

### 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, допаминергические 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<sub>2c</sub> рецептора в регулирование поглощения пищи (Obes. Res. 1995, 3, Suppl. 4, 449S-462S). Подтип 5-HT<sub>2c</sub> рецептора транскрибируется и экспрессируется в структурах гипоталамуса, связанных с регулированием аппетита. Было продемонстрировано, что агонист 5-HT<sub>2c</sub> рецептора м-хлорфенилпиперазин (мХФП), который имеет некоторое предпочтение по отношению к 5-HT<sub>2c</sub> рецептору, снижает поглощение пищи у мышей, которые экспрессируют нормальный 5-HT<sub>2c</sub> рецептор, в то время как это соединение теряет активность у мышей, экспрессирующих мутированную неактивную форму 5-HT<sub>2c</sub> рецептора (Nature 1995, 374, 542-546). В недавно описанных клинических экспериментах незначительное, но постоянное снижение массы тела получили через 2 недели лечения мХФП пациенты с ожирением (Psychopharmacology 1997, 133, 309-312). Недавно несколько производных пирроло[3,2,1-ij] хинолина были идентифицированы как агонисты 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, селективные в отношении 5-HT<sub>2A</sub> 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 дексфенфлюрамин 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<sub>2c</sub> 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<sub>2c</sub> рецептора вовлечен в расстройства мочеиспускания, такие как недержание мочи (IDrugs 1999, 2, 109-120).

Соединения, которые оказывают селективное действие на 5-HT<sub>2c</sub> 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<sub>2c</sub> 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 пиперазинилалкилпиримидины в качестве гипогликемических агентов.

В WO 87/04928 описаны 2-(1-пиперазинил)пиримидины 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)пиримидин.

В EP-A-657426 описаны трициклические производные пиррола, обладающие действием на 5-HT<sub>2c</sub> рецептор и которые, между прочим, могут применяться для лечения расстройств питания.

В EP-A-655440 описаны 1-аминоэтилиндолы, обладающие действием на 5-HT<sub>2c</sub> рецептор и которые могут применяться для лечения расстройств питания.

В EP-A-572863 описаны пиразиноиндолы, обладающие действием на 5-HT<sub>2c</sub> 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-гетероциклпиперазин-1-ила), включая 2-фенокси-4-пиперазин-1-илпиримидин.

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

2-(5-нитро-2-фурил)-4-(4-метил-1-пиперазинил)пиримидин и 2-(5-нитро-2-фурил)-4-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]пиримидин.

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-пиридирил)пиперазин, 1-(6-этокси-2-пиридирил)пиперазин, 1-(6-изопропокси-2-пиридирил)пиперазин, 1-(6-изобутокси-2-пиридирил)пиперазин, 1-(6-циклопропилметокси-2-пиридирил)пиперазин, 1-(6-циклогексилметокси-2-пиридирил)пиперазин и 1-(6-циклогексилокси-2-пиридирил)пиперазин.

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-пиридирил)пиперазин, 1-(6-циклогексилметил-2-пиридирил)пиперазин и 1-[6-(2-фенилэтил)-2-пиридирил]пиперазин.

В JP 07300474 описаны лекарственные средства для лечения заболеваний, связанных с серотонергическим нервом, включая 1-(6-фенокси-2-пиридирил)пиперазин и 1-[6-(замещенные)фенокси-2-пиридирил]пиперазины, 1-(6-бензилокси-2-пиридирил)пиперазин, 1-(6-циклобутилокси-2-пиридирил)пиперазин и 1-(6-циклопентилокси-2-пиридирил)пиперазин.

В EP 580465 описаны гетероциклические пиперазины в качестве агонистов 5-HT<sub>3</sub>, включая 6-хлор-2-(3-метилпиперазинил)пиридин и 6-хлор-2-(4-метилпиперазинил)пиридин.

В WO 00/12475 описаны производные индолина в качестве лигандов 5-HT<sub>2b</sub> рецептора и/или 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, особенно для лечения ожирения.

В WO 00/12510 описаны пирролоиндолы, пиридоиндолы и азепиноиндолы в качестве агонистов 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, особенно для лечения ожирения.

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

В WO 00/12502 описаны пирролохинолины в качестве агонистов 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, особенно для применения в качестве агентов против ожирения.

В WO 00/35922 описаны 2,3,4,4а-тетрагидро-1Н-пиазино[1,2-а]хиноксалин-5(6Н)оны в качестве агонистов 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, которые могут применяться для лечения ожирения.

В WO 00/44737 описаны аминокалкилбензофураны в качестве агонистов 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, которые могут применяться для лечения ожирения.

Другие соединения, описанные как агонисты 5-HT<sub>2c</sub> рецептора, включают, например, индазолилпропиламины, такие как описаны в WO 00/12481; индазолы, такие как описаны в WO 00/17170; пиперазинилпиперазины, такие как описаны в WO 00/76984; конденсированные с гетероциклом  $\gamma$ -карболины, такие как описаны в WO 00/77001, WO 00/77002 и WO 00/77010; бензофурилпиперазины, такие как описаны в WO 01/09111 и WO 01/09123; бензофураны, такие как описаны в WO 01/09122; бензотиофены, такие как описаны в WO 01/09126; аминокалкилиндозолы, такие как описаны в WO 98/30548; индолы, такие как описаны в WO 01/12603; индолины, такие как описаны в WO 01/12602; пиазино(аза)индолы, такие как описаны в WO 00/44753 и трициклические пирролы или пиазолы, такие как описаны в WO 98/56768.

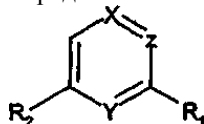
В WO 96/11920 описаны ЦНС-активные производные пиридирилмочевины.

В WO 95/01976 описаны производные индолина, действующие в качестве антагонистов 5-HT<sub>2c</sub> и имеющие потенциальное применение в лечении расстройств ЦНС.

В WO 99/58490 описаны арил-гидронафталин-алканамины, которые могут влиять на частичную или полную блокаду серотонергических 5-HT<sub>2c</sub> рецепторов в организме.

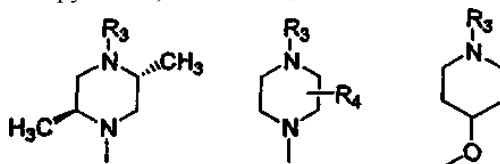
#### Краткое описание изобретения

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 пиазина, или
- (ii) X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина, или
- (iii) X является C-CF<sub>3</sub>, 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 пиримидина, и где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, каждый независимо, выбирают из группы A, включающей



или из группы B, включающей арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси,

арилокси-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, гетероарилокси-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, 1-инданилокси, 2-инданилокси, арилокси, гетероарилокси, арилтио, гетероарилтио, С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкилтио, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкилтио, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-алкинилокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-алкенилокси, фтор-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкилокси, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, галоген, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилтио, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилтио, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкиламино, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкиламино, гетероарил и арил;

при условии, что

(i) R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> различаются и одновременно оба не выбраны из группы А или группы В;

(ii) если формула (I) является производным пиразина, R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> отличны от фенилтио, фенилметилтио, фенила или фенила, замещенного галогеном;

(iii) R<sub>1</sub> в формуле (I) является галогеном, особенно хлором, только если (I) является производным пиразина и если R<sub>2</sub> 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 R<sub>1</sub> является 4-пиперидинилокси, R<sub>2</sub> отличен от 3-пиридинилметокси, 4-хинолинилметокси, 2,4-диметоксибензилокси и 3-(4-пиридинил)пропокси;

(v) если оба X и Z являются СН и Y является N в формуле (I) с образованием производного пиридина, и R<sub>1</sub> является 1-пиперазинилом или 4-метилпиперазин-1-илом, тогда R<sub>2</sub> отличен от 2-фенилэтила, бензилокси, бензиламино, фенилтио, фенокси, замещенного фенокси, С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкилокси и С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкилметокси;

(vi) если X является СН и Z и Y оба являются азотом в формуле (I) с образованием производного пиридина, и R<sub>2</sub> является 1-пиперазинилом, тогда R<sub>1</sub> отличен от фенокси, фенила, или фенила, замещенного бромом, и С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси; и если R<sub>2</sub> является 4-метилпиперазин-1-илом или 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илом, тогда R<sub>1</sub> отличен от 5-нитро-2-фурила;

(vii) если X является СН и Z и Y оба являются азотом в формуле (I) с образованием производного пиримидина, и R<sub>1</sub> является 1-пиперазинилом, тогда R<sub>2</sub> отличен от С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси;

и где R<sub>3</sub> является Н или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-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;

R<sub>3</sub> предпочтительно является водородом;

R<sub>4</sub> является водородом или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-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 R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> может быть независимо замещен в одном или более положениях, предпочтительно одним или двух, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилтио, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-ацилом, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилсульфонилом, циано, нитро, гидроксид, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенилом, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметокси, галогеном, -N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>), арилом, арилокси, арилтио, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, арил-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкенилом, арил-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, арилокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, диметиламино-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси;

и где любой арильный или гетероарильный остаток в качестве заместителей на ариле или гетероариле, один или в составе другой группы, в R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях, предпочтительно одним, независимо друг от друга, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидроксид или диметиламино; и

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> 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 R<sub>3</sub> является группой, защищающей азот, R<sub>3</sub> является трет-бутоксикарбонилем (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 включает 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<sub>2c</sub> 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<sub>2c</sub> рецептором, особенно расстройства питания, особенно ожирения; расстройства памяти, шизофрении, расстройства настроения, тревоги, боли, злоупотребления лекарственными средствами, половых расстройств, эпилепсии и расстройств мочеиспускания.

Наконец, аспектом данного изобретения является способ модулирования функции 5-HT<sub>2c</sub> рецептора.

### Подробное описание изобретения

Согласно данному изобретению разработан класс новых соединений, которые связываются с 5-HT<sub>2c</sub> 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 (моноклинические 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, оксадиазол, пиридин, пиразин, пиримидин, 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-бензоксадиазол, 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-2Н-1,4-бензоксазин, 1,5-нафтиридин, 1,8-нафтиридин, 3,4-дигидро-2Н-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-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-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-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, в котором алкильная часть группы может быть прямой или разветвленной, является бензилокси, 2-нафтилметокси, 2-фенилэтоксид, 3-фенил-1-пропокси, 1-фенилэтоксид, 1-фенил-2-пропокси, 2-фенил-1-пропокси и подобные.

Примером арилокси-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, в котором алкильная часть группы может быть прямой или разветвленной, является 2-феноксидэтоксид, 2-(1-нафтилокси)этоксид, 3-(2-нафтилокси)-1-пропокси, 3-феноксид-1-пропокси, 4-феноксид-1-бутоксид, 5-феноксид-1-пентоксид, 1-феноксид-2-пропокси и подобные.

Примером С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, в котором алкильная часть группы может быть прямой или разветвленной, является циклопропилметоксид, циклопентилметоксид, 2-циклогексилэтоксид, 1-циклогексилэтоксид, 1-циклопропилэтоксид, 1-циклобутилэтоксид и подобные.

Примером гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкиламино является 2-(2-пиридинил)этиламино, 3-пиридинилметиламино, 2-(2-тиенил)этиламино, 2-(1Н-индол-3-ил)этиламино и подобные.

Примеры гетероарилокси-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси включают 2-(8-хинолинилокси)этоксид, 2-(3-пиридинилокси)этоксид, 3-(8-хинолинилокси)пропокси и подобные.

Примеры С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-алкинилокси включают пропаргилокси, 1-гексинилокси, 2-гексинилокси, 3-бутинилокси, 3-пентинилокси и подобные.

С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси может быть прямой или разветвленной. Примеры алкоксигрупп 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-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, гетероарилокси и арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, 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, 8<sup>th</sup> 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.

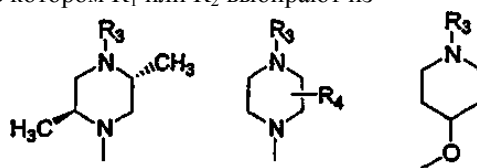
«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает желаемым фармакологическим действием. Такие соли включают кислотно-аддитивные соли, полученные с органическими и неорганическими кислотами, такими как хлороводород, бромоводород, йодоводород, 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 пиазина;

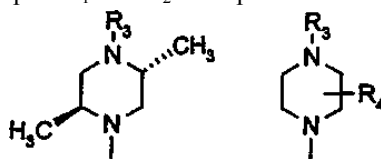
соединение формулы (I), в котором Y и Z оба являются азотом и X является CH, образующее производное пиримидина;

соединение формулы (I), в котором R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> выбирают из



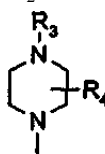
и где R<sub>3</sub> является водородом;

соединение формулы (I), в котором R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> выбирают из



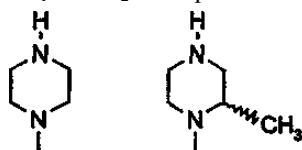
и где R<sub>3</sub> является водородом и R<sub>4</sub> выбирают из водорода, или метила, или этила;

соединение формулы (I), в котором R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> является

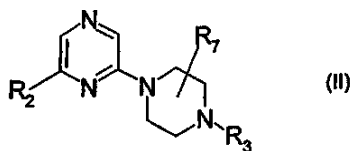


и где R<sub>3</sub> является водородом и R<sub>4</sub> выбирают из водорода, или метила, или этила; и

соединение формулы (I), в котором R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> 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 пиазина формулы (II)



в которой

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> такие, как определено выше, где любой арильный или гетероарильный остаток, один или в составе другой группы, в R<sub>2</sub> в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях, предпочтительно одним или двух, независимо друг от друга, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-ацилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонилем, циано, нитро, гидроксиль, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметоксиль, галогеном, -N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>), арилом, арилокси, арилтио, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, арил-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенилом, арил-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, арилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, диметиламино-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; где любой арильный или гетероарильный остаток заместителя арила или гетероарила, один или в составе другой группы, в R<sub>2</sub> в свою очередь может быть замещен в одном или более положе-

ниях, предпочтительно одним или двух, независимо друг от друга, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидроксидом или диметиламином;

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> такие, как определены выше; и

R<sub>7</sub> является водородом или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом.

Другим аспектом изобретения является соединение любой из представленных выше формул, в котором R<sub>3</sub> является водородом; или в котором R<sub>7</sub> является водородом, метилом или этилом; или в котором R<sub>7</sub> является метилом и присоединен в положении C2 пиперазинового кольца; или в котором R<sub>7</sub> является водородом.

В формуле (II) R<sub>3</sub> предпочтительно является водородом и R<sub>7</sub> предпочтительно является водородом или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом. Если R<sub>7</sub> является C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, он наиболее предпочтительно замещен в положении 2 пиперазинового кольца. R<sub>7</sub> наиболее предпочтительно является водородом или метилом.

Предпочтительные соединения общей формулы (I) включают:

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

(51) 2-[2-(7-метоксинафталин-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)пиримидин,  
 (26) 4-[(2-метоксибензил)окси]-2-(1-пиперазинил)пиримидин,  
 (27) 2-[[3-(бензилокси)бензил]окси]-4-(1-пиперазинил)пиримидин,  
 (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,

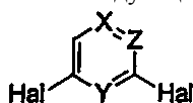
и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Как отмечено выше, соединения в соответствии с данным изобретением применяют для лечения (включая профилактику) связанных с серотонином расстройств, особенно связанных с 5-НТ<sub>2c</sub> 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 (САР); 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:



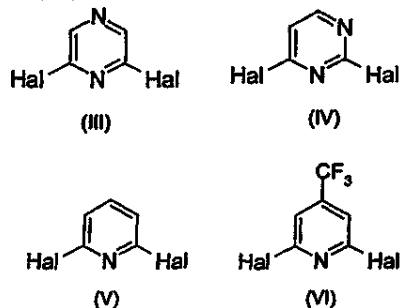
где (i) X и Y оба являются азотом и Z является СН, образуя производное пиразина, или (ii) X и Z оба являются СН и Y является азотом, образуя производное пиридина, или (iii) X является C-CF<sub>3</sub>, Z является СН и Y является азотом, образуя производное 4-трифтометилпиридина, или (iv) Y и Z оба являются азотом и X является СН, образуя производное пиримидина, 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.

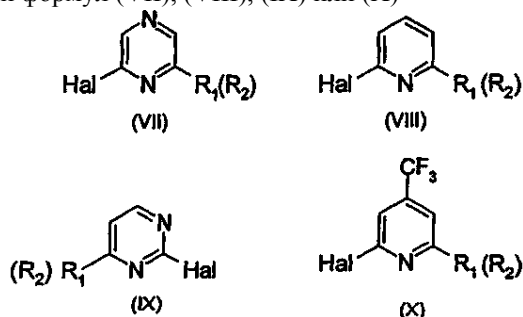
Соединения общей формулы (I) могут быть получены обычными методами или по аналогии с ними, особенно согласно следующим методам или по аналогии с ними.

#### Метод А.

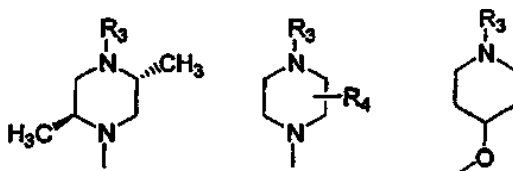
Соединения формулы (I), в которых  $R_1$  (или  $R_2$ ) присоединены к пиразиновому, пиридиновому или пиримидиновому кольцу в формуле (I) через O, S и N атом в  $R_1$  (или  $R_2$ ), получают взаимодействием соединения формулы (III), (IV), (V) или (VI)



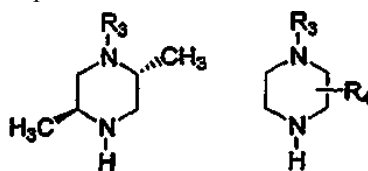
где Hal является галогеном, с подходящим амином, спиртом или тиолом или их соответствующим анионом, с получением соединений формул (VII), (VIII), (IX) или (X)



где  $R_1$  (или  $R_2$ ) такой, как определен выше, и при условии, что  $R_1$  (или  $R_2$ ) 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-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен,  $K_2CO_3$ , NaOH, NaNH, 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

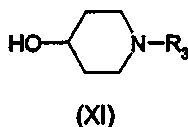


и где  $R_3$  и  $R_4$  такие, как определены выше, в растворителе, таком как ацетонитрил, диоксан, тетрагидрофуран, н-бутанол, ДМФ или смеси растворителей, такой как ДМФ/диоксан, необязательно в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $CS_2CO_3$ , NaOH, триэтиламин, пиридин или подобные, при температуре 0-200°C в течение 1-24 ч с получением соединения формулы (I). Если  $R_3$  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 В.

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





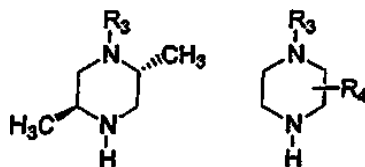
где R<sub>3</sub> такой, как определен выше.

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

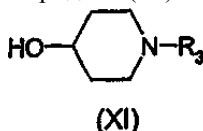
Атом азота в (XI) может быть защищен подходящей защитной группой, предпочтительно трет-бутоксикарбонилем, тритилом или бензилем. Снятие защиты с N затем проводят обычными методами, такими как описаны в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 или последующих изданиях.

Метод С.

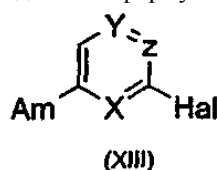
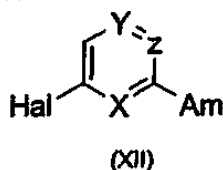
Соединения формулы (I) получают взаимодействием соединений формул (III), (IV), (V) или (VI) с подходящим амином, выбранным из



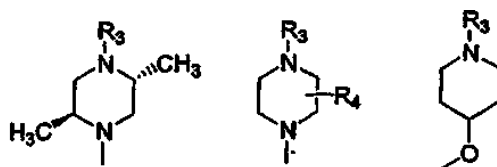
или 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина (XI)



и где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> такие, как определены выше с получением соединения формулы (XII) или (XIII)



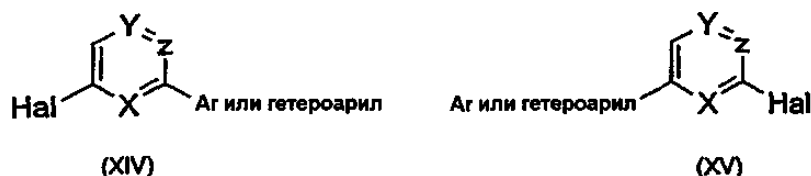
где Hal такой, как определен выше, и X, Y, Z имеют те же значения, что и в формуле (I), и Am является аминным остатком, выбранным из



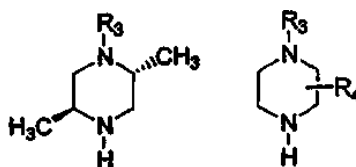
где R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> такие, как определены выше. Условия реакции могут быть те, которые описаны в методах А и В выше. Соединение формулы (XII) или (XIII) подвергают взаимодействию с подходящим спиртом, амином (отличным от тех, которые определены как Am выше) или тиолом или их соответствующими анионами, с получением соединения формулы (I). Условия реакции могут быть те, которые описаны в методе А выше. Если R<sub>3</sub> 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.

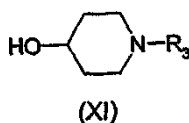
Согласно другому общему способу (реакция Сузуки; см. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483), соединения формулы (I), в которых R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> является арилом или гетероарилом, могут быть получены взаимодействием соединения формулы (III), (IV), (V) или (VI) с производным бороновой кислоты типа гетероарил-B(OH)<sub>2</sub> или арил-B(OH)<sub>2</sub>, где гетероарил и арил такие, как определены выше, в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd, где Ph является фенилом, в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир (например, 1,2-диметоксиэтан 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.

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, арабийская камедь, лактоза, микрорекристаллическая 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 доза дается 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 Bruker 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 NaH (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 NaH (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 флэш-хроматографии. Элюирование MeOH/дихлорметаном (1:9) дает 0,41 г (64%) указанного в заголовке соединения.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{19}H_{20}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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 NaH (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 соединения в виде масла (0,55 г), которое применяют непосредственно на следующей стадии.

МС  $m/z$  254 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

##### 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{19}N_4O_4F$  ( $M$ )<sup>+</sup> 302,1543, найдено 302,1528. Анал. ( $C_{16}H_{19}N_4OF \cdot 0,5 H_2O$ ) 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 NaH (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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{12}H_9ClN_2O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{18}N_4O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup> 314,1379, найдено 314,1308. Анал. ( $C_{16}H_{18}N_4O_3 \cdot CH_3COOH \cdot 1,6 H_2O$ ) С, Н, 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 NaH (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.

МС  $m/z$  250 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{20}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 300,1586, найдено 300,1589. Анал. ( $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot CH_3COOH$ ) С, Н, N.

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

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

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 NaH (55% в минеральном масле, 96 мг, 2,2 ммоль). Выход неочищенного продукта 0,49 г (98%), и его применяют непосредственно на следующей стадии.

МС  $m/z$  250 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{20}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 300,1586, найдено 300,1586. Анал. ( $C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot 2 HCl$ ) С, Н, 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 NaH (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/гексана: т.пл. 70-71°C. МС  $m/z$  257 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Анал. ( $C_{11}H_7ClF_2N_2O$ ) С, Н, 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{15}H_{16}F_2N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 306,1292, найдено 306,1292. Анал. ( $C_{15}H_{16}F_2N_4O \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$ ) С, Н, N.

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

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиазина (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.

МС  $m/z$  297 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Анал. (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O) C, H, N.

Стадия 2. 2-([1,1'-Бифенил]-4-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиазин, 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,35 г (44%); т.пл. 102-104°C.

МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O ( $M$ )<sup>+</sup> 346,1794, найдено 346,1777. Анал. (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O·CH<sub>3</sub>COOH·0,55H<sub>2</sub>O) C, H, N.

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

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиазина (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.

МС  $m/z$  269 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-[2-(3-Хлорфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиазин, 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,75 г (65%); т.пл. 118-119°C.

МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O ( $M$ )<sup>+</sup> 318,1247, найдено 318,1249. Анал. (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O·CH<sub>3</sub>COOH) C, H, N.

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

Стадия 1. 2-Хлор-6-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталенилокси)пиазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиазина (444 мг, 3,00 ммоль) и 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтола (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.

МС  $m/z$  261 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2. 6-(1-Пиперазинил)-2-пиазинил 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталениловый 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,59 г (55%) т.пл. 160-162°C.

МС  $m/z$  310 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O ( $M$ )<sup>+</sup> 310,1794, найдено 310,1799. Анал. (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O·CH<sub>3</sub>COOH) C, H, N.

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

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиазина (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. МС  $m/z$  289 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Анал. (C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O) C, H, N.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-{[4-(трифторметил)бензил]окси}пиазин, 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,36 г (48%); т.пл. 84-85°C.

МС  $m/z$  338 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O ( $M$ )<sup>+</sup> 338,1054, найдено 338,1063.

Анал. (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O·CH<sub>3</sub>COOH) C, H, N.

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

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиазина (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.

МС  $m/z$  221 ( $M$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-(3-пиридинилметокси)пиазин, 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,73 г

(44%); т.пл. 98-99°C.

МС  $m/z$  271 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{14}H_{17}N_5O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 271,1433, найдено 271,1425. Анал. ( $C_{14}H_{17}N_5O \cdot CH_3COOH$ ) С, Н, N.

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

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 4, стадия 1 из 2,6-дихлорпиазина (444 мг, 3,00 ммоль) и 2-(3-пиридил)этанола (405 мг, 3,30 ммоль) и NaN (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.

МС  $m/z$  235 ( $M$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-[2-(3-пиридинил)этокси]пиазин, 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  $K_2CO_3$  (1,00 г, 7,2 ммоль). Выход 0,40 г (44%); т.пл. 90-91°C.

МС  $m/z$  285 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{15}H_{19}N_5O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 285,1590, найдено 285,1598. Анал. ( $C_{15}H_{19}N_5O \cdot CH_3COOH$ ) С, Н, N.

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

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

Смесь трет-бутил 1-пиперазинкарбоксилата (5,07 г, 27,2 ммоль), 2,6-дихлорпиазина (3,38 г, 22,7 ммоль) и  $K_2CO_3$  (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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{13}H_{19}ClN_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 298,1197, найдено 298,1211. Анал. ( $C_{13}H_{19}ClN_4O_2$ ) С, Н, N.

Стадия 2. 6-Хлор-2-(1-пиперазинил)пиазин (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 5М водный NaOH и смесь экстрагируют дихлорметаном (12 × 200 мл). Объединенные органические слои сушат ( $K_2CO_3$ ), 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)пиазин.

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  $CHCl_3/MeOH$  (95:5 далее 90:10) дает 1,35 г (74%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{13}H_{16}N_4O_2(M)^+$  260,1273, найдено 260,1276. Анал. ( $C_{13}H_{16}N_4O_2$ ) С, Н, N.

Пример 14. 2-(2-Фенилэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиазин, 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  $CHCl_3/MeOH$  (97:3 далее 90:10) дает 0,68 г густого бежевого масла. Это вещество повторно растворяют в этилацетате и добавляют  $K_2CO_3$ . Фильтрация и концентрирование в вакууме дает 0,67 г (74%) свободного основания указанного в заголовке соединения в виде масла.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{20}N_4O(M)^+$  284,1637, найдено 284,1630.

Свободное основание превращают в малеат, который перекристаллизовывают из MeOH/диэтилового эфира: т.пл. 166-168°C. Анал. ( $C_{16}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$ ) С, Н, N.

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

Стадия 1. 2-Хлор-6-(2-фурил)пиазин.

1,2-Диметоксиэтан (130 мл) добавляют к смеси тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,93 г, 0,80 ммоль) и 2,6-дихлорпиазина (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  $Na_2CO_3$  (30 мл, 2 М). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч [контролируют ТСХ на  $SiO_2$ ; н-гексан/этилацетат (90:10)]. Слои разделяют и светло-коричневатый водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 × 200 мл). Объединенные органические слои сушат ( $K_2CO_3$ ), 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_8H_5ClN_2O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 180,0090, найдено 180,0092. Анал. ( $C_8H_5ClN_2O$ ) С, Н, N.  
Стадия 2. 2-(2-Фурил)-6-(1-пиперазинил)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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{12}H_{14}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 230,1168, найдено 230,1170. Анал. ( $C_{12}H_{14}N_4O$ ) С, Н, N.

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

Стадия 1. 2-Хлор-6-(3-тиенил)пиразин.

1,2-Диметоксиэтан (120 мл) добавляют к смеси тетраakis(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 М). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч [контролируют ТСХ 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_8H_5ClN_2S$  ( $M$ )<sup>+</sup> 195,9862, найдено 195,9868. Анал. ( $C_8H_5ClN_2S$ ) С, Н, 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{12}H_{14}N_4S$  ( $M$ )<sup>+</sup> 246,0939, найдено 246,0943. Анал. ( $C_{12}H_{14}N_4S$ ) С, Н, 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{11}H_{10}ClN_3$  ( $M$ )<sup>+</sup> 219,0563, найдено 219,0568. Анал. ( $C_{11}H_{10}ClN_3$ ) С, Н, 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 перекристаллизуют 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{15}H_{19}N_5$  ( $M$ )<sup>+</sup> 269,1640, найдено 269,1641. Анал. ( $C_{15}H_{19}N_5$ ) С, Н, 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{10}H_8ClNOS(M)^+$  225,0015, найдено 225,0022. Анал. ( $C_{10}H_8ClNOS$ ) С, Н, 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°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.

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

Пример 19. 2-(2-Феноксизтокси)-6-(1-пиперазинил)пиперазин.

Стадия 1. 2-Хлор-6-(2-феноксизтокси)пиперазин.

K-t-BuO (1,61 г, 14,3 ммоль) порциями добавляют к перемешиваемой смеси 2,6-дихлорпиперазина (2,03 г, 13,6 ммоль) 2-феноксизтанола (2,54 г, 18,4 ммоль) в диоксане (8 мл) при 0°C (ледяная баня). Через 5 мин перемешивания ледяную 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.

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

Стадия 2. 2-(2-Феноксизтокси)-6-(1-пиперазинил)пиперазин.

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°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.

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

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

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

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

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°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.

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

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

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

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°C (ледяная баня). Через 10 мин перемешивания добавляют 2,6-дихлорпиперазин (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)<sup>+</sup> 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°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)<sup>+</sup> 284,1637, найдено 284,1650. Анал. ( $C_{16}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$ ) C, H, 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°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. ( $C_6H_6FCIN_2O$ ) C, H, 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°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/MeOH (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 MeOH/диэтилового эфира дает 0,58 г указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

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

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

Стадия 1. 2-Хлор-6-(циклопентилметокси)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°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)<sup>+</sup> 212,0716, найдено 212,0723. Анал. ( $C_{10}H_{13}ClN_2O$ ) C, H, 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°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)<sup>+</sup> 262,1794, найдено 262,1800. Анал. ( $C_{14}H_{22}N_4O$ ) C, H, 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°C в течение 8 ч с последующим проведением в течение 10 ч при комнатной температуре. Выход: 0,75 г (18%).

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

Стадия 2. 2-Бензил-6-(1-пиперазинил)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.

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

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

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

Стадия 2. 2-(3,4-Дигидро-2Н-хромен-4-илокси)-6-(1-пиперазинил)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.

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

Пример 27. 2-[2-(4-Диметиламинофенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)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. ( $C_{14}H_{16}ClN_3O$ ) С, Н, N.

Стадия 2. 2-[2-(4-Диметиламинофенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)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.

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

Пример 28. 2-[2-(1Н-Индол-1-ил)этокси]-6-(1-пиперазинил)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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{10}H_{11}NO$  ( $M$ )<sup>+</sup> 161,0841, найдено 161,0849. Анал. ( $C_{10}H_{11}NO \cdot 0,1 H_2O$ ) С, Н, 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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{14}H_{12}ClN_3O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 273,0669, найдено 273,0671. Анал. ( $C_{14}H_{12}ClN_3O$ ) С, Н, N.

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

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{21}N_5O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 323,1746, найдено 323,1757. Анал. ( $C_{18}H_{21}N_5O \cdot C_4H_4O_4$ ) С, Н, N.

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

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{21}N_5O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 323,1746, найдено 323,1763. Анал. ( $C_{18}H_{21}N_5O$ ) С, Н, N.

Пример 30. 4-[(4-Фторбензил)окси]-2-(1-пиперазинил)пиримидин, дигидрохлорид.

K-t-BuO (0,224 г, 2,00 ммоль) добавляют к раствору 4-фторбензилового спирта (0,252 г, 2,00 ммоль) в трет-бутаноле (5,4 мл). Через 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавляют 2,4-дихлорпиримидин (0,298 г, 2,00 ммоль) в трет-бутаноле (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.

МС  $m/z$  288 ( $M$ )<sup>+</sup> и 5 фрагментов подтверждают заявленную структуру. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{15}H_{17}FN_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 288,1386, найдено 288,1378.

Пример 31. 4-[(2-Метоксибензил)окси]-2-(1-пиперазинил)пиримидин, 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.

МС  $m/z$  300 ( $M$ )<sup>+</sup> и 3 фрагмента подтверждают заявленную структуру. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{20}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 300,1586, найдено 300,1586.

Пример 32. 4-(Бензилокси)-2-(1-пиперазинил)пиримидин, 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.

МС  $m/z$  270 ( $M$ )<sup>+</sup> и 6 фрагментов подтверждают заявленную структуру. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{15}H_{18}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 270,1481, найдено 270,1488.

Пример 33. 4-(1-Пиперазинил)-2-[[3-(трифторметокси)бензил]окси} пиримидин, трифторацетат.

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

1-трет-Бутоксикарбонилпиперазин (3,72 г, 0,02 моль) добавляют к перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиримидина (2,98 г, 0,02 моль) и диизопропилэтиламина (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 флэш-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.

МС (ES+)  $m/z$  299 и 301 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-Хлор-4-(1-пиперазинил)пиримидин (ранее описан в WO 9535293).

2-Хлор-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]пиримидин (2,00 г, 6,7 ммоль, полученный на стадии 1 выше) растворяют в 25% об./об. растворе трифторуксусной 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.

МС (ES+)  $m/z$  199 и 301 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Стадия 3. 4-(1-Пиперазинил)-2-[[3-(трифторметокси)бензил]окси} пиримидин, трифторацетат.

Раствор 2-хлор-4-(1-пиперазинил)пиримидина (0,04 г, 0,2 ммоль, получен на стадии 2) и 3-трифторметоксибензилового спирта (0,077 г, 0,4 ммоль) в тетрагидрофуране (4,0 мл) обрабатывают раствором К-*t*-BuO в трет-бутаноле (1 М; 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 С-18 ВЭЖХ, применяя  $CH_3CN/H_2O$ /ТФК (градиент:  $CH_3CN$  от 20 до 97%, ТФК 0,1%) с получением 11 мг (12%) указанного в заголовке соединения. Чистота 85% (ВЭЖХ).

МС (ES+)  $m/z$  355 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 34. 2-[[3-(Метоксибензил)окси]-4-(1-пиперазинил)пиримидин, 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).

МС (ES+)  $m/z$  301 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 35. 2-[[3-(Бензилокси)бензил]окси]-4-(1-пиперазинил)пиримидин, 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).

МС (ES+)  $m/z$  377 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 36. 2-[[3-(Феноксibenзил)окси]-4-(1-пиперазинил)пиримидин, трифторацетат.

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

МС (ES+)  $m/z$  363 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 37. 2-(2-Нафтилметокси)-4-(1-пиперазинил)пиримидин, трифторацетат.

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

МС (ES+)  $m/z$  321 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 38. 4-(1-Пиперазинил)-2-[[3-(2-трифторметил)бензил]окси} пиримидин, трифторацетат.

Раствор 2-хлор-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]-пиримидина (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-бутаноле (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 C-18 ВЭЖХ, применяя CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/ТФК (градиент: CH<sub>3</sub>CN от 20 до 97%, ТФК 0,1%) с получением ВОС защищенного продукта. Этот продукт затем растворяют в 25% (об./об.) растворе трифторуксусной кислоты 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).

МС (ES+) m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>.

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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водой и насыщенным раствором соли. Сушка (MgSO<sub>4</sub>) 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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 CHCl<sub>3</sub>/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/CHCl<sub>3</sub>. Органическую фазу подщелачивают (11 М водный NaOH) и дважды экстрагируют CHCl<sub>3</sub>. Объединенные органические слои сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме с получением 0,75 г (54%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

МС m/z 212/214 (M)<sup>+</sup> (изотопный пик <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl). МСВР m/z вычислено для C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup> 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 CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O. Органическую фазу концентрируют и неочищенный продукт очищают препаративной C-18 ВЭЖХ, применяя ацетонитрил/H<sub>2</sub>O/НОАс с УФ детектированием при 254 нм. Выход: 1 мг (0,4%).

МС m/z 284 (M)<sup>+</sup>. МСВР m/z вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O(M)<sup>+</sup> 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-трифторметилпиридина (1,81 г, 8,38 ммоль) по методике примера 39, стадия 2. Выход: 0,24 г (11%).

МС m/z 279/281 (M)<sup>+</sup> (изотопный пик <sup>35</sup>Cl/<sup>37</sup>Cl). МСВР m/z вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 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.

МС m/z 351 (M)<sup>+</sup>. МСВР m/z вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (M)<sup>+</sup> 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 CHCl<sub>3</sub>/0,5 М водным HCl. Водную фазу подщелачивают (11 М NaOH) и три раза экстрагируют CHCl<sub>3</sub>. Объединенные органические фазы сушат (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют. Полученное масло очищают хроматографией на колонке с диоксидом кремния, применяя CHCl<sub>3</sub>, далее CHCl<sub>3</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95:5:0,3) в качестве элюентов с получением 31,6 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде желтоватого масла.

Анал. (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>) Н, N; С: 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,22 г, 45,0

ммоль). Выход: 6,15 г (86%).

МС  $m/z$  316/318 ( $M^+$ ) (изотопный пик  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ ). МСВР  $m/z$  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  $\text{CHCl}_3$  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.

МС  $m/z$  226/228 ( $M^+$ ) (изотопный пик  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ ). МСВР  $m/z$  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  $\text{Na-t-BuO}$  (0,14 г, 1,4 ммоль). Чистота 90% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  298 ( $M^+$ ). МСВР  $m/z$  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  $\text{NaNH}$  (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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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.

МСВР  $m/z$  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%).

МСВР  $m/z$  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%).

МСВР  $m/z$  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  $\text{K-t-BuO}$  (1M в трет-бутаноле; 35 мл, 35 ммоль) в  $\text{Et}_3\text{N}$  (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  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) 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;

МС  $m/z$  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 M  $\text{HCl}$  (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  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . Водную фазу экстрагируют этилацетатом (5 × 40 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме. Это дает 3,08 г (91%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое медленно разлагается при стоянии.

МСВР  $m/z$  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-метоксифенилового спирта (0,061 г, 0,40 ммоль) и  $\text{K-t-BuO}$  (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/ $\text{Et}_3\text{N}$  (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  $\text{NH}_3$  в метаноле (20 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток анализируют для идентификации и очищают ЖХ-УФ/МС. Выход: 8 мг (12%).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 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%).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 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%).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 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%).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 391,1896, найдено 391,1905.

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

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

$\text{K-t-BuO}$  (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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и смесь фильтруют. Концентрирование в вакууме дает желтое масло, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем (15 × 4 см) с применением  $n$ -гексана/этилацетата (8:2) в качестве элюента. Это дает 1,21 г (92%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 264,0666, найдено 264,0677. Анал. ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ) С, Н, N.

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

Смесь продукта со стадии 1 (0,93 г, 3,53 ммоль), пиперазина (0,88 г, 10,2 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (9:1) в качестве элюента. Растворители выпаривают и оставшееся масло повторно растворяют в  $\text{CHCl}_3$ , фильтруют через короткий слой оксида алюминия, покрытого  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , применяя  $\text{CHCl}_3$  в качестве элюента. Удаление растворителя в вакууме дает 0,74 г (67%) указанного в заголовке соединения бежевого масла.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 314,1743, найдено 314,1733. Анал. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ ) С, Н, 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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (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  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (9:1) в качестве элюента. Это дает 0,15 г (25%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup> 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  $\text{K-t-BuO}$  (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).

МС  $m/z$  298 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{22}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 298,1794, найдено 298,1798.

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

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  $K_2CO_3$  (0,31 г, 2,22 ммоль). Свободное основание указанного в заголовке соединения превращают в малеат. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 0,45 г (44%) указанного в заголовке соединения. Чистота 98% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  345 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{24}N_4O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup> 344,1848, найдено 344,1861.

Пример 53. 2-[2-(2-Фторфенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

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-фторфенетилового спирта), пиперазина (2,91 г, 33,8 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1,51 г, 10,9 ммоль). Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 1,88 г (57%), его превращают в малеат. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 2,11 г указанного в заголовке соединения. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  303 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{19}FN_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 302,1543, найдено 302,1550.

Пример 54. 2-[(2,3-Диметоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)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  $K_2CO_3$  (1,23 г, 8,9 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,66 г (56%), его получают в виде масла. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  331 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{22}N_4O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup> 330,1692, найдено 330,1690.

Пример 55. 2-(2,3-Дигидро-1H-инден-1-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2,3-дигидро-1H-инден-1-илметокси)пиразина (3,22 г, 13,1 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 1-инданол), пиперазина (3,49 г, 40,5 ммоль) и  $K_2CO_3$  (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 малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  296 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{20}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 296,1637, найдено 296,1643.

Пример 56. 2-(1-Феноксипутокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(4-феноксипутокси)пиразина (1,99 г, 7,14 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 4-фенокси-1-бутанола (получен восстановлением соответствующей кислоты ( $LiAlH_4$ ) (см. J. Org. Chem, 1965, 30, 2441-2447; там же 1968, 33, 2271-2284)), пиперазина (1,84 г, 21,4 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,99 г, 7,14 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,52 г (65%), его получают в виде масла. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  329 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{24}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 328,1899, найдено 328,1894.

Пример 57. 2-[(5-Феноксипентил)окси]-6-(1-пиперазинил)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  $K_2CO_3$  (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).

МС  $m/z$  343 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{19}H_{26}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 342,2056, найдено 342,2054.

Пример 58. 2-[(2,5-Диметоксибензил)окси]-6-(1-пиперазинил)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  $K_2CO_3$  (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).

МС  $m/z$  331 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{22}N_4O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup> 330,1692, найдено 330,1692.

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

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  $K_2CO_3$  (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).

МС  $m/z$  345 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. Свободное основание превращают в малеат. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{24}N_4O_3$  ( $M$ )<sup>+</sup> 344,1848, найдено 344,1832.

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

МС  $m/z$  375 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{23}H_{26}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 374,2107, найдено 374,2113.

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(3-феноксibenзил)окси]пиразина (1,99 г, 6,36 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-феноксibenзилового 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).

МС  $m/z$  363 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{21}H_{22}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 362,1743, найдено 362,1739.

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

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

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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_9H_{13}ClN_4$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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).

МС  $m/z$  284 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{20}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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 трифторуксусной кислоты в дихлорметане (3:1).

МС  $m/z$  352 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{20}F_3N_3O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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 трифторуксусной кислоты в дихлорметане (3:1).

МС  $m/z$  284 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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

Стадия 1. 2-Хлор-6-{{3-(1H-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-(1H-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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{19}N_5OS$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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), К-*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<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) С, Н, N.

Стадия 2. 2-{{[3-(Бензилокси)бензил]окси}-6-(1-пиперазинил)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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,70 г, 5,1 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 1,16 г (62%) в виде масла.

МСВР *m/z* вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 376,1899, найдено 376,1890. Анал. (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) С, Н, N.

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

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 1 из 2-пиридинпропанола (4,08 г, 29,7 ммоль), К-*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<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O) С, Н, N.

Стадия 2. 2-(1-Пиперазинил)-6-[3-(2-пиридирил)пропокси]пиразин, малеат.

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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 г, 7,2 ммоль). Свободное основание (1,23 г) указанного в заголовке соединения превращают в малеат. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 1,32 г (38%) указанного в заголовке соединения.

МСВР *m/z* вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O (M)<sup>+</sup> 299,1758, найдено 299,1748. Анал. (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O·1,5 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0,5 H<sub>2</sub>O) С, Н, N.

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

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), К-*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.

МСВР *m/z* вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 280,0615, найдено 280,0627. Анал. (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) С, Н, N.

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

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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,62 г, 4,5 ммоль). Свободное основание (1,14 г) указанного в заголовке соединения превращают в малеат. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 1,05 г (68%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 134-137°C.

МСВР *m/z* вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 330,1692, найдено 330,1699. Анал. (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) С, Н, N.

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

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 1 из 4-метоксифенилового спирта (1,99 г, 13,1 ммоль), К-*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<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) С, Н, N.

Стадия 2. 2-[2-(4-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,68 г, 4,9 ммоль). Свободное основание (1,29 г) указанного в заголовке соединения превращают в малеат. Перекристаллизация из MeOH-диэтилового эфира дает 1,41 г (79%) указанного в заголовке соединения: т.пл. 149-151°C.

МСВР *m/z* вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 314,1743, найдено 314,1727. Анал. (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) С, Н, N.

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

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

МСВР *m/z* вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS (M)<sup>+</sup> 305,1310, найдено 300,1325. Анал. (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS·1,5 CH<sub>3</sub>COOH·0,7 H<sub>2</sub>O).

#### 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/ $\text{CHCl}_3$  (20:80; 5 мл) и наносят на колонку Hydromatrix (40 мл), в которую добавляют воду (5 мл). Элюирование  $\text{CHCl}_3$  (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-Метоксифенокс)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-метоксифенокс)этанол. Чистота 90% (ВЭЖХ). Анализ масс при фрагментации подтверждает заявляемую структуру.

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup> 330,1692, найдено 330,1681.

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

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

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  (M)<sup>+</sup> 350,1743, найдено 350,1752.

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

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

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР m/z вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{20}N_4S$  (M)<sup>+</sup> 300,1409, найдено 300,1419.

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

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

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{21}H_{22}N_4O_2$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{20}H_{29}N_5O_2$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{23}H_{26}N_4O_2$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{24}N_4O_3$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{18}N_4O_2$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{23}H_{26}N_4O_3$  (M)<sup>+</sup> 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-гидроксизохинолина (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 высушенной ( $MgSO_4$ ) 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{19}H_{21}N_5O_2$  (M)<sup>+</sup> 351,1695, найдено 351,1696.

Пример 90. 2-(2,3-Дигидро-1H-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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{20}N_4O$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{22}H_{24}N_4O_2$  (M)<sup>+</sup> 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).

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{26}N_4O$  (M)<sup>+</sup> 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-пиперазинил)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).

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

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

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

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

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

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

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

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

Исходные вещества: 2-хлор-6-(1-пиперазинил)пиразин и 1-циклопентилэтанол. 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).

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

Пример 97. 2-[(2,5-Дифторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)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-дифторбензинового 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).

МС  $m/z$  306 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{15}H_{16}F_2N_4O$  (M)<sup>+</sup> 306,1292, найдено 306,1297.

Пример 98. 2-[(3-Диметиламинобензил)окси]-6-(1-пиперазинил)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-диметиламинобензинового 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).

МС  $m/z$  313 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{23}N_5O$  (M)<sup>+</sup> 313,1903, найдено 313,1910.

Пример 99. 2-[(4-(2-Пиридирил)бензил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(4-(2-пиридирил)бензил)окси]пиразина (2,73 г, 9,16 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 4-(2-пиридирил)бензинового 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).

МС  $m/z$  347 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{20}H_{21}N_5O$  (M)<sup>+</sup> 347,1746, найдено 347,1749.

Пример 100. 2-[(2-Фторбензил)окси]-6-(1-пиперазинил)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-фторбензинового 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).

МС  $m/z$  288 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{15}H_{17}FN_4O$  (M)<sup>+</sup> 288,1386, найдено 288,1378.

Пример 101. 2-(Бензо[b]тиофен-3-илметокси)-6-(1-пиперазинил)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).

МС  $m/z$  326 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{17}H_{18}N_4OS$  (M)<sup>+</sup> 326,1201, найдено 326,1207.

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

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

фенокситиофен-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 малеат. Чистота 98% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  368 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{19}H_{20}N_4O_2S$  ( $M$ )<sup>+</sup> 368,1307, найдено 368,1306.

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

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 малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  353 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{18}H_{19}N_5OS$  ( $M$ )<sup>+</sup> 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).

МС  $m/z$  365 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{20}H_{23}N_5O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 365,1852, найдено 365,1855.

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

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- $\alpha$ -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 малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  320 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{16}H_{18}F_2N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 320,1449, найдено 320,1447.

Пример 106. 2-(2-Нафталин-2-илэтокси)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2-нафталин-2-илэтокси)пиразина (2,73 г, 9,60 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-нафталинэтанола), 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 малеат. Чистота 99% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  334 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{20}H_{22}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 334,1794, найдено 334,1794.

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[3-(нафталин-2-илокси)пропокси]пиразина [2,24 г, 7,12 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-(нафталин-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 малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  364 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{21}H_{24}N_4O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 364,1899, найдено 364,1895.

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

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 малеат. Чистота 100% (ВЭЖХ).

МС  $m/z$  376 ( $M$ )<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{21}H_{20}N_4OS$  ( $M$ )<sup>+</sup> 376,1358, найдено 376,1351.

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

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  $\alpha$ -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).

МС  $m/z$  248(M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O (M)<sup>+</sup> 248,1637, найдено 248,1636.

Пример 110. 2-[2-(6-Метоксинафталин-2-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(6-метокси-нафталин-2-илокси)этокси]пиазина [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-нафтола 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/CHCl<sub>3</sub>/н-гексана)], пиперазина (1,00 г, 11,6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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).

МС  $m/z$  380(M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 380,1848, найдено 380,1845.

Пример 111. 2-[2-(7-Метоксинафталин-2-илокси)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(7-метоксинафталин-2-илокси)этокси]пиазина [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-нафтола 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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).

МС  $m/z$  380 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 380,1848, найдено 380,1851.

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[5-(4-хлорфенил)-2-метилфуран-3-илметокси]пиазина [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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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).

МС  $m/z$  384(M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 384,1353, найдено 384,1357.

Пример 113. 2-(1Н-Индол-4-илметокси)-6-(1-пиперазинил)пиазин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(1Н-индол-4-илметокси)пиазина [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-дихлорпиазина (0,687 г, 4,61 ммоль)], пиперазина (0,491 г, 5,71 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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).

МС  $m/z$  309 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (M)<sup>+</sup> 309,1590, найдено 309,1582.

Пример 114. 2-(2-Фенилпропокси)-6-(1-пиперазинил)пиазин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2-фенилпропокси)пиазина (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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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).

МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O (M)<sup>+</sup> 298,1794, найдено 298,1795.

Пример 115. 2-[2-(2-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиазин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(2-метоксифенил)этокси]пиазина (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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (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).

МС  $m/z$  314 (M)<sup>+</sup>. МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 314,1743, найдено 314,1750.

Пример 116. 2-[2-(3-Метоксифенил)этокси]-6-(1-пиперазинил)пиазин.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[2-(3-метоксифенил)этокси]пиазина (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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,585 г, 4,23 ммоль). Выход указанного в заголовке соединения составляет 0,91 г (69%) в виде светло-бежевого масла.

МСВР  $m/z$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 314,1743, найдено 314,1759. Анал. (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N.

Пример 117. 2-[(2-Феноксibenзил)окси]-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-[(2-феноксibenзил)окси]пиразина (0,981 г, 3,14 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 2-феноксibenзильового 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. ( $C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$ ) C, H, N.

Пример 118. 2-Бензиламино-4-(1-пиперазинил)пиримидин, гидрохлорид.

Стадия 1. 2-Бензиламино-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]пиримидин.

Смесь 2-хлор-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]пиримидина (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 пропониотрила 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 сушат. Выход: 2,08 г (94%). Чистота >90% (ВЭЖХ).

МСВР m/z вычислено для  $C_{20}H_{27}N_5O_2$  (M)<sup>+</sup> 369,2165, найдено 369,2152.

Стадия 2. 2-Бензиламино-4-(1-пиперазинил)пиримидин, гидрохлорид.

К раствору 2-бензиламино-4-[1-(4-трет-бутоксикарбонил)пиперазинил]пиримидина (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).

МС m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>.

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/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).

МСВР m/z вычислено для  $C_{16}H_{19}ClN_4S$  (M)<sup>+</sup> 334,1019, найдено 334,1036.

Пример 120. 2-(3-Тиенилметокси)-6-(1-пиперазинил)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-пиперазинил)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 растворителя 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.

МСВР m/z вычислено для  $C_{13}H_{16}N_4OS$  (M)<sup>+</sup> 276,1045, найдено 276,1037. Анал. ( $C_{13}H_{16}N_4OS \cdot 0,25 H_2O$ ) C, H, N.

Пример 121. 2-(3-Феноксипропокс)-6-(1-пиперазинил)пиразин, малеат.

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(2-феноксипропокс)пиразина (1,04 г, 3,93 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из 3-феноксипропанола), пиперазина (0,981 г, 11,4 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,543 г, 3,93 ммоль). После хроматографии на колонке с силикагелем растворителя 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%).

МСВР m/z вычислено для  $C_{17}H_{22}N_4O_2$  (M)<sup>+</sup> 314,1743, найдено 314,1728. Анал. ( $C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4C_4$ ) C, H, N.

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

МСВР m/z вычислено для  $C_{22}H_{24}N_4O_2$  (M)<sup>+</sup> 376,1899, найдено 376,1892.

Пример 123. 2-(н-Гексилокси)-6-(1-пиперазинил)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), пиперазина (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.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{14}H_{24}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 264,1950, найдено 264,1953. Анал. ( $C_{14}H_{24}N_4O$ ) С, Н, N.

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

Указанное в заголовке соединение получают по методике примера 50, стадия 2 из 2-хлор-6-(пропаргиллокси)пиразина (1,70 г, 10,1 ммоль; получен по методике примера 50, стадия 1 из пропаргиллового 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 растворителя выпаривают. Выход свободного основания указанного в заголовке соединения составляет 0,48 г (22%) в виде бежевого масла. Свободное основание превращают в малеат.

МСВР  $m/z$  вычислено для  $C_{11}H_{14}N_4O$  ( $M$ )<sup>+</sup> 218,1168, найдено 218,1158. Анал. ( $C_{11}H_{14}N_4O \cdot C_4H_4O_4$ ) С, Н, 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-НТ 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-НТ<sub>2c</sub>, определяют с помощью сравнительных экспериментов, в которых способность каждого соединения в серии разбавлений замещать <sup>3</sup>Н-меченный 5-НТ, связанный с мембранами, полученными из трансфицированных клеток НЕК293, стабильно экспрессирующих человеческий 5-НТ<sub>2c</sub> 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-НТ<sub>2c</sub> рецептора ( $K_i$ , нМ) составляют от 1 до 1500 нМ.

Таблица 1

Соединение	Сродство 5-НТ <sub>2c</sub> 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

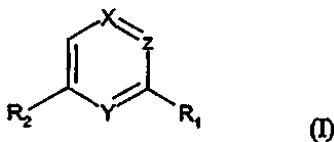
### Исследование эффективности

Агонистическое действие соединений, полученных в примерах, на 5-НТ<sub>2c</sub> рецептор определяют на основе способности каждого соединения мобилизовать внутриклеточный кальций в трансфицированных клетках НЕК293, стабильно экспрессирующих человеческий 5-НТ<sub>2c</sub> рецепторный белок, с применением кальций-хелатирующего флуоресцентного красителя FLUO-3 (Sigma, St. Louis, MO, USA).

Обычно максимальный ответ агонистов 5-НТ<sub>2c</sub> составляет от 20 до 100% по отношению к максимальному ответу 5-НТ (серотонин) при концентрации 1 мкМ.

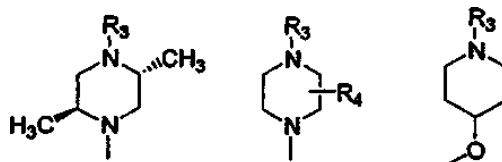
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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-CF<sub>3</sub>, 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 пиримидина, и где R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub>, каждый независимо, выбирают из группы А, включающей



или из группы В, включающей арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, арилокси-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, гетероарилокси-С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, 1-инданилокси, 2-инданилокси, арилокси, гетероарилокси, арилтио, гетероарилтио, С<sub>5</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкилтио, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси, С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкилтио, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-алкинилокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-алкенилокси, фтор-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкилокси, С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, галоген, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилтио, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилтио, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкиламино, гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкиламино, гетероарил и арил;

при условии, что

- (i) R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> различаются и одновременно оба не выбраны из группы А или группы В;
- (ii) если формула (I) является производным пиразина, R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> отличны от фенилтио, фенилметилтио, фенила или фенила, замещенного галогеном;
- (iii) R<sub>1</sub> в формуле (I) является галогеном, только если (I) является производным пиразина и если R<sub>2</sub> 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 R<sub>1</sub> является 4-пиперидинилокси, R<sub>2</sub> отличен от 3-пиридинилметокси, 4-хиолинилметокси 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 R<sub>1</sub> является 1-пиперазинилом или 4-метилпиперазин-1-илом, тогда R<sub>2</sub> отличен от 2-фенилэтила, бензилокси, бензиламино, фенилтио, фенокси, замещенного фенокси, С<sub>4</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкилокси и С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>-циклоалкилметокси;
- (vi) если X является CH и Z и Y оба являются азотом в формуле (I) с образованием производного пиримидина, и R<sub>2</sub> является 1-пиперазинилом, тогда R<sub>1</sub> отличен от фенокси, фенила, или фенила, замещенного бромом, и С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси; и если R<sub>2</sub> является 4-метилпиперазин-1-илом или 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-илом, тогда R<sub>1</sub> 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 R<sub>1</sub> является 1-пиперазинилом, тогда R<sub>2</sub> отличен от С<sub>5</sub>-С<sub>8</sub>-алкокси;

и где R<sub>3</sub> является H или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, аллилом, 2-гидроксиэтилом, 2-цианоэтилом или группой, защищающей азот, или группой пролекарства, такой как ацил- или алкоксикарбонильная группа, образуя расщепляемую амидную или карбаматную связь;

R<sub>4</sub> является водородом или С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом;

и где любой арильный или гетероарильный остаток, один или в составе другой группы, в R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> может быть независимо замещен в одном или более положениях, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилтио, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-ацилом, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилсульфонилом, циано, нитро, гидрокси, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкенилом, С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub>-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметокси, галогеном, -N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>), арилом, арилокси, арилтио, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, арил-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкенилом, арил-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, арил-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, арилокси-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, диметиламино-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси; и

где любой арильный или гетероарильный остаток в качестве заместителей в ариле или гетероариле, один или в составе другой группы, в R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях независимо друг от друга С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкилом, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидрокси или диметиламино; и

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> 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

моноклические 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.

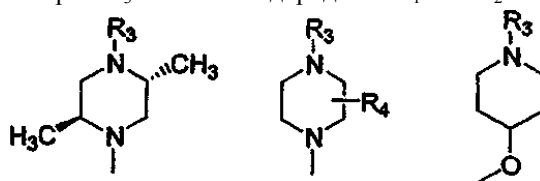
2. Соединение по п.1, в котором X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина.

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

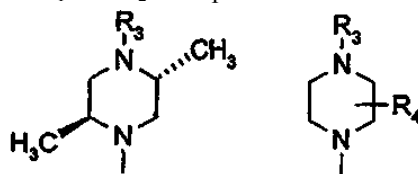
4. Соединение по п.1, в котором формула (I) является производным 4-трифторметилпиридина.

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 R<sub>3</sub> является водородом и R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> выбирают из

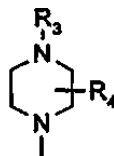


7. Соединение по п.1, в котором R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> выбирают из



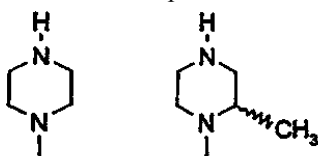
и где R<sub>3</sub> является водородом и R<sub>4</sub> выбирают из водорода, метила или этила.

8. Соединение по п.1, в котором R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> является

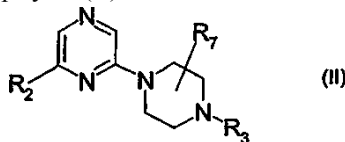


и где R<sub>3</sub> является водородом и R<sub>4</sub> выбирают из водорода, метила или этила.

9. Соединение по п.1, в котором R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> выбирают из



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



в которой

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> такие, как определено выше;

R<sub>7</sub> является водородом или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом;

и любой арильный или гетероарильный остаток, один или в составе другой группы, в R<sub>2</sub> может быть замещен в одном или более положениях, предпочтительно одним или двух, независимо друг от друга C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилтио, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-ацилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилсульфонил, циано, нитро, гидроксиль, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинилом, фторметилом, трифторметилом, трифторметокси, галогеном, -N(R<sub>5</sub>)(R<sub>6</sub>), арилом, арилокси, арилтио, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, арил-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенилом, арил-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинилом, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарилтио или гетероарил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, арил-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, арилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, диметиламино-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси;

и любой арильный или гетероарильный остаток заместителя арила или гетероарила, один или в составе другой группы, в R<sub>2</sub> в свою очередь может быть замещен в одном или более положениях, предпоч-

тительно одном, независимо друг от друга C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, галогеном, трифторметилом, циано, гидроксид или диметиламино;

R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> такие, как определены выше.

11. Соединение по п.10, в котором R<sub>3</sub> является водородом.

12. Соединение по п.10, в котором R<sub>7</sub> выбирают из водорода, метила или этила.

13. Соединение по п.10, в котором R<sub>7</sub> является метилом и где указанный метил присоединен в положении С2 пиперазинового кольца.

14. Соединение по п.10, в котором R<sub>7</sub> 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<sub>2c</sub> 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<sub>2c</sub> 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.

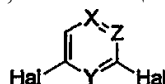
35. Применение по п.28, в котором указанное заболевание выбирают из половых расстройств, эпилепсии и расстройств мочеиспускания.

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

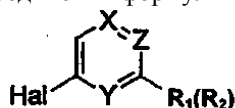
(i) X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина, или

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

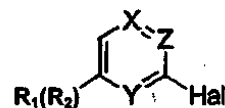
(iii) X является C-CF<sub>3</sub>, Z является CH и Y является азотом, образуя производное 4-трифторметил-пиридина, или

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

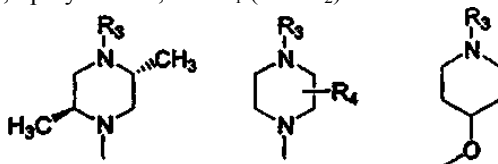
с подходящим амином, спиртом или тиолом или их соответствующим анионом в растворителе с получением соединений формул



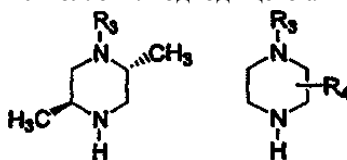
или



где R<sub>1</sub> (или R<sub>2</sub>) определен в п.1, при условии, что R<sub>1</sub> (или R<sub>2</sub>) не является одной из следующих групп:



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

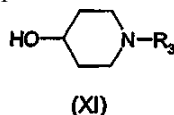


где  $R_3$  и  $R_4$  определены в п.1, в растворителе, необязательно в присутствии основания, с дальнейшим удалением защитной группы азота  $R_3$ , если это необходимо.

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

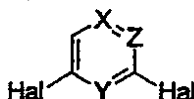


где  $R_1$  (или  $R_2$ ) определен выше, с 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина формулы (XI)



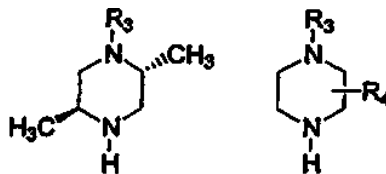
где  $R_3$  такой, как определен выше, в растворителе в присутствии основания.

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

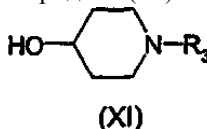


в которой

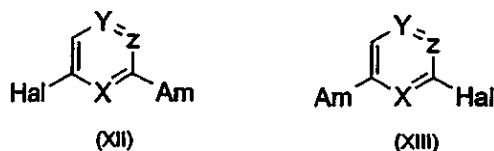
- (i) X и Y оба являются азотом и Z является CH, образуя производное пиразина, или
  - (ii) X и Z оба являются CH и Y является азотом, образуя производное пиридина, или
  - (iii) X является C-CF<sub>3</sub>, Z является CH и Y является азотом, образуя производное 4-трифторметил-пиридина, или
  - (iv) Y и Z оба являются азотом и X является CH, образуя производное пиримидина, и где каждый Hal независимо является галогеном;
- с подходящим амином, выбранным из



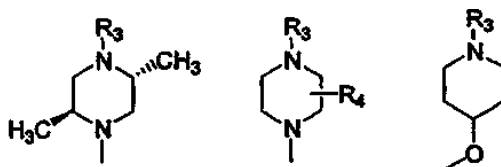
или 4-гидроксизамещенным соединением пиперидина (XI)



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 аминным остатком, выбранным из



где  $R_3$  и  $R_4$  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  $R_3$ , если это необходимо.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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