5-фенилэтинилтиофен-2-ил)метанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 80% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₂₁H₂₀N₄OS (M)⁺ 376,1358, найдено 376,1346.

Пример 79. 2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и (2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)метанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₀N₄O₃ (M)⁺ 328,1535, найдено 328,1543.

Пример 80. 2-(1-Метил-2-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Применяют общую методику за исключением того, что реакционную смесь нагревают при 100°C в течение ночи.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 1-фенилпропан-2-ол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 70% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O (M)⁺ 298,1794, найдено 298,1801.

Пример 81. 2-[(2-Хлорбензил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и (2-хлорфенил)метантиол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₅H₁₇ClN₄S (M)⁺ 320,0862, найдено 320,0868.

Пример 82. 2-[(2-Фенилэтил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-фенилэтантиол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{20}N_4S$ (M^+) 300,1409, найдено 300,1419.

Пример 83. 2-[$(4$ -Феноксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 4-феноксибензиловый спирт (получают восстановлением 4-феноксибензальдегида). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{21}H_{22}N_4O_2$ (M^+) 362,1743, найдено 362,1738.

Пример 84. 2-{[4-(3-Диметиламинопропокси)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и [4 -(3-диметиламинопропокси)фенил]метанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{20}H_{29}N_5O_2$ (M^+) 371,2321, найдено 371,2314.

Пример 85. 2-{2-[$(2$ -Бензилокси)фенил]этокси}-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-(2-бензилоксифенил)этанол (получают восстановлением (2-бензилоксифенил)уксусной кислоты). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 70% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{23}H_{26}N_4O_2$ (M^+) 390,2056, найдено 390,2043.

Пример 86. 2-[2-(2,5-Диметоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-(2,5-диметоксифенил)этанол (получают восстановлением (2,5-диметоксифенил)уксусной кислоты). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 80% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{18}H_{24}N_4O_3$ (M^+) 344,1848, найдено 344,1861.

Пример 87. 2-(1-Бензофуран-2-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и бензофуран-2-илметанол (получен восстановлением бензофуран-2-карбальдегида). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 80% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{18}N_4O_2$ (M^+) 310,1430, найдено 310,1419.

Пример 88. 2-{2-[3-Метокси-2-(феноксиметил)фенил]этокси}-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и (3-метокси-2-феноксиметилфенил)метанол (получают восстановлением 3-метокси-2-феноксиметилбензальдегида). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{23}H_{26}N_4O_3$ (M^+) 406,2005, найдено 406,2011.

Пример 89. 2-[2-(Изохинолин-7-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Стадия 1. 2-(7-Изохинолинилокси)этанол.

Смесь 7-гидроксиизохинолина (1,15 г, 7,9 ммоль), этиленкарбоната (0,98 г, 11,1 ммоль), порошкового K_2CO_3 (0,65 г, 4,7 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл) перемешивают при 145°C в течение 2 ч. Реакцию гасят MeOH (1 мл), фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток распределяют между щелочной водой (K_2CO_3) и $CHCl_3$. Концентрирование высущенной ($MgSO_4$) органической фазы дает 1,4 г (94%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое затвердевает при стоянии. Чистота 91% (ВЭЖХ). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру.

Стадия 2. 2-[2-(Изохинолин-7-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Применяют общую методику, исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-(7-изохинолинилокси)этанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 80% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{19}H_{21}N_5O_2$ (M^+) 351,1695, найдено 351,1696.

Пример 90. 2-(2,3-Дигидро-1Н-инден-2-илокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-инданол. Применяют общую методику за исключением того, что реакционную смесь нагревают при 100°C в течение ночи. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{20}N_4O$ (M^+) 296,1637, найдено 296,1652.

Пример 91. 2-{[2-(Феноксиметил)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-феноксиметилбензиловый спирт (получен восстановлением 2-феноксиметилбензойной кислоты алюмогидридом лития в ТГФ, см. J. Chem. Soc. 1954, 2819). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{22}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 376,1899, найдено 376,1889.

Пример 92. 2-(2-Циклогексилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 2-циклогексилэтанол. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{26}N_4O$ (M^+) 290,2107, найдено 290,2109.

Пример 93. 2-[2-(2-Аминохинолин-8-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, соль уксусной ки-

слоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пiperазинил)пиразин и 2-(2-аминохинолин-8-илокси)этанол (получают как описано в WO 00/76984). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{19}H_{22}N_6O_2$ (M)⁺ 366,1804, найдено 366,1791.

Пример 94. 2-[(3-Цианобензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пiperазинил)пиразин и 3-цианобензиловый спирт. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{17}N_5O$ (M)⁺ 295,1433, найдено 295,1431.

Пример 95. 2-[(5-Фтор-2-метоксибензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пiperазинил)пиразин и (5-фтор-2-метоксифенил)метанол (получают восстановлением 5-фтор-2-метоксибензальдегида). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{19}FN_4O_2$ (M)⁺ 318,1492, найдено 318,1490.

Пример 96. 2-(1-Циклопентилэтокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, соль уксусной кислоты.

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пiperазинил)пиразин и 1-цикlopентилэтанол. Применяют общую методику за исключением того, что в качестве растворителя применяют диоксан и реакционную смесь нагревают в герметично закрытой пробирке с помощью микроволн при 160°C в течение 20 мин. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру. Чистота 90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{24}N_4O$ (M)⁺ 276,1950, найдено 276,1955.

Пример 97. 2-[(2,5-Дифторбензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(2,5-дифторбензил)окси]пиразина (3,43 г, 13,4 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2,5-дифторбензилового спирта), пиперазина (3,51 г, 40,7 ммоль) и K_2CO_3 (1,94 г, 14,0 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через двуокись алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 2,84 г (69%) в виде масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 306 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{16}F_2N_4O$ (M)⁺ 306,1292, найдено 306,1297.

Пример 98. 2-[(3-Диметиламинобензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(3-диметиламинобензил)окси]пиразина (3,04 г, 11,5 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-диметиламинобензилового спирта), пиперазина (3,08 г, 35,7 ммоль) и K_2CO_3 (1,59 г, 11,5 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход указанного в заголовке соединения составляет 2,06 г (57%) в виде бежевого масла, которое затвердевает при замораживании. Чистота 98% (ВЭЖХ).

MC m/z 313 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{23}N_5O$ (M)⁺ 313,1903, найдено 313,1910.

Пример 99. 2-[(4-(2-Пиридинил)бензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(4-(2-пиридинил)бензил)окси]пиразина (2,73 г, 9,16 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 4-(2-пиридинил)бензилового спирта [получают восстановлением 4-(2-пиридил)бензальдегида ($NaBH_4$)], пиперазина (2,41 г, 27,9 ммоль) и K_2CO_3 (1,33 г, 9,62 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход указанного в заголовке соединения составляет 2,06 г (65%) в виде бежевого масла, которое затвердевает при замораживании. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 347 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{20}H_{21}N_5O$ (M)⁺ 347,1746, найдено 347,1749.

Пример 100. 2-[(2-Фторбензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(2-фторбензил)окси]пиразина (3,68 г, 15,4 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-фторбензилового спирта), пиперазина (4,06 г, 47,1 ммоль) и K_2CO_3 (2,24 г, 16,2 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 3,28 г (74%) в виде масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 288 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{15}H_{17}FN_4O$ (M)⁺ 288,1386, найдено 288,1378.

Пример 101. 2-(Бензо[b]тиофен-3-илметокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(бензо[b]тиофен-3-илметокси) пиразина (2,88 г, 10,4 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из бензо[b]тиофен-3-метанола), пиперазина (2,73 г, 31,7 ммоль) и K_2CO_3 (1,51 г, 10,9 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 2,34 г (69%) в виде бежевого масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 99% (ВЭЖХ).

MC m/z 326 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{18}N_4OS$ (M)⁺ 326,1201, найдено 326,1207.

Пример 102. 2-(3-Фенокситиофен-2-илметокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(3-

фенокситиоfen-2-илметокси)пиразина [2,83 г, 8,88 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из (3-фенокси-2-тиенил)метанола], пиперазина (2,33 г, 27,1 ммоль) и K_2CO_3 (1,29 г, 9,3 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,80 г (55%) в виде бежевого масла. Свободное основание превращают в малаат. Чистота 98% (ВЭЖХ).

MC m/z 368 (M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{19}H_{20}N_4O_2S$ (M^+) 368,1307, найдено 368,1306.

Пример 103. 2-[5-(2-Пиридинил)тиофен-2-илметокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, малаат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[5-(2-пиридинил)тиофен-2-илметокси]пиразина [2,17 г, 7,13 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-метанола], пиперазина (1,84 г, 21,4 ммоль) и K_2CO_3 (0,99 г, 7,1 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,66 г (66%) в виде бежевого масла. Свободное основание превращают в малаат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 353 (M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{18}H_{19}N_5OS$ (M^+) 353,1310, найдено 353,1307.

Пример 104. 2-[2-(5-Метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2, из 2-хлор-6-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]пиразина [2,90 г, 9,18 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этанола], пиперазина (2,37 г, 27,5 ммоль) и K_2CO_3 (1,27 г, 9,19 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход указанного в заголовке соединения составляет 2,09 г (62%) в виде светло-желтого масла, которое затвердевает при замораживании. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 365 (M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{20}H_{23}N_5O_2$ (M^+) 365,1852, найдено 365,1855.

Пример 105. 2-[1-(2,6-Дифторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, малаат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]пиразина (3,20 г, 11,8 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2,6-дифтор- α -метилбензилового спирта), пиперазина (3,05 г, 35,4 ммоль) и K_2CO_3 (1,63 г, 11,8 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 2,95 г (78%) в виде бесцветного масла. Свободное основание превращают в малаат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 320(M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{18}F_2N_4O$ (M^+) 320,1449, найдено 320,1447.

Пример 106. 2-(2-Нафтилин-2-илэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малаат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2-нафтилин-2-илэтокси)пиразина (2,73 г, 9,60 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-нафтилинэтанола), пиперазина (2,89 г, 33,5 ммоль) и K_2CO_3 (1,39 г, 10,1 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 2,63 г (82%) в виде бесцветного масла. Свободное основание превращают в малаат. Чистота 99% (ВЭЖХ).

MC m/z 334 (M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{20}H_{22}N_4O$ (M^+) 334,1794, найдено 334,1794.

Пример 107. 2-[3-(Нафтилин-2-илокси)пропокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, малаат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[3-(нафтилин-2-илокси)пропокси]пиразина [2,24 г, 7,12 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-(нафтилин-2-илокси)пропан-1-ола (описан в J. Am. Chem. Soc. 1929, 51, 3417 и там же 1954, 76, 56)], пиперазина (1,90 г, 22,1 ммоль) и K_2CO_3 (1,03 г, 7,45 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,10 г (42%) в виде светло-бежевого масла. Свободное основание превращают в малаат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 364(M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{21}H_{24}N_4O_2$ (M^+) 364,1899, найдено 364,1895.

Пример 108. 2-(4-Фенилэтинилтиофен-2-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малаат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(4-фенилэтинилтиофен-2-илметокси)пиразина [2,05 г, 6,28 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 4-(фенилэтинил)тиофен-2-метанола (получено восстановлением 4-(фенилэтинил)тиофен-2-карбоксальдегида ($NaBH_4$))], пиперазина (1,62 г, 18,8 ммоль) и K_2CO_3 (0,89 г, 6,4 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,80 г (76%) в виде светло-бежевого масла. Свободное основание превращают в малаат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 376(M^+). MCBP m/z вычислено для $C_{21}H_{20}N_4OS$ (M^+) 376,1358, найдено 376,1351.

Пример 109. 2-(1-Циклопропилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малаат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(1-циклопропилэтокси)пиразина (2,38 г, 12,0 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из α -метилциклопропанметанола), пиперазина (3,60 г, 41,8 ммоль) и K_2CO_3 (1,75 г, 12,7 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания

указанного в заголовке соединения составляет 2,05 г (69%) в виде бесцветного масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 248(M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₃H₂₀N₄O (M)⁺ 248,1637, найдено 248,1636.

Пример 110. 2-[2-(6-Метоксинафталин-2-илокси)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(6-метокси-нафталин-2-илокси)этокси]пиразина [0,94 г, 2,8 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-(6-метокси-нафталин-2-илокси)этанола (получен из 6-метокси-2-нафтоля и этиленкарбоната по методике примера 134, стадия 1 из WO 00/76984. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Чистый 2-(6-метокси-нафталин-2-илокси)этанол получают перекристаллизацией из MeOH/CHCl₃/н-гексана)], пиперазина (1,00 г, 11,6 ммоль) и K₂CO₃ (0,50 г, 3,6 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход указанного в заголовке соединения составляет 0,52 г (48%) в виде бежевого твердого вещества. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 380(M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₂₁H₂₄N₄O₃ (M)⁺ 380,1848, найдено 380,1845.

Пример 111. 2-[2-(7-Метоксинафталин-2-илокси)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(7-метоксинафталин-2-илокси)этокси]пиразина [1,19 г, 3,60 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-(7-метоксинафталин-2-илокси)этанола (получен из 7-метокси-2-нафтоля и этиленкарбоната по методике примера 134, стадия 1 из WO 00/76984. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Чистый 2-(7-метоксинафталин-2-илокси)этанол получают хроматографией на колонке с силикагелем с применением н-гексана/этилацетата (6:4) в качестве элюента)], пиперазина (1,25 г, 14,5 ммоль) и K₂CO₃ (0,60 г, 4,3 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход указанного в заголовке соединения составляет 0,98 г (71%) в виде масла, которое затвердевает при замораживании. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 380 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₂₁H₂₄N₄O₃ (M)⁺ 380,1848, найдено 380,1851.

Пример 112. 2-[5-(4-Хлорфенил)-2-метилфуран-3-илметокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[5-(4-хлорфенил)-2-метилфуран-3-илметокси]пиразина [3,14 г, 9,39 ммоль; по методике примера 50, стадия 1 из 4-(4-хлорфенил)-3-гидроксиметил-2-метилфурана], пиперазина (2,47 г, 28,6 ммоль) и K₂CO₃ (1,36 г, 9,86 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход указанного в заголовке соединения составляет 2,11 г (58%) в виде бежевого твердого вещества. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 384(M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₂₀H₂₁ClN₄O₂ (M)⁺ 384,1353, найдено 384,1357.

Пример 113. 2-(1Н-Индол-4-илметокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(1Н-индол-4-илметокси)пиразина [0,486 г, 1,87 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из (1Н-индол-4-ил)метанола (реакцию проводят с применением (1Н-индол-4-ил)метанола (0,712 г, 4,84 ммоль), K-t-BuO (0,517 г, 4,61 ммоль) и 2,6-дихлорпиразина (0,687 г, 4,61 ммоль)], пиперазина (0,491 г, 5,71 ммоль) и K₂CO₃ (0,272 г, 1,96 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 0,198 г (34%) в виде масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 309 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₇H₁₉N₅O (M)⁺ 309,1590, найдено 309,1582.

Пример 114. 2-(2-Фенилпропокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2-фенилпропокси)пиразина (2,39 г, 9,61 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-фенил-1-пропанола), пиперазина (2,90 г, 3,36 ммоль) и K₂CO₃ (1,40 г, 10,1 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,66 г (58%) в виде бесцветного масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 99% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O (M)⁺ 298,1794, найдено 298,1795.

Пример 115. 2-[2-(2-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(2-метоксифенил)этокси]пиразина (0,967 г, 3,65 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-метоксифенетилового спирта), пиперазина (0,913 г, 10,6 ммоль) и K₂CO₃ (0,505 г, 3,65 ммоль). Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 0,63 г (55%) в виде бесцветного масла. Свободное основание превращают в малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

MC m/z 314 (M)⁺. MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O₂ (M)⁺ 314,1743, найдено 314,1750.

Пример 116. 2-[2-(3-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(3-метоксифенил)этокси]пиразина (1,12 г, 4,23 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-метоксифенетилового спирта), пиперазина (1,06 г, 12,3 ммоль) и K₂CO₃ (0,585 г, 4,23 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 0,91 г (69%) в виде светло-бежевого масла.

MCBP m/z вычислено для C₁₇H₂₂N₄O₂ (M)⁺ 314,1743, найдено 314,1759. Анал. (C₁₇H₂₂N₄O₂) C, H, N.

Пример 117. 2-[(2-Феноксибензил)окси]-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(2-феноксибензил)окси]пиразина (0,981 г, 3,14 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-феноксибензилового спирта), пиперазина (0,784 г, 9,10 ммоль) и K_2CO_3 (0,434 г, 3,14 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 0,80 г (70%) в виде бесцветного масла. Свободное основание превращают в малеат.

Анал. ($C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) С, Н, N.

Пример 118. 2-Бензиламино-4-(1-пiperазинил)пирамидин, гидрохлорид.

Стадия 1. 2-Бензиламино-4-[1-(4-трет-бутоxикарбонил)пиперазинил]пирамидин.

Смесь 2-хлор-4-[1-(4-трет-бутоxикарбонил)пиперазинил]пирамидина (получен в примере 33, стадия 1; 1,80 г, 6,02 ммоль), бензиламина (10 мл, большой избыток) и карбоната калия (0,91 г, 6,62 ммоль) перемешивают в 50 мл пропионитрила при 110°C в течение 1,5 ч. Смесь выливают в воду (200 мл) и оставляют на ночь. Указанное в заголовке соединение отделяют, промывают водой +10% метанола и сушият. Выход: 2,08 г (94%). Чистота >90% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{20}H_{27}N_5O_2 (M)^+$ 369,2165, найдено 369,2152.

Стадия 2. 2-Бензиламино-4-(1-пiperазинил)пирамидин, гидрохлорид.

К раствору 2-бензиламино-4-[1-(4-трет-бутоxикарбонил)пиперазинил]пирамидина (37 мг, 0,10 ммоль) в смеси метил-трет-бутилового эфира (3 мл) и метанола (1 мл) добавляют 4,0 М HCl в диоксане (1 мл). Реакционную смесь встряхивают в течение ночи. Добавляют метил-трет-бутиловый эфир (2 мл). Указанное в заголовке соединение выделяют в виде белого твердого вещества. Выход: 29 мг (95%). Чистота >90% (ВЭЖХ).

MC m/z 270 ($M+H$)⁺.

Пример 119. (2R)-1-[6-{(2-Хлорбензил)сульфанил}-2-пиразинил]-2-метилпиперазин, гидрохлорид.

$Na-t-BuO$ (8,7 ммоль, 0,84 г) добавляют к раствору 2-хлорбензилтиола (5,7 ммоль, 0,90 г) в безводном ДМФ (25 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляют (2R)-1-(6-хлор-2-пиразинил)-2-метилпиперазин (0,92 г, 4,35 ммоль; получен в примере 62, стадия 2) и реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют через слой диоксида кремния и растворитель из фильтрата выпаривают при пониженном давлении. Коричневый остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, применяя $CHCl_3/MeOH/\text{водн.}NH_3$ 90/10/0,25 в качестве элюента. Это дает свободное основание указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Свободное основание осаждают в виде HCl соли из HCl/диэтилового эфира с получением 1,10 г (68%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтых кристаллов. Чистота 98% (ВЭЖХ).

MCBP m/z вычислено для $C_{16}H_{19}ClN_4S(M)^+$ 334,1019, найдено 334,1036.

Пример 120. 2-(3-Тиенилметокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 20 из 3-тиофенметанола (6,05 г, 53,0 ммоль), $K-t-BuO$ (0,897 г, 7,99 ммоль) и 6-хлор-2-(1-пiperазинил)пиразина (0,845 г, 4,25 ммоль; получен в примере 13, стадия 2). Реакционную смесь перемешивают при 105°C в течение 7,5 ч. После хроматографии на колонке с силикагелем растворители выпаривают. Оставшееся масло повторно растворяют в этилацетате и фильтруют через короткий слой оксида алюминия (5 × 3 см), применяя диэтиловый эфир/MeOH (96:4) в качестве элюента. Выпаривание растворителя в вакууме дает 0,76 г (64%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{13}H_{16}N_4OS (M)^+$ 276,1045, найдено 276,1037. Анал. ($C_{13}H_{16}N_4OS \cdot 0,25 H_2O$) С, Н, N.

Пример 121. 2-(3-Феноксипропокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2-феноксипропокси)пиразина (1,04 г, 3,93 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-фенокси-1-пропанола), пиперазина (0,981 г, 11,4 ммоль) и K_2CO_3 (0,543 г, 3,93 ммоль). После хроматографии на колонке с силикагелем растворители выпаривают. Полутвердый остаток (0,83 г) повторно растворяют в $CHCl_3$ и фильтруют. Чистый раствор концентрируют в вакууме, и полученное свободное основание указанного в заголовке соединения превращают в малеат. Выход: 0,90 г (53%).

MCBP m/z вычислено для $C_{17}H_{22}N_4O_2 (M)^+$ 314,1743, найдено 314,1728. Анал. ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4C_4$) С, Н, N.

Пример 122. 2-{[4-(Бензилокси)бензил]окси}-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-{[4-(бензилокси)бензил]окси}пиразина (1,15 г, 3,52 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 4-бензилоксибензилового спирта), пиперазина (0,894 г, 10,4 ммоль) и K_2CO_3 (0,486 г, 3,52 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 0,57 г (43%) в виде бесцветного вязкого масла, которое затвердевает при стоянии. Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру.

MCBP m/z вычислено для $C_{22}H_{24}N_4O_2 (M)^+$ 376,1899, найдено 376,1892.

Пример 123. 2-(n-Гексилокси)-6-(1-пiperазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(н-гексилокси)пиразина (1,54 г, 7,17 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из н-гексанола), пи-перазина (1,90 г, 22,1 ммоль) и K_2CO_3 (0,99 г, 7,16 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,21 г (64%) в виде бесцветного масла.

MCBP m/z вычислено для $C_{14}H_{24}N_4O$ (M^+) 264,1950, найдено 264,1953. Анал. ($C_{14}H_{24}N_4O$) C, H, N.

Пример 124. 2-(Пропаргилокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(пропаргилокси)пиразина (1,70 г, 10,1 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из пропаргилового спирта), пиперазина (1,91 г, 22,2 ммоль) и K_2CO_3 (1,39 г, 10,1 ммоль) за исключением того, что конечную фильтрацию через оксид алюминия не проводят. После повторной хроматографии на колонке с силикагелем растворители выпариваются. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 0,48 г (22%) в виде бежевого масла. Свободное основание превращают в малеат.

MCBP m/z вычислено для $C_{11}H_{14}N_4O$ (M^+) 218,1168, найдено 218,1158. Анал. ($C_{11}H_{14}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

Получение фармацевтических композиций

Пример. Получение таблеток.

| Ингредиенты | мг/таблетку |
|--------------------------------------|-------------|
| 1. Активное соединение | 10,0 |
| 2. Целлюлоза, микрокристаллическая | 57,0 |
| 3. Гидрофосфат кальция | 15,0 |
| 4. Гликолят крахмала, натриевая соль | 5,0 |
| 5. Диоксид кремния, коллоидный | 0,25 |
| 6. Стеарат магния | 0,75 |

Активный ингредиент 1 смешивают с ингредиентами 2, 3, 4 и 5 в течение около 10 мин. Затем добавляют стеарат магния, и полученную смесь смешивают в течение около 5 мин и прессуют в таблетки с покрытием или без покрытия.

Фармакологические тесты

Способность соединения в соответствии с данным изобретением связываться или воздействовать на определенные подтипы 5-HT рецептора может быть определена с помощью *in vitro* и *in vivo* исследований, известных в данной области техники. Биологическую активность соединений, полученных в примерах, тестируют с применением различных тестов.

Тестирование на сродство

Сродство соединений, полученных в примерах, к рецептору 5-HT_{2c}, определяют с помощью сравнительных экспериментов, в которых способность каждого соединения в серии разбавлений замещать ³H-меченный 5-HT, связанный с мембранами, полученными из трансфицированных клеток HEK293, стабильно экспрессирующих человеческий 5-HT_{2c} рецепторный белок, проверяют с помощью технологии Scintillation Proximity Assay. Неспецифическое связывание определяют с помощью 5 мКМ миансерина. Полученные результаты для отобранных соединений в соответствии с данным изобретением показаны в табл. 1 ниже. Обычно значения сродства 5-HT_{2c} рецептора (K_i , нМ) составляют от 1 до 1500 нМ.

Таблица 1

| Соединение | Сродство 5-HT _{2c} рецептора | K_i (нМ) |
|------------|---------------------------------------|------------|
| Пример 2 | | 8 |
| Пример 12 | | 197 |
| Пример 15 | | 616 |
| Пример 18 | | 92 |
| Пример 20 | | 28 |
| Пример 23 | | 478 |
| Пример 32 | | 48 |
| Пример 48 | | 37 |

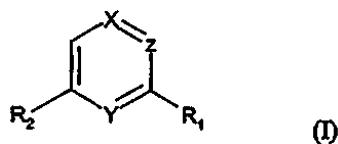
Исследование эффективности

Агонистическое действие соединений, полученных в примерах, на 5-HT_{2c} рецептор определяют на основе способности каждого соединения мобилизовать внутриклеточный кальций в трансфицированных клетках HEK293, стабильно экспрессирующих человеческий 5-HT_{2c} рецепторный белок, с применением кальций-хелатирующего флуоресцентного красителя FLUO-3 (Sigma, St. Louis, MO, USA).

Обычно максимальный ответ агонистов 5-HT_{2c} составляет от 20 до 100% по отношению к максимальному ответу 5-HT (серотонин) при концентрации 1 мКМ.

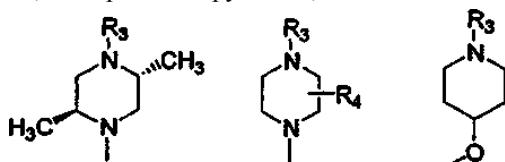
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



в которой

- (i) X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина, или
- (ii) X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина, или
- (iii) X является C-CF₃, Z является CH и Y является азотом, образуя производное 4-трифторметилпиримидина, или
- (iv) Y и Z оба являются азотом и X является CH, образуя производное пиримидина, и где R₁ и R₂, каждый независимо, выбирают из группы A, включающей



или из группы B, включающей арил-C₁-C₆-алкил, арил-C₁-C₆-алкокси, гетероарил-C₁-C₆-алкокси, арилокси-C₂-C₆-алкокси, гетероарилокси-C₂-C₆-алкокси, 1-инданилокси, 2-инданилокси, арилокси, гетероарилокси, арилтио, гетероарилтио, C₅-C₆-циклоалкилтио, C₅-C₈-алкокси, C₅-C₈-алкилтио, C₃-C₆-алкинилокси, C₃-C₆-алкенилокси, фтор-C₂-C₄-алкокси, C₄-C₈-циклоалкилокси, C₃-C₈-циклоалкил-C₁-C₄-алкокси, галоген, арил-C₁-C₄-алкилтио, гетероарил-C₁-C₄-алкилтио, арил-C₁-C₄-алкиламино, гетероарил-C₁-C₄-алкиламино, гетероарил и арил;

при условии, что

- (i) R₁ и R₂ различаются и одновременно оба не выбраны из группы A или группы B;
- (ii) если формула (I) является производным пиразина, R₁ или R₂ отличны от фенилтио, фенилметилтио, фенила или фенила, замещенного галогеном;
- (iii) R₁ в формуле (I) является галогеном, только если (I) является производным пиразина и если R₂ в то же время является 2-метилпиперазин-1-илом, 2-этилпиперазин-1-илом или транс-2,5-диметилпиперазин-1-илом;
- (iv) если формула (I) является производным пиразина и R₁ является 4-пиперидиниллокси, R₂ отличен от 3-пиперидинилметокси, 4-хинолинилметокси и 3-(4-пиперидинил)пропокси;
- (v) если оба X и Z являются CH и Y является N в формуле (I) с образованием производного пиридина, и R₁ является 1-пиперазинилом или 4-метилпиперазин-1-илом, тогда R₂ отличен от 2-фенилэтила, бензилокси, бензиламино, фенилтио, фенокси, замещенного фенокси, C₄-C₈-циклоалкилокси и C₃-C₈-циклоалкилметокси;
- (vi) если X является CH и Z и Y оба являются азотом в формуле (I) с образованием производного пиримидина, и R₂ является 1-пиперазинилом, тогда R₁ отличен от фенокси, фенила, или фенила, замещенного бромом, и C₅-C₈-алкокси; и если R₂ является 4-метилпиперазин-1-илом или 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илом, тогда R₁ отличен от 5-нитро-2-фурила;
- (vii) если X является CH и Z и Y оба являются азотом в формуле (I) с образованием производного пиримидина, и R₁ является 1-пиперазинилом, тогда R₂ отличен от C₅-C₈-алкокси;

и где R₃ является H или C₁-C₄-алкилом, аллилом, 2-гидроксиэтилом, 2-цианоэтилом или группой, защищающей азот, или группой пролекарства, такой как ацил- или алcoxикарбонильная группа, образуя расщепляемую амидную или карбаматную связь;

R₄ является водородом или C₁-C₄-алкилом;

и где любой арильный или гетероарильный остаток, один или в составе другой группы, в R₁ или R₂ может быть независимо замещен в одном или более положениях, C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, C₂-C₄-ацилом, C₁-C₄-алкилсульфонилом, циано, нитро, гидрокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметокси, галогеном, -N(R₅)(R₆), арилом, арилокси, арилтио, арил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₂-C₄-алкенилом, арил-C₂-C₄-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₁-C₄-алкокси, арилокси-C₁-C₄-алкилом, диметиламино-C₂-C₄-алкокси;

где любой арильный или гетероарильный остаток в качестве заместителей в ариле или гетероариле, один или в составе другой группы, в R₁ или R₂ в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях независимо друг от друга C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидрокси или диметиламино; и

R₅ и R₆ независимо друг от друга являются водородом, метилом или этилом или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин или пиперидин;

где «арил» в качестве самостоятельного заместителя или в составе другого заместителя обозначает

моноциклические или бициклические ароматические кольца, имеющие от 6 до 10 атомов углерода в кольце, а «гетероарил» в качестве самостоятельного заместителя или в составе другого заместителя обозначает моно- или бициклическую ароматическую систему колец, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, имеющую от 5 до 10 атомов в моно- или бициклическом кольце, в которой один или более атомов кольца отличны от углерода, и могут быть азотом, серой, кислородом и селеном;

и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, геометрические изомеры, таутомеры, оптические изомеры, N-оксиды и пролекарства.

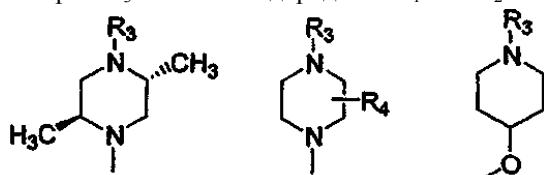
2. Соединение по п.1, в котором X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина.

3. Соединение по п.1, в котором X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина.

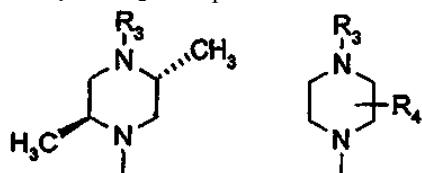
4. Соединение по п.1, в котором формула (I) является производным 4-трифторметилпиридина.

5. Соединение по п.1, в котором Y и Z оба являются азотом и X является CH, образуя производное пиримидина.

6. Соединение по п.1, в котором R₃ является водородом и R₁ или R₂ выбирают из

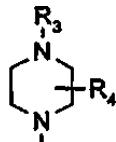


7. Соединение по п.1, в котором R₁ или R₂ выбирают из



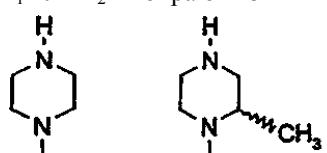
и где R₃ является водородом и R₄ выбирают из водорода, метила или этила.

8. Соединение по п.1, в котором R₁ или R₂ является

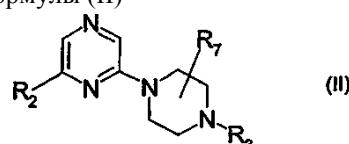


и где R₃ является водородом и R₄ выбирают из водорода, метила или этила.

9. Соединение по п.1, в котором R₁ или R₂ выбирают из



10. Соединение по п.1 общей формулы (II)



в которой

R₂ и R₃ такие, как определено выше;

R₇ является водородом или C₁-C₄-алкилом;

и любой арильный или гетероарильный остаток, один или в составе другой группы, в R₂ может быть замещен в одном или более положениях, предпочтительно одном или двух, независимо друг от друга C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, C₂-C₄-ацилом, C₁-C₄-алкилсульфонилом, циано, нитро, гидрокси, C₂-C₆-алкенилом, C₂-C₆-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметокси, галогеном, -N(R₅)(R₆), арилом, арилокси, арилтио, арил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₂-C₄-алкенилом, арил-C₂-C₄-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-C₁-C₄-алкилом, арил-C₁-C₄-алкокси, арилокси-C₁-C₄-алкилом, диметиламино-C₂-C₄-алкокси;

и любой арильный или гетероарильный остаток заместителя арила или гетероарила, один или в составе другой группы, в R₂ в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях, предпoch-

тительно одном, независимо друг от друга C₁-C₄-алкилом, C₁-C₄-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидрокси или диметиламино;

R₅ и R₆ такие, как определены выше.

11. Соединение по п.10, в котором R₃ является водородом.

12. Соединение по п.10, в котором R₇ выбирают из водорода, метила или этила.

13. Соединение по п.10, в котором R₇ является метилом и где указанный метил присоединен в положении С2 пиперазинового кольца.

14. Соединение по п.10, в котором R₇ является водородом.

15. Соединение по п.1, выбранное из

2-(бензилокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(3-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(3,5-дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(1-нафтилметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(1-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[1-(3-фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[1-(2-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(3,4-дигидро-2Н-хромен-4-илокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(2-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(2-феноксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(3-хлорфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(2-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(3-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(4-метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(2,5-диметоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(2-фенилэтил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(5-фтор-2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(3-цианобензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(2-хлорбензил)сульфанил]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(4-диметиламинофенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(1Н-индол-3-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(1Н-индол-1-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 4-(бензилокси)-2-(1-пиперазинил)пиримидин,
 4-[(2-метоксибензил)окси]-2-(1-пиперазинил)пиримидин,
 2-{[3-(бензилокси)бензил]окси}-4-(1-пиперазинил)пиримидин,
 2-бензил-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(3,5-диметоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин,
 1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-2-этилпиперазин,
 1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-транс-2,5-диметилпиперазин,
 2-[2-(2-фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(4-феноксибутокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(5-феноксипентил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(2,5-диметоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-{[2-(2-фенилэтил)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 (2R)-1-[6-(бензилокси)-2-пиразинил]-2-метилпиперазин,
 2-[2-(2,6-дифторфенокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(2-нафтилокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(1-метил-2-фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-{[2-(феноксиметил)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(5-фтор-2-метоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(2,5-дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[(2-фторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(бензо[b]тиофен-3-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[1-(2,6-дифторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(2-нафталин-2-илэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[3-(нафталин-2-илокси)пропокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[2-(7-метоксинафталин-2-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-[5-(4-хлорфенил)-2-метилфуран-3-илметокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин,
 2-(1Н-индол-4-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин

и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-15 в качестве активного ингредиента вместе с фармакологически и фармацевтически приемлемым носителем.

17. Способ профилактики или лечения связанных с серотонином заболеваний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-15.

18. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является заболевание, связанное с 5-HT_{2c} рецептором.

19. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является расстройство питания.

20. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является ожирение.

21. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является расстройство памяти.

22. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является расстройство настроения.

23. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является тревога.

24. Способ по п.17, в котором указанное заболевание выбирают из половых расстройств, эпилепсии и расстройств мочеиспускания.

25. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является боль.

26. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является злоупотребление препаратами.

27. Способ по п.17, в котором указанным заболеванием является шизофрения.

28. Применение соединения по любому из пп.1-15 в производстве лекарственного средства для профилактики или лечения связанных с серотонином заболеваний.

29. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является заболевание, связанное с 5-HT_{2c} рецептором.

30. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является расстройство питания.

31. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является ожирение.

32. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является расстройство памяти.

33. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является расстройство настроения.

34. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является тревога.

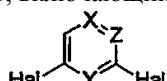
35. Применение по п.28, в котором указанное заболевание выбирают из половых расстройств, эпилепсии и расстройств мочеиспускания.

36. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является боль.

37. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является злоупотребление препаратами.

38. Применение по п.28, в котором указанным заболеванием является шизофрения.

39. Способ получения соединения по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы



в которой

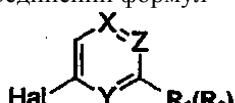
(i) X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина, или

(ii) X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина, или

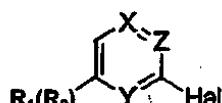
(iii) X является C-CF₃, Z является CH и Y является азотом, образуя производное 4-трифторметилпиридина, или

(iv) Y и Z оба являются азотом и X является CH, образуя производное пиrimidina, и где каждый Hal независимо является галогеном;

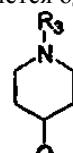
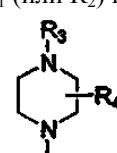
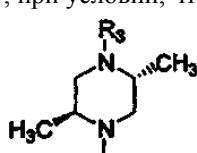
с подходящим амином, спиртом или тиолом или их соответствующим анионом в растворителе с получением соединений формул



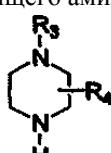
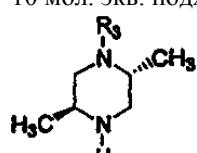
или



где R₁ (или R₂) определен в п.1, при условии, что R₁ (или R₂) не является одной из следующих групп:



с последующим взаимодействием с 1-10 мол. экв. подходящего амина, выбранного из

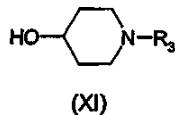


где R₃ и R₄ определены в п.1, в растворителе, необязательно в присутствии основания, с дальнейшим удалением защитной группы азота R₃, если это необходимо.

40. Способ получения соединения по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы

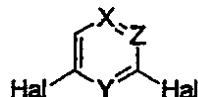


где R₁ (или R₂) определен выше, с 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина формулы (XI)



где R₃ такой, как определен выше, в растворителе в присутствии основания.

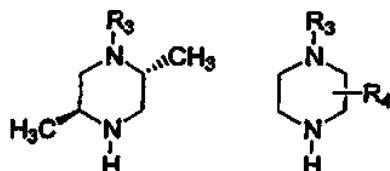
41. Способ получения соединения по п.1, включающий взаимодействие соединения формулы



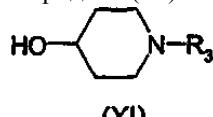
в которой

- (i) X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина, или
- (ii) X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина, или
- (iii) X является C-CF₃, Z является CH и Y является азотом, образуя производное 4-трифторметил-пиридина, или
- (iv) Y и Z оба являются азотом и X является CH, образуя производное пиrimидина, и где каждый Hal независимо является галогеном;

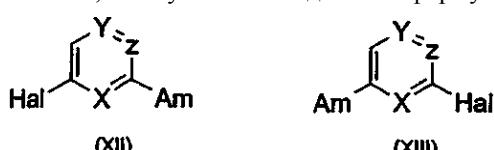
с подходящим амином, выбранным из



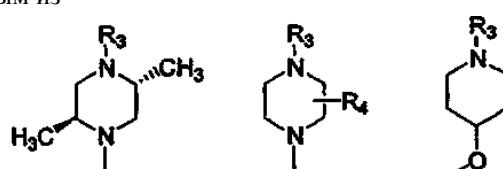
или 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина (XI)



где R₃ и R₄ такие, как определены выше, с получением соединения формулы (XII) или (XIII)



где Hal такой, как определен выше, и X, Y, Z имеют те же значения, что и в формуле (I), и Am является аминовым остатком, выбранным из



где R₃ и R₄ такие, как определены выше, в условиях реакции, которые описаны в пп.39 и 40, с последующим взаимодействием с подходящим спиртом, амином (отличным от тех, которые определены как Am выше), или тиолом, или их соответствующими анионами, с получением соединения формулы (I) и дальнейшим удалением защитной группы азота R₃, если это необходимо.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6