

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033861**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.03

(21) Номер заявки
201691632

(22) Дата подачи заявки
2015.02.13

(51) Int. Cl. **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 241/26 (2006.01)
C07D 241/28 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПИРАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ GPR6

(31) **61/940,294**

(32) **2014.02.14**

(33) **US**

(43) **2017.02.28**

(86) **PCT/US2015/015841**

(87) **WO 2015/123533 2015.08.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:
**Адамс Марк Э., Браун Джейсон
В., Хичкок Стефен, Хопкинс
Мария, Кикучи Шота, Лэм Бетти,
Моненскейн Холгер, Рейчард Холли,
Сунь Хойкай (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A-4159331**

WO-A1-02098864

**LACIVITA ENZA ET AL.: "SELECTIVE
AGENTS FOR SEROTONIN (2C) (5-HT2C)
RECEPTOR", CURRENT TOPICS IN MEDICINAL
CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS
LTD, HILVERSUM; NL, vol. 6, no.
18, 1 January 2006 (2006-01-01), pages
1927-1970, XP009085750, ISSN: 1568-0266, DOI:
10.2174/156802606778522168, tables 42, 43**

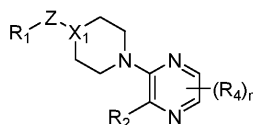
WO-A1-2004054617

WO-A1-2005079802

US-A1-2006199828

WO-A1-2014028479

(57) Изобретение предлагает соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли, которые пригодны в качестве модуляторов GPR6, содержащие их фармацевтические композиции, а также их применение в качестве лекарственного средства для лечения состояний, связанных с GPR6.

B1**033861****033861****B1**

Область техники

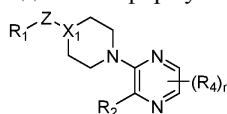
Настоящее изобретение относится к медицинской химии, фармакологии и медицине.

Уровень техники

В настоящем изобретении предложены соединения, которые являются модуляторами G-белок-сопряженного рецептора 6 (далее GPR6). GPR6 является GPCR, который передает сигналы с помощью пути Gs. GPR6 рецепторы экспрессируются в значительной степени в центральной нервной системе (ЦНС), в частности в медиальных шиповатых нейронах (MCN) полосатого тела, и минимально экспрессируются в периферических тканях. Основные стриарные цели допаминэргической иннервации находятся в медиальных шиповатых нейронах (MCN) стриопаллидарных (непрямых) и стриатонигральных (прямых) путей выхода. MCN прямых путей выхода экспрессируют допаминовые рецепторы D1, тогда как те, что расположены в непрямом пути экспрессируют рецепторы D2. GPR6 преобладает в D2 рецепторе, экспрессирующем MCN в полосатом теле, где активность GPR6 функционально противоположна сигнализации D2 рецептора. Антагонизм или обратный агонизм Gs связанных GPR6 снижает количество цАМФ в MCN и обеспечивает функциональную альтернативу допаминопосредованной активации рецепторов D2. Поэтому соединения в соответствии с настоящим изобретением полезны для лечения различных неврологических и психических расстройств, включая болезнь Паркинсона.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает соединение формулы I



где R₁ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена;

X₁ представляет собой CH или N;

в случае, если X₁ представляет собой N, Z представляет собой C₁₋₆алкилен;

в случае, если X₁ представляет собой CH, Z выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкилена, C₁₋₆галогеналкилена, -O- и -C(O)-;

R₂ представляет собой -NHR₇;

R₄ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, циано, галогена, -C(O)-N(R₉)(R₁₀) и -C(O)-OH;

r равен 1 или 2;

R₇ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила и C₃₋₈циклоалкила;

R₉ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

R₁₀ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила; или

R₉ и R₁₀ взяты вместе с азотом, с которым они связаны, образуя 4-7-членное насыщенное кольцо, необязательно имеющее один дополнительный кольцевой гетероатом, который представляет собой O, и необязательно замещенное по любому кольцевому атому углерода галогеном, или его фармацевтически приемлемую соль.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтические композиции,

содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением модулируют GPR6 и пригодны для лечения разнообразных неврологических и психиатрических расстройств, например двигательных расстройств, включая болезнь Паркинсона, дискинезии, вызванной леводопой, и болезни Хантингтона, наркотической зависимости, расстройств пищевого поведения, когнитивных расстройств, шизофрении, биполярного расстройства и депрессии. Таким образом, настоящее изобретение также предлагает применение соединений в соответствии с настоящим изобретением в качестве лекарственного средства для лечения состояний, связанных с GPR6, описанных в настоящем документе.

Настоящее изобретение также предлагает способы получения модуляторов GPR6 и их промежуточных соединений.

Подробное описание сущности изобретения

Термин "C₁₋₆алкил" касается прямой или разветвленной алкильной цепи, содержащей от одного до шести атомов углерода.

Термин "C₁₋₆алкилен" касается прямой или разветвленной, дивалентной, алкиленовой цепи, содержащей от одного до шести атомов углерода.

Термин "C₁₋₆галогеналкилен" касается прямой или разветвленной, дивалентной, алкиленовой цепи, содержащей от одного до шести атомов углерода, замещенной 1-3 атомами галогена. Более особенно, термин "C₁₋₆галогеналкилен" касается фторметилена и дифторметилена.

Термин "C₃₋₈циклоалкил" касается моноциклического или бициклического, насыщенного или частично (но не полностью) ненасыщенного алкильного кольца, содержащего от трех до восьми атомов углерода и включающего циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п. Понятно, что термин

включает бензоконденсированный циклопентил и циклогексил.

Термины "галоген" и "гало" касаются атома хлора, фтора, брома или йода.

Термин "необязательно замещенный фенил" касается фенильной группы, необязательно замещенной 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-9} амида, амина, C_{1-8} алкиламина, C_{1-5} оксикарбонила, циано, галогена, гидроксила, нитро, C_{1-8} сульфонила и трифторметила.

Более особенно, "необязательно замещенный фенил" касается фенильной группы, необязательно замещенной 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-9} амино, C_{1-8} алкиламино, C_{1-5} оксикарбонила, циано, галогена, гидроксила, нитро и трифторметила.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" касается соли фармацевтически приемлемых органических кислот и оснований или неорганических кислот и оснований.

Такие соли хорошо известны в этой области техники и включают соли, описанные в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977). Примером является гидрохлоридная соль.

Термин "замещенный", в том числе и когда используется в "необязательно замещенный" касается одного или более водородных радикалов, замененных неводородными радикалами (заместителем(ями)). Понятно, что заместители могут быть одинаковыми или разными в каждом замещенном положении. Комбинациями групп и заместителей, предусмотренных в настоящем изобретении, являются те, которые являются стабильными или химически возможными.

Термин "стабильное" касается соединений, которые, по существу, не изменяются, когда подвергаются воздействию условий, обеспечивающих их получение. В неограничивающем примере стабильное соединение или химически возможное соединение представляет собой соединение, которое представляет собой соединение, по существу, не изменяемое, когда хранится при температуре 40°C или меньше, в отсутствие влаги или других химически активных условий, в течение приблизительно недели.

Следует понимать, что, когда термины, определенные в данном документе указывают количество атомов углерода, упомянутое количество касается упомянутых групп и не включает каких-либо углеродных атомов, которые могут присутствовать в любом дополнительном заместителе(ях).

Термины "соединения в соответствии с настоящим изобретением", "соединение в соответствии с настоящим изобретением" и "соединения настоящего изобретения" и т.п. включают вариант реализации формулы I и другие более особенные варианты реализации, охватываемые формулой I, описанной в данном документе, и приведенных в качестве примеров соединений, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемую соль каждого из этих вариантов реализации.

(a) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I, где X_1 представляет собой CN .

(b) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I, где X_1 представляет собой N .

(c) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и варианту реализации (a) и (b), где R_4 представляет собой циано.

(d) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и варианту реализации (a) и (b), где R_4 выбран из группы, состоящей из циано, $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$ и $-C(O)-OH$.

(e) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (b), (c) и (d), где R_1 представляет собой необязательно замещенный фенил.

(f) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (b), (c) и (d), где Z представляет собой C_{1-6} алкилен.

(g) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (b), (c) и (d), где Z представляет собой C_{1-6} галогеналкилен.

(h) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (c) и (d), где Z представляет собой $-O-$.

(i) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (b), (c) и (d), где Z представляет собой $-C(O)-$.

(j) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) и (i), где R_2 представляет собой $-NHR_7$.

В другом варианте реализации в пределах варианта реализации (j) R_7 представляет собой C_{1-6} алкил. В еще одном варианте реализации в пределах варианта реализации (j) R_7 представляет собой C_{3-8} циклоалкил.

(k) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) и (j), где R_4 представляет собой циано и g равен 2.

(l) Один из вариантов реализации относится к соединениям формулы I и вариантам реализации (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i) и (j), где g равен 1.

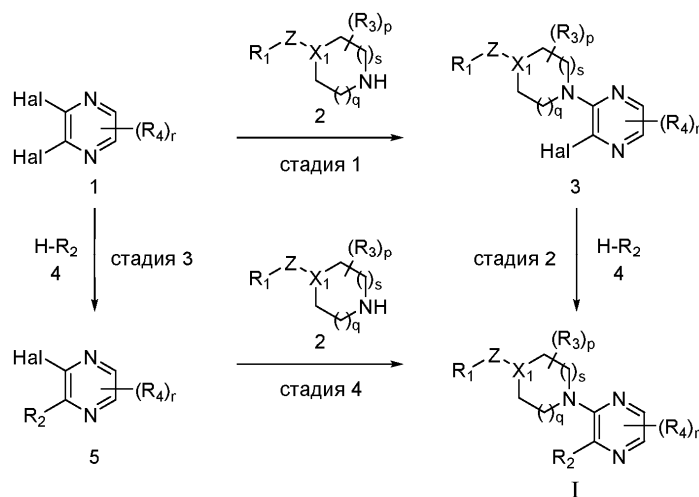
(au) Другой вариант реализации относится к фармацевтически приемлемой соли каждого из вышеуказанных вариантов реализации.

(az) Другой вариант реализации относится к фармацевтически приемлемой соли каждого из приме-

ров соединений.

Соединения настоящего в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с помощью различных методик, некоторые из которых описаны ниже. Все заместители, если не указано иное, являются такими, как определено ранее. Продукты каждой стадии можно выделить обычными способами, включающими экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрацию, растирание, кристаллизацию и т.п. Методики могут требовать защиты определенных групп, например, для гидроксигрупп, амино или карбокси групп, чтобы свести к минимуму нежелательные реакции. Выбор, использование и удаление защитных групп хорошо известны и оценены как стандартная практика, например, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 1991). На схемах ниже исходные вещества либо являются коммерчески доступными, либо могут быть легко получены способами, хорошо известными в данной области техники.

Схема А



На схеме А, стадия 1, приемлемое соединение формулы 1 вводят в контакт с приемлемым соединением формулы 2 с образованием соединения формулы 3. Приемлемое соединение формулы 1 представляет собой соединение, в котором Hal представляет собой галоген и R_4 и r являются такими, как требуется в конечном соединении формулы I. Приемлемое соединение формулы 2 представляет собой такое соединение, в котором R_1 , Z, R_3 , p, s и q являются такими, как требуется в конечном соединении формулы I, или служит для образования R_1 , Z и R_3 , как требуется в конечном соединении формулы I. Соединения формулы 2 или являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными специалисту в данной области. Например, соединения формулы 2, где Z представляет собой кислород, могут быть получены реакцией Мицунобу между пиперидином и ариловым спиртом. Реакция проводится в подходящем органическом растворителе, например диоксан, н-бутанол, диметилсульфоксид и т.п. с или без основания, такого как диизопропилэтиламин и триэтиламин. Реакция обычно проводится при температуре от 0 до 80°C.

Подразумевается, что соединение формулы 1 может быть также обработано пиперазином с образованием соединений, в которых X_1 представляет собой N. Производное пиперазина может быть в дальнейшем модифицировано восстановительным аминированием, алкилированием, арилированием, амидированием, сульфонилованием и т.п. с получением соединения формулы 3. Также пиперазин может быть защищен и модифицирован, как указано выше, после снятия защиты на последующей стадии, при необходимости.

На схеме А, стадия 2, соединение формулы 3 приводят в контакт с приемлемым соединением формулы 4 для образования соединения формулы I. Приемлемое соединение формулы 4 представляет собой HOR_5 или HNR_6R_7 , в котором R_5 или R_6 и R_7 являются такими, как требуется в конечном соединении формулы I.

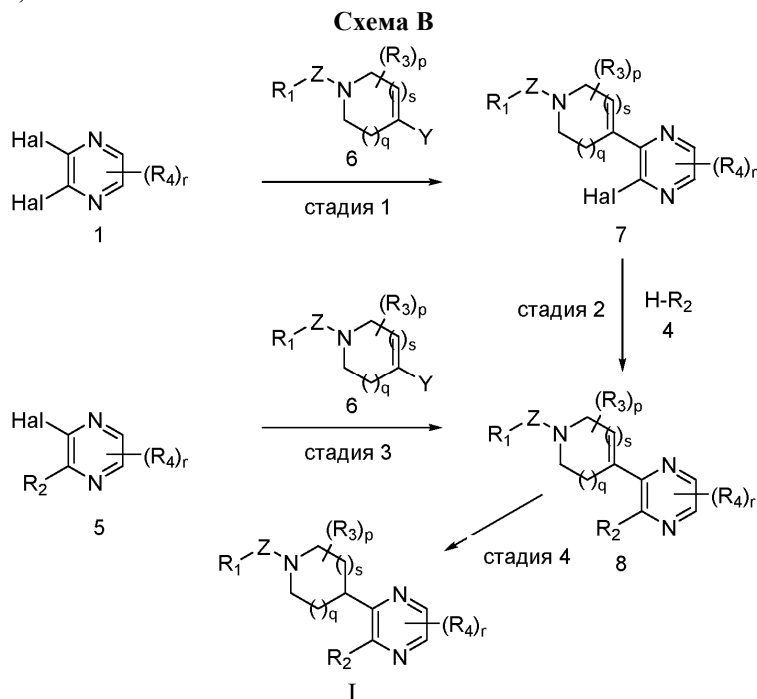
Когда соединение формулы 4 представляет собой амин, HNR_6R_7 , реакция проводится подходящим органическим растворителем, например диоксан, этанол, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид и т.п., с или без основания, такого как гидроксид натрия, диизопропилэтиламин и триэтиламин. Реакция обычно проводится при температуре от 20 до 150°C.

Когда соединение формулы 4 представляет собой спирт, HOR_5 , реакция проводится в подходящем органическом растворителе, например диоксан, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид и т.п., с или без основания, такого как гидрид натрия, гидрид лития, трет-бутоксид калия и т.п. Реакция обычно проводится при температуре от 0 до 150°C.

Альтернативно, как показано на схеме А, стадия 3, используя вышеописанную методику, приемлемое соединение формулы 1 можно вводить в контакт с приемлемым соединением формулы 2 для образования соединения формулы 5.

Как показано на схеме А, стадия 4, соединение формулы 5 можно приводить в контакт с соединением формулы 2 для образования соединения формулы I.

Будет очевидным для специалиста в данной области, что стадии на схеме А могут изменяться для образования соединений формулы I. В частности, порядок стадий, необходимых для получения соединений формулы I, зависит от конкретного синтезируемого соединения, исходного соединения и относительной лабильности замещенных заместителей. Другие варианты возможны и очевидны для специалиста в данной области, как это показано на схеме В.



На схеме В, стадия 1, приемлемое соединение формулы 1, как описано выше, контактирует с соответствующим соединением формулы 6 для образования соединения формулы 7. Соответствующее соединение формулы 6 представляет собой такое соединение, в котором R_1 , Z , R_3 , p , s и q являются такими, как требуется в окончательном соединении формулы I, или служит для образования R_1 , Z и R_3 , как требуется в окончательном соединении формулы I, и Y бороновая кислота или бороновый эфир. Также подразумевается, что группа, показанная как R_1-Z , может быть заменена соответствующей защитной группой, например метил, бензил, трет-ВОС или Cbz, последующее удаление защитной группы и введение R_1-Z , как требуется в окончательном продукте формулы I.

Такие реакции общеизвестны как реакция Сузуки и хорошо известны в данной области. В то время как реакция Сузуки показана на схеме В, подразумевается, что могут быть использованы другие реакции, образующие углерод-углеродную связь с соединениями формулы 6, имеющими Y другой, нежели бороновая кислота или сложные эфиры, с получением соединений формулы I.

На схеме В, стадия 2, соединение формулы 7 вводят в контакт с соответствующим соединением формулы 4 для образования соединения формулы 8.

Соответствующее соединение формулы 4 и общие условия реакции описаны выше на схеме А, стадия 2.

В другом варианте, схема В, стадия 3, описывает реакцию Сузуки с соответствующим соединением формулы 6 и соответствующим соединением формулы 5, как описано выше, для образования соединения формулы 8.

На схеме В, стадия 4, соединения формулы 8 восстанавливают до соединения формулы I. Такие восстановления хорошо известны в данной области техники. Реакция проводится в подходящем органическом растворителе, например диоксан, этанол, метанол, изопропанол, тетрагидрофуран и т.п. Реакция обычно проводится с использованием водорода и катализатора, например платиновый или палладиевый катализатор.

Будет очевидным для специалиста в данной области, что стадии на схеме В могут изменяться для образования соединений формулы I. В частности, порядок стадий, необходимых для получения соединений формулы I, зависит от конкретного синтезируемого соединения, исходного соединения и относительной лабильности замещенных заместителей.

Также подразумевается, что некоторые соединения формулы I могут быть обогащены другими соединениями формулы I при дополнительных не описанных стадиях. Соединения формулы I могут быть обогащены различными способами. Такие реакции включают в себя гидролиз, окисление, восстановление, алкилирование, амидирование и т.п. Также при необязательной стадии, не показанной на схемах

выше, соединения формулы I могут быть преобразованы в фармацевтически приемлемые соли способами, которые хорошо известны и очевидны в данной области. Нижеприведенные примеры являются иллюстративными и неограничивающими и представляют конкретные варианты реализации данного изобретения. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены для многих соединений в нижеприведенных примерах. Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (ТМС) с использованием условных обозначений для обозначения основных пиков, включая с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет) и уш (уширенный). Другие сокращения имеют свое обычное значение, если не указано иное. Масс-спектры регистрировали с помощью электрораспылительной ионизации (ЭСИ) или с использованием ионизации при атмосферном давлении, если не указано иное.

Нижеприведенные примеры были проведены в соответствующих сосудах и перемешивались как обычно. Продукты определенных композиций и примеров очищены высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), где это указано. Продукты определенных композиций и примеров очищены высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), где это указано.

ВЭЖХ Метод А: Насос: Shimadzu LC-8A; УФ/Вид: SPD-20A; Программное обеспечение: LcSolution. Была использована колонка Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ВД 30×100 мм и элюирована градиентами ACN (ацетонитрил) (содержащий 0,035% ТФК) и воды (содержащий 0,005% ТФК). Был использован 10-100% градиент ACN, если не указано иное.

ВЭЖХ Метод В: Насос: Waters 2525 или 2545; МС: ZQ; Программное обеспечение: MassLynx. Была использована колонка Xbridge™ C18, 5 мкм, ВД 30×75 мм и элюирована градиентами ACN (ацетонитрил) (содержащий 0,035% ТФК) и воды (содержащий 0,005% ТФК).

После выделения хроматографией растворитель удален и продукт получен упариванием фракций, содержащих продукт (например, GeneVac™), роторный испаритель, вакуумная колба, лиофилизация, и т.п.

Сокращения, используемые в данном документе, имеют свое обычное значение, если не указано иное. Например, используются следующие сокращения: ACN (ацетонитрил); вод (водный); Вос или трет-ВОС (трет-бутоксикарбонил); Cbz (карбобензилокси); ДХМ (дихлорметан); ДМСО (диметилсульфоксид); ТФК (трифторуксусная кислота); НОАс (уксусная кислота); MeOH (метанол); ПЭ (петролейный эфир); EA или EtOAc (этилацетат) и т.п.

Получение 1. (5-Хлор-2-фторфенил)(пиперидин-4-ил)метанона.

Раствор 2-бром-4-хлор-1-фторбензола (175 мкл, 1,377 ммоль) в ТГФ (4,59 мл) при -78°C обрабатывали н-бутиллитием (2,6н., 741 мкл, 1,928 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали 30 мин. К этому раствору добавляли трет-бутил 4-(метокси(метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (250 мг, 0,918 ммоль) одной порцией. Охлаждающую баню удаляли и полученную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Очистка автоматической флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 10% EtOAc в смеси изомеров гексана обеспечивала получение трет-бутил 4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-карбоксилата (287,9 мг, 92%) в виде желтого масла.

ЭСИ-МС m/z $[M+Na]^+$ 364,20.

Раствор трет-бутил 4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-карбоксилата (287,9 мг, 0,843 ммоль) в диоксане (2,41 мл) обрабатывали HCl (2,11 мл, 8,43 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли смесью изомеров гексана и фильтровали путем отсасывания с получением (5-хлор-2-фторфенил)(пиперидин-4-ил)метанона в качестве ее HCl соли (146 мг, 62,3%) в виде желтого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 242,20.

Получение 2. 4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидина.

К раствору 2,4-дифторфенола (10 г, 77 ммоль), PPh₃ (30,2 г, 115 ммоль) и трет-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (30,9 г, 154 ммоль) в ТГФ (400 мл) по каплям добавляли DEAD (18,3 мл, 115 ммоль) при температуре 0°C. После завершения добавления полученную смесь перемешивали при температуре 40°C 16 ч. Смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали с получением неочищенного продукта. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 80:1 ПЭ:EtOAc, обеспечивала получение трет-бутил 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата в виде масла (20 г, 83%). Раствор трет-бутил-4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (20 г, 63,8 ммоль) в 4:1 HCl/EtOAc (250 мл) перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, в виде его HCl соли в виде белого твердого вещества (15,4 г, 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,84 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 4,57 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 8,95 (уш д, 2H).

Получение 3. 3-Фтор-4-(пиперидин-4-илокси)бензонитрил.

Раствор 3,4-дифторбензонитрила (28 г, 201 ммоль) и трет-бутил 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (40,5 г, 201 ммоль) в ТГФ (500 мл) обрабатывали гидридом натрия (4 г, 100 ммоль) и пере-

мешивали при температуре 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь промыли водой, экстрагировали EtOAc, и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, получая трет-бутил 4-(4-циано-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилат (25 г, 39%).

Раствор трет-бутил 4-(4-циано-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (42 г, 131 ммоль), растворенный в 4:1 HCl/EtOAc (100 мл), перемешивали в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (12 г, 36%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,89 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 4,86 (м, 1H), 7,48 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 220,7.

Получение 4. 4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидина.

К раствору трет-бутил 4-(2,4-дифторбензоил)пиперидин-1-карбоксилата (1,28 г, 3,93 ммоль) в MeOH (15,7 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (0,372 г, 9,84 ммоль). Баню со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем гасили насыщенным водным NH₄Cl. Органический слой экстрагировали EtOAc, промыли H₂O и сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, что обеспечивало получение трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого гигроскопического твердого вещества.

К раствору трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,611 ммоль) в ДХМ (3,055 мл) при -78°C добавляли DAST (242 мкл, 1,833 ммоль). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин, затем гасили MeOH. Флэш-хроматография на силикагеле, используя градиент 0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана, обеспечивала получение трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла.

К раствору рацемического трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилата (148 мг, 0,449 ммоль) в диоксане (1,50 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 337 мкл, 1,348 ммоль). Смесь нагревали при температуре 45°C в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (109 мг, 91%) в виде белого твердого вещества.

Получение 5. (R)-4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидина.

трет-Бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат подвергали хиральному разделению СФХ с получением (R)-трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилата. (R)-трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат (2,8 г, 8,50 ммоль) растворяли в EtOAc (20 мл) и добавляли HCl (4 М в EtOAc, 21 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч. Упаривание растворителя обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (2,1 г, 93%).

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 229,9.

Получение 6. (S)-4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидин.

трет-Бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат, который подвергали хиральному разделению СФХ с получением (R)-трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилата. Соль HCl указанного в заголовке соединения получали таким же образом, как для Получения 5, используя (S)-трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-карбоксилат.

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 229,9.

Получение 7. 4-((2-Фторфенил)сульфонил)пиперидина.

Смесь 2-фторбензолтиола (0,764 мл, 7,15 ммоль), трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,816 г, 6,5 ммоль), и K₂CO₃ (1,348 г, 9,75 ммоль) в ACN (16,25 мл) нагревали при температуре 80°C в течение ночи. Реакционную смесь вылили в воду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-((2-фторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (1,98 г, 98%), которое переносили на следующую стадию без очистки.

Раствор трет-бутил 4-((2-фторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (1,98 г, 6,36 ммоль) в ТГФ (54,5 мл) и MeOH (18,2 мл) при температуре 0°C обрабатывали холодным раствором Oxone® (9,77 г, 15,9 ммоль) в воде (54,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, постепенно нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь вылили в воду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промыли водой и затем насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-50% EtOAc с 0,1% триэтиламина в смеси изомеров гептана с получением трет-бутил 4-((2-фторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтого масла (1,31 г, 60%).

Раствор трет-бутил 4-((2-фторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (1,31 г, 3,82 ммоль) в диоксане (12,7 мл) при комнатной температуре обрабатывали 4 М HCl в диоксане (9,55 мл, 38,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество растирали смесью изомеров гексана, фильтровали, собирали и лиофилизировали в течение ночи с получением указанного в заго-

ловке соединения в виде его HCl соли в виде белого твердого вещества (815,1 мг, 76%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 243,95.

Получение 8. 4-((2-Фтор-4-метоксифенил)сульфонил)пиперидина.

Смесь 2,4-дифторбензолтиола (0,810 мл, 7,15 ммоль), трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,816 г, 6,5 ммоль) и K_2CO_3 (1,348 г, 9,75 ммоль) в ACN (16,25 мл) нагревали при температуре 80°C в течение ночи. Реакционную смесь вылили в воду и дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((2,4-дифторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (2,141 г) в виде желтого масла, которое переносили на следующую стадию без очистки. Раствор трет-бутил-4-((2,4-дифторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (2,141 г, 6,50 ммоль) в ТГФ/MeOH (3:1, 74 мл) при температуре 0°C обрабатывали холодным раствором Oxone® (9,99 г, 16,25 ммоль) в воде (56 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, постепенно нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь вылили в воду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промыли водой и затем насыщенным водным NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 10-40% EtOAc с 0,1% триэтиламина в смеси изомеров гептана с получением трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (1,32 г, 56%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+Na]^+$ 383,80.

К суспензии трет-бутил 4-((2,4-дифторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,138 ммоль) в MeOH (461 мкл) по каплям добавляли метоксид натрия (25,6 мкл, 0,138 ммоль, 5,4 М в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при температуре 45°C в течение 20 мин, затем концентрировали в вакууме. Снятие защиты Вос проводили добавлением HCl (138 мкл, 0,553 ммоль, 4 М в диоксане) к неочищенной реакционной смеси в 300 мкл диоксана. Перемешивание при температуре 50°C в течение 24 ч с последующей концентрацией в вакууме обеспечивало получение указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (57 мг) в виде белого твердого вещества (10:1 региоизомерная смесь).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 274,00.

Получение 9. 4-((3-Фторфенил)сульфонил)пиперидина.

Смесь трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,58 ммоль), K_2CO_3 (0,742 г, 5,37 ммоль) и 3-фторбензолтиола (0,363 мл, 4,30 ммоль) в ACN (7,5 мл) перемешивали при температуре 23°C в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 17 ч, охлаждали до 23°C и разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, органическую фазу промыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, промывали EtOAc и сушили в вакууме с получением трет-бутил 4-((3-фторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (1,115 г, 100%) в виде желтого масла.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 255,9.

Смесь щелочного оксида алюминия (3,0 г, 29,4 ммоль) в воде (0,6 мл) перемешивали при температуре 23°C в течение 5 мин. Затем добавляли ACN (12 мл) после раствора трет-бутил 4-((3-фторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (1,115 г, 3,58 ммоль) в $CHCl_3$ (8 мл). Затем, добавляли Oxone® (6,60 г, 10,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали до 23°C, фильтровали, промывали $CHCl_3$ и фильтрат промыли водой (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, промывали $CHCl_3$ и сушили в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в толуоле (5 мл) и очищали с помощью хроматографии среднего давления, используя градиент 10-100% EtOAc с 0,1% триэтиламина в гептане на колонке с 80 г силикагеля (Single Step™) с получением трет-бутил 4-((3-фторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (0,769 г, 62,5%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+Na]^+$ 365,9.

К раствору трет-бутил 4-((3-фторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилат (756 мг, 2,201 ммоль) в диоксане (5,0 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане, 5,50 мл, 22,01 ммоль) при температуре 23°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре 23°C в течение 21 ч с получением белой суспензии. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали диоксаном и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (582,6 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 243,9.

Получение 10. 4-((3-Метоксифенил)сульфонил)пиперидин.

Указанное в заголовке соединение в виде его HCl соли получили таким же способом, как и Получение 9, за исключением того, что был использован дополнительный хлороформ вместо ACN на второй стадии.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 255,9.

Получение 10. 4-((4-Фторфенил)сульфонил)пиперидина.

Смесь трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 5,08 ммоль), 4-фторбензолтиола (0,663 мл, 6,10 ммоль) и K_2CO_3 (1,054 г, 7,62 ммоль) в ACN (12,71 мл) перемешивали при температуре 85°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали отсасыванием и растворитель

удаляли с получением трет-бутил 4-((4-фторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 95%) в виде белого твердого вещества. Раствор трет-бутил 4-((4-фторфенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г) в воде (16,06 мл) и MeOH (16,06 мл) обрабатывали Oxone® (5,92 г, 9,63 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Раствор фильтровали отсасыванием, и растворитель удаляли с получением трет-бутил 4-((4-фторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,66 ммоль, с выходом 97%) в виде белого твердого вещества.

Раствор трет-бутил 4-((4-фторфенил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (32,7 мг, 0,095 ммоль) в диоксане (238 мкл) при комнатной температуре обрабатывали HCl (4 М в диоксане, 190 мкл, 0,762 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (25 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 243,95.

Получение 11. 1-(2,4-Дифторбензил)пиперазина.

Смесь пиперазина (26,5 г, 308 ммоль) в ТГФ (350 мл) нагревали до 70°C и добавляли 1-(хлорметил)-2,4-дифторбензол (5 г, 30,8 ммоль). Суспензию нагревали при температуре 70°C в течение ночи. Твердое вещество (пиперазин) фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 92%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 213,04.

Получение 12. 4-(2-Фтор-4-метоксифенокси)пиперидина.

Раствор трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,496 г, 12,03 ммоль) в ТГФ (33,4 мл) при комнатной температуре обрабатывали 2-фтор-4-метоксифенолом (1,181 мл, 10,03 ммоль) и трифенилфосфином (3,16 г, 12,03 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли DEAD (40 мас.% в толуоле, 5,95 мл, 15,04 ммоль) по каплям через шприц. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 5 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Флэш-хроматография на силикагеле, используя градиент 10-100% EtOAc в смеси изомеров гексана обеспечивала получение трет-бутил 4-(2-фтор-4-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,78 г, 85%) в виде светло-желтого масла.

ЭСИ-МС m/z $[M+Na]^+$ 348,2.

Раствор трет-бутил 4-(2-фтор-4-метоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,78 г, 8,54 ммоль) в диоксане (21,36 мл) обрабатывали HCl (4 М в диоксане, 21,36 мл, 85 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Флэш-хроматография на силикагеле, используя градиент 5-30% MeOH в ДХМ, обеспечивала получение указанного в заголовке соединения в виде его HCl соли (1,7 г, 76%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 226,20.

Получение 13. 4-(4-Хлор-2-фторфенокси)пиперидин.

К раствору трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,242 ммоль) в ТГФ (4,14 мл) добавляли 4-хлор-2-фторфенол (0,15 мл, 1,366 ммоль) и трифенилфосфин (391 мг, 1,491 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли DEAD (0,81 мл, 2,050 ммоль) (40 мас.% в толуоле). Смесь нагревали при температуре 65°C в течение 15 ч. Материал концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением трет-бутил 4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 65%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 330,1.

К раствору трет-бутил 4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 0,819 ммоль) в диоксане (2,73 мл) добавляли HCl (4.н в диоксане, 1,0 мл, 4,09 ммоль). Смесь нагревали при температуре 40°C в течение 1,5 ч и затем концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (200 мг, 92%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 230,1.

Получение 14. 5-Хлор-6-(циклопропиламино)пиперазин-2,3-дикарбонитрила.

К раствору 5,6-дихлорпиперазин-2,3-дикарбонитрила (10,48 г, 52,7 ммоль) в ТГФ (263 мл) при температуре 0°C добавляли циклопропанамин (4,06 мл, 57,9 ммоль). Полученную ярко-желтую реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до 23°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc (3×250 мл). Органические слои объединили, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (5,9 г, 51,0%) в виде желтого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 220,0.

Получение 15. 5-Хлор-6-(изопропиламино)пиперазин-2,3-дикарбонитрила.

Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и Получение 14, используя изопропиламин вместо циклопропанамина. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке со-

единения (с выходом 72%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 222,0.

Получение 16. Метил 5,6-дихлорпиразин-2-карбоксилата.

Раствор метил 6-бром-5-гидроксипиразин-2-карбоксилата (3 г, 12,87 ммоль) и $POCl_3$ (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и впоследствии гасили льдом. Смесь экстрагировали с ДХМ и органические слои объединяли, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 75%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 208,0.

Получение 17. Метил 6-хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоксилата.

Раствор метил-5,6-дихлорпиразин-2-карбоксилата (5,75 г, 27,8 ммоль) и пропан-2-амина (11,83 мл, 139 ммоль) в диоксане (185 мл) перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч. Смесь вылили в воду и насыщенный солевой раствор, затем экстрагировали EtOAc (1×100 мл) и ДХМ (2×100 мл). Органические слои объединили, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали, и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (5,79 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 230,9.

Получение 18. Метил-6-хлор-5-(циклопропиламино)пиразин-2-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и Получение 17, используя циклопропанамин вместо изопропанамин. Растворитель удаляли с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (с выходом 88%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 228,1.

Получение 19. 6-Хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновая кислота.

В 50 мл круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли метил 6-хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоксилат (2,0 г, 8,71 ммоль) в диоксане (50 мл) и 1н. гидроксид натрия (43,5 мл, 43,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный материал растирали с ацетонитрилом (100 мл) и добавляли концентрированную HCl для регулировки pH 3. Полученный белый осадок собирали путем фильтрования как указанное в заголовке соединение (2,2 г, 100%).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1,23 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 2,51 (дт, $J=3,54, 1,89$ Гц, 3H), 4,30 (дт, $J=8,05, 6,47$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,30$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 216,5.

Получение 20. 6-Хлор-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида.

Объединяли 6-хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновую кислоту (1,3 г, 6,03 ммоль), диметиламина гидрохлорид (0,541 г, 6,63 ммоль), NATU (2,292 г, 6,03 ммоль) и DIPEA (4,21 мл, 24,11 ммоль) в ДМФА (50 мл) под азотом. Раствор перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч, гасили насыщенным соевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические слои разделяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (30% EtOAc в гептане) обеспечивает получение указанного в заголовке соединения (0,9 г, 61,5%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 243,4.

Получение 21. 6-Хлор-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида.

Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и Получение 20, используя метиламина гидрохлорид вместо диметиламина гидрохлорида. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (30% EtOAc в гептане) обеспечивает получение указанного в заголовке соединения (с выходом 64%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 229,5

Получение 22. 6-Хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрила.

К раствору метил 6-хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоксилата (530 мг, 2,308 ммоль) в MeOH (11,5 мл) добавляли NH_4OH (21,0 мл, 178 ммоль) при температуре 23°C. Полученную реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (50% EtOAc в гептане) с получением 6-хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоксамида (326,5 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 215,0.

Раствор 6-хлор-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоксамида (326 мг, 1,519 ммоль) и TEA (1,69 мл, 12,15 ммоль) в ДХМ (7,59 мл) обрабатывали трифторуксусным ангидридом (0,858 мл, 6,07 ммоль) по каплям через шприц при температуре 23°C и полученную оранжевую реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (5-25% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 197,0.

Получение 2.3 6-Хлор-5-(циклопропиламино)пиразин-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и Получение

22, используя метил 6-хлор-5-(циклопропиламино)пиазин-2-карбоксилат вместо метил 6-хлор-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (5-50% EtOAc в гептане) дает указанное в заголовке соединения (с выходом 85%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 195,1.

Получение 24. 6-Хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилпиазин-2-карбоксамида.

Смесь метил 5,6-дихлорпиазин-2-карбоксилата (400 мг, 1,932 ммоль), карбоната цезия (1259 мг, 3,86 ммоль) и 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина гидрохлорида (386 мг, 1,546 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали при температуре 120°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) до метил 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата (451,4 мг, 60,9%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 384,0.

К раствору метил 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата (451,4 мг, 1,176 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор 1н. NaOH (3,53 мл, 3,53 ммоль) при температуре 23°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. MeOH удаляли в вакууме, затем раствор подкисляли 1н. HCl до pH 3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл) и органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (600 мг), которую использовали без дальнейшей очистки.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 370,0.

Раствор 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (600 мг, 1,62 ммоль), гидрохлорида диметиламина (265 мг, 3,25 ммоль), NATU (926 мг, 2,43 ммоль) и DIPEA (1,134 мл, 6,49 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) в атмосфере азота перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, затем остаток растворяли в ДХМ, промыли H₂O, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Удаление растворителя в вакууме обеспечивало получение неочищенного указанного в заголовке соединения (700 мг), которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 397,0.

Получение 25. 6-Хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила.

Смесь метил 5,6-дихлорпиазин-2-карбоксилата (500 мг, 2,415 ммоль), 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина гидрохлорида (680 мг, 2,72 ммоль) и TEA (1,010 мл, 7,25 ммоль) в ДХМ (20 мл) нагревали при температуре 120°C в течение 3 ч. Смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением неочищенного метил 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата (950 мг, 102%), который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 383,8.

Смесь метил 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата (800 мг, 2,085 ммоль) и NH₄OH (20 мл, 154 ммоль) в MeOH (20 мл) нагревали при температуре 90°C в течение 16 ч. Смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением неочищенного 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамида (650 мг, 85%).

К раствору 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамида (250 мг, 0,678 ммоль) и TEA (0,425 мл, 3,05 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли TFAA (0,192 мл, 1,356 ммоль) по капле при температуре 0°C. Затем реакционный раствор оставляли нагреваться до 23°C в течение 2 ч. Смесь вылили в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой концентрировали в вакууме до неочищенного указанного в заголовке соединения (220 мг, 93%).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 350,8.

Получение 26. 6-Хлор-5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила.

Указанное в заголовке соединения было получено и очищено таким же способом, как и получение 25, используя 5,6-дихлорпиазин-2-карбоксилат и 4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидина гидрохлорид в виде субстратов реакции. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (20% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (с выходом 66,7%) в виде желтого масла.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 368,8.

Получение 27. 6-Хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила.

Указанное в заголовке соединения было получено и очищено таким же способом, как и получение 25, используя 5,6-дихлорпиазин-2-карбоксилат и 4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидина гидрохлорид в виде субстратов реакции с получением 6-хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила в виде его свободного основания (с выходом 30% после 3 стадий).

Получения 28 и 29. (S)-6-Хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрил и (R)-6-хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрил.

Рацемический 6-хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрил (240 мг, 0,654 ммоль) из вышеуказанной стадии разделяли с помощью хирального разделения СФХ с получением (S)-6-хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила (120 мг, 50,0%) и (R)-6-хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила (100 мг, 41,7%).

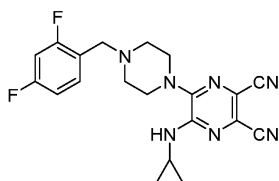
Получение 30. 3,6-Дихлор-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбонитрил.

К раствору 3,5,6-трихлорпиазин-2-карбонитрила (5 г, 23,99 ммоль) в диоксане (20 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли пропан-2-амин (4,09 мл, 48,0 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре 23°C в течение 4 ч, затем гасили насыщенным соевым раствором (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Органические слои объединили, сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (5-30% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 90%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,23 (д, J=6,83 Гц, 6H) 4,22 (дт, J=8,05, 6,47 Гц, 1H) 8,27 (д, J=7,81 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 231,0.

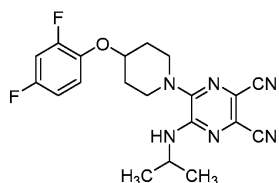
Пример 1. 5-(Циклопропиламино)-6-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиазин-2,3-дикарбонитрил



Раствор 1-(2,4-дифторбензил)пиперазина гидрохлорида (400 мг, 1,608 ммоль), 5-хлор-6-(циклопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрила (353 мг, 1,608 ммоль) и DIPEA (702 мкл, 4,02 ммоль) в ДХМ (16,1 мл) перемешивали при температуре 23°C в течение 4 ч. После удаления растворителя в вакууме неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (456 мг, 71,7%) в виде желтого твердого вещества.

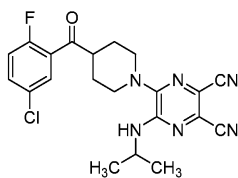
ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 396,0.

Пример 2. 5-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 1, используя 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина гидрохлорид и 5-хлор-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил в виде субстратов реакции. Удаление растворителя в вакууме обеспечивало получение неочищенного продукта (с выходом 99 %), который использовали без дальнейшей очистки.

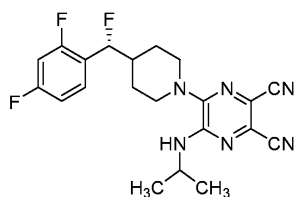
Пример 3. 5-(4-(5-Хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и получение 1, используя (5-хлор-2-фторфенил)(пиперидин-4-ил)метанола гидрохлорид и 5-хлор-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил в виде субстратов реакции. Удаление растворителя в вакууме обеспечивало получение неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 427,0.

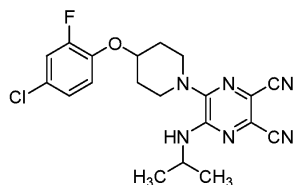
Пример 4. (R)-5-(4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и получение 1, используя (R)-4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидина гидрохлорид и 5-хлор-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил в виде субстратов реакции. Удаление растворителя обеспечивало получение неочищенного указанного в заголовке соединения (с выходом 96%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 415,0.

Пример 5. 5-(4-(4-Хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил

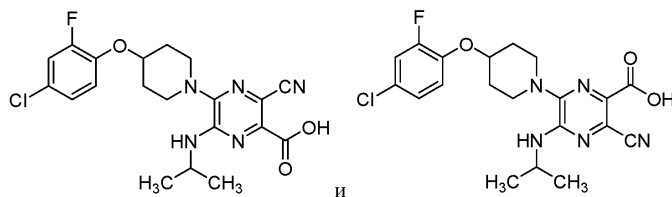


К раствору 5,6-дихлорпиазин-2,3-дикарбонитрила (150 мг, 0,754 ммоль) в ДХМ (7,5 мл) при температуре 0°C медленно добавляли пропан-2-амин (64,8 мкл, 0,754 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (395 мкл, 2,261 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем добавляли 4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидина гидрохлорид (281 мг, 1,055 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч и затем нагревали до 23°C в течение 2 ч. После удаления растворителя в вакууме неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-60% EtOAc в смеси изомеров гептана) с получением свободного основания указанного в заголовке соединения (212 мг, 67,8%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,20 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 1,83 (дтд, $J=12,63, 8,45, 8,45, 3,66$ Гц, 2H), 2,05 (ддд, $J=9,64, 6,71, 3,66$ Гц, 2H), 3,23 (ддд, $J=12,94, 9,03, 3,42$ Гц, 2H), 3,54-3,63 (м, 2H), 4,15-4,25 (м, 1H), 4,70 (дт, $J=7,81, 3,91$ Гц, 1H), 7,22 (дк, $J=8,85, 1,44$ Гц, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,39-7,49 (м, 2H), 8,10-8,10 (м, 1H).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 414,85.

Пример 6. 5-(4-(4-Хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновая кислота и 6-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновая кислота



К раствору 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрила (150 мг, 0,362 ммоль) в MeOH (1,0 мл) и диоксане (2,0 мл) добавляли 2н. раствор KOH (0,362 мл, 0,723 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 23°C в течение 4 ч. Затем добавляли 3,0 мл 1н. HCl раствор для регулировки pH 1-2. Перемешивание продолжали в течение 2 ч. После удаления смеси растворителя в вакууме неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-60% EtOAc в гептане) с получением смеси метил 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата и метил 6-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата (148 мг, 91%) в виде желтого масла.

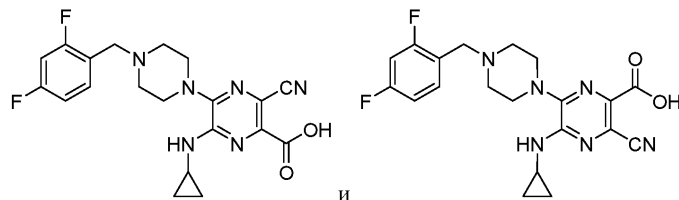
ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 447,9.

К раствору смеси метил 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата и метил 6-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата (132 мг, 0,295 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 2н. раствор KOH (184 мкл, 0,368 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч. Затем использовали раствор 1н. HCl для регулировки pH 3-4. После удаления смеси растворителя

теля в вакууме, полученную смесь указанных в заголовке соединений (154 мг, 83 мас.% желаемого продукта) сушили в высоком вакууме в течение 5 ч и непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 433,9.

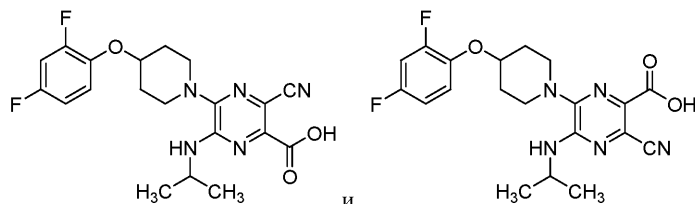
Пример 7. 3-Циано-6-(циклопропиламино)-5-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-карбоновая кислота и 3-циано-5-(циклопропиламино)-6-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 6, используя 5-(циклопропиламино)-6-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиазин-2,3-дикарбонитрил вместо 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрила. Указанное в заголовке соединение было получено в виде неочищенной смеси двух региоизомеров, которые использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

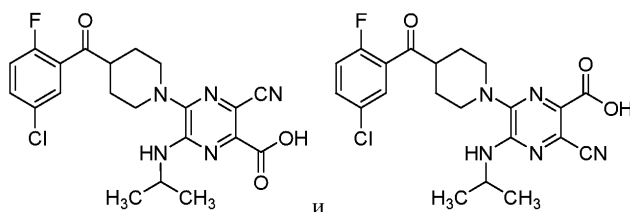
ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 415,0.

Пример 8. 3-Циано-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновая кислота и 3-циано-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 6, используя 5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил вместо 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрила. Указанное в заголовке соединение было получено в виде неочищенной смеси двух региоизомеров, которые использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

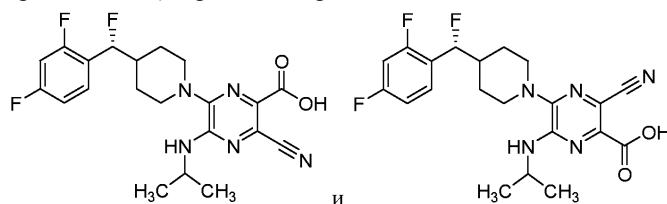
Пример 9. 5-(4-(5-Хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновая кислота и 6-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)-пиазин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 6, используя 5-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил вместо 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрила. Указанное в заголовке соединение было получено в виде неочищенной смеси двух региоизомеров, которые использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

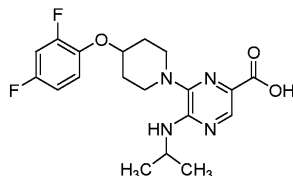
ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 446,0.

Пример 10. (R)-3-Циано-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновая кислота и (R)-3-циано-6-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)-пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 6, используя (R)-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрил вместо 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2,3-дикарбонитрила. Указанное в заголовке соединение было получено в виде неочищенной (1:1) смеси двух региоизомеров (с выходом 83%), которые использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 11. 6-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-пиазин-2-карбоновая кислота



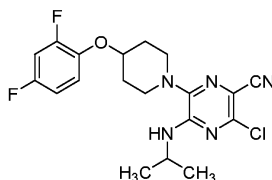
К перемешиваемому раствор метил 6-хлор-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата (300 мг, 1,306 ммоль) и 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина (418 мг, 1,959 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли по капле ТЕА (0,55 мл, 3,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 5 ч. Смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением метил 6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата, который использовали без дальнейшей очистки.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 407,0.

К раствору метил 6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоксилата (350 мг, 0,861 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 2н. NaOH раствор (20 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре 23°C в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и затем вылили в воду (10 мл), окисляли 2н. HCl для регулировки pH 3, и затем экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-70% EtOAc в смеси изомеров гексана) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (280 мг, 83%) в виде желтого масла.

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 393,0.

Пример 12. 3-Хлор-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбонитрил

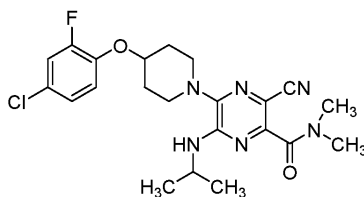


Смесь 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафтила (4,31 г, 6,92 ммоль), диацетоксипалладия (0,777 г, 3,46 ммоль), Cs₂CO₃ (16,92 г, 51,9 ммоль), 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина гидрохлорида (6,48 г, 26,0 ммоль) и 3,6-дихлор-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбонитрила (4 г, 17,31 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали в микроволновке при температуре 100°C в течение 30 мин. Реакция была продублирована с идентичными количествами и при тех же условиях для 8 партий. Партии объединяли, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-30% EtOAc в гептане) с последующей очисткой СФХ с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, 13%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,21 (д, J=6,35 Гц, 6H), 1,62-1,83 (м, 2H), 1,96-2,13 (м, 2H), 3,45-3,62, (м, 2H), 3,98 (ддд, J=13,30, 6,47, 3,66 Гц, 2H), 4,17 (дд, J=14,16, 6,35 Гц, 1H), 4,60 (дт, J=7,81, 3,91 Гц, 1H), 6,94-7,10 (м, 1H), 7,24-7,39 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,81 Гц, 1H).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 408,4.

Пример 13. 5-(4-(4-Хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиазин-2-карбоксамид



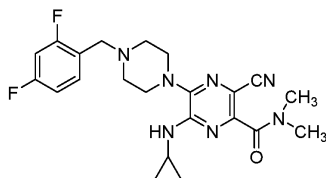
К раствору смеси 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)-пиазин-2-карбоновой кислоты и 6-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,096 ммоль в ДМФА (0,96 мл) добавляли

НАТУ (36,4 мг, 0,096 ммоль) и DIPEA (50,1 мкл, 0,287 ммоль) при температуре 23°C. После перемешивания реакционного раствора 10 мин добавляли диметиламин (96 мкл, 0,191 ммоль). Затем полученный раствор перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ, используя Метод А, с последующей очисткой СФХ с получением свободного основания указанного в заголовке соединения (5,4 мг, 12%) в виде желтой твердой пленки.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,28 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 1,94-2,02 (м, 2H), 2,12-2,20 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 3,12-3,19 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 2H), 4,30 (спт, $J=6,59$ Гц, 1H), 4,59 (тт, $J=7,38$, 3,60 Гц, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,16-7,23 (м, 2H).

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460,9.

Пример 14. 3-Циано-6-(циклопропиламино)-5-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамид

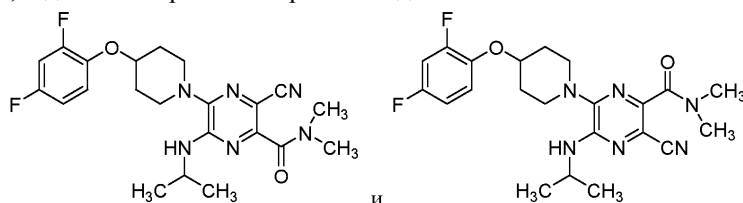


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 13, используя смесь 3-циано-6-(циклопропиламино)-5-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты и 3-циано-5-(циклопропиламино)-6-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-карбоновой кислоты в виде субстратов. Указанное в заголовке соединение в виде свободного основания в форме белого твердого вещества (с выходом 11%).

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 0,61-0,69 (м, 2H), 0,79-0,91 (м, 2H), 2,81 (тт, $J=7,20$, 3,78 Гц, 1H), 3,09 (с, 3H), 3,12-3,29 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,36-4,00 (м, 6H), 4,49 (с, 2H), 7,09-7,28 (м, 2H), 7,67 (тд, $J=8,54$, 6,35 Гц, 1H).

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,0.

Примеры 15 и 16. 3-Циано-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамид и 3-циано-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамид:



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 13, используя смесь 3-циано-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиперазин-2-карбоновой кислоты и 3-циано-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиперазин-2-карбоновой кислоты в виде субстратов. Неочищенный материал очищали с помощью ВЭЖХ Метод А, с последующей очисткой СФХ с получением:

3-циано-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамид (с выходом 14,5%) в виде почти белого твердого вещества:

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,23-1,30 (м, 6H) 1,86-2,00 (м, 3H) 2,06-2,17 (м, 2H) 2,98-3,17 (м, 7H) 3,46-3,54 (м, 1H) 3,58-3,66 (м, 1H) 4,21-4,34 (м, 1H) 4,50 (тд, $J=7,44$, 3,66 Гц, 1H) 6,83-6,90 (м, 1H) 6,95-7,03 (м, 1H) 7,14-7,22 (м, 1H);

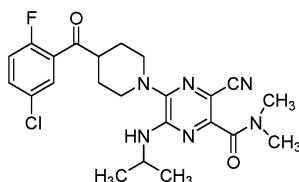
ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,0;

и 3-циано-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамид (с выходом 2,0%) в виде белого твердого вещества:

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,27 (д, $J=6,83$ Гц, 6H), 1,83-2,00 (м, 2H), 2,03-2,19 (м, 2H), 3,02-3,18 (м, 6H), 3,27-3,35 (м, 2H), 3,49-3,70 (м, 2H), 4,25 (т, $J=6,35$ Гц, 1H), 4,46-4,56 (м, 1H), 6,77-6,93 (м, 1H), 6,98 (дд, $J=11,35$, 8,42, 3,17 Гц, 1H), 7,17 (тд, $J=9,28$, 5,37 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,4.

Пример 17. 5-(4-(5-Хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиперазин-2-карбоксамид

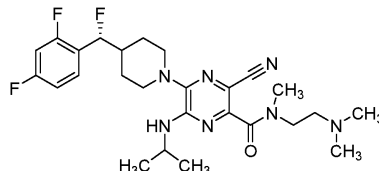


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 13, используя смесь 5-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновой кислоты и 6-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновой кислоты в виде субстратов. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью ВЭЖХ Метод В с получением его ТФК соли (с выходом 44%) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,22-1,29 (м, 6H), 1,85-1,96 (м, 2H), 1,96-2,06 (м, 2H), 2,89-2,97 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 3,09-3,15 (м, 3H), 3,33-3,41 (м, 1H), 3,58-3,65 (м, 2H), 4,28 (т, $J=6,35$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=10,25, 8,79$ Гц, 1H), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H).

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 473,0.

Пример 18. (R)-3-Циано-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)-этил)-6-(изопропиламино)-N-метилпиазин-2-карбоксамид

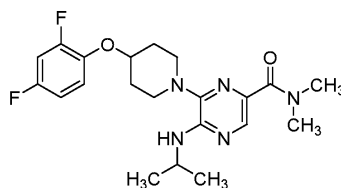


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 13, используя смесь (R)-3-циано-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновой кислоты и (R)-3-циано-6-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбоновой кислоты (1:1), и N1,N1,N2-тримилэтан-1,2-диамина в виде субстратов реакции. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 50:1-15:1 ДХМ:MeOH, с последующей очисткой СФХ обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (с выходом 17%) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,27 (д, $J=5,2$ Гц, 6H), 1,57-1,60 (м, 2H), 3,57 (уш с, 8 H), 4,48 (с, 2H), 4,66 (квин, $J=6,59$ Гц, 1H), 7,11-7,24 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,68 (тд, $J=8,54, 6,35$ Гц, 1H), 8,83 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 518,1.

Пример 19. 6-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиазин-2-карбоксамид

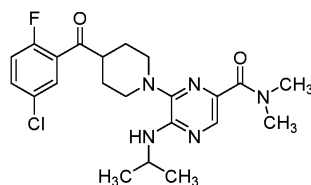


Смесь 6-хлор-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиазин-2-карбоксамид (50 мг, 0,206 ммоль), DIPEA (0,144 мл, 0,824 ммоль) и 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина гидрохлорида (103 мг, 0,412 ммоль) в диоксане (2,0 мл) нагревали при температуре 180°C в микроволновке в течение 4 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, используя Метод А с получением указанного в заголовке соединения в виде его ТФК соли (10 мг, 12%) в виде желтой пленки.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,21 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 1,77-1,97 (м, 2 H), 2,07 (уш с, 2H), 2,81-3,00 (м, 2H), 3,15 (д, $J=19,53$ Гц, 2H), 3,38 (м, 6H), 4,22 (дд, $J=14,40, 6,59$ Гц, 1H), 4,54 (дт, $J=7,93, 4,09$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=8,30$ Гц, 1H), 6,93-7,08 (м, 1H), 7,21-7,43 (м, 2H), 8,01 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 420,4.

Пример 20. 6-(4-(5-Хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиазин-2-карбоксамид



6-(4-((5-Хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиазин-2-карбоксамид был получен и очищен таким же способом, как и в примере 19, используя (5-хлор-2-фторфенил)(пиперидин-4-ил)метанол вместо 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина гидрохлорида. Очистка с помощью ВЭЖХ, используя Метод А обеспечивала получение 6-(4-((5-хлор-2-фторфенил)(гидрокси)метил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиазин-2-карбоксамид в виде его ТФК соли (47 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,09-1,29 (м, 6H) 1,36 (д, $J=12,69$ Гц, 1H) 1,48-1,72 (м, 2H) 1,81 (д, $J=12,20$ Гц, 1H), 2,53-2,55 (м, 2 H), 2,94 (с, 3H) 3,10 (с, 3H) 3,31-3,48 (м, 2H) 4,19 (дд, $J=14,40, 6,59$ Гц,

¹H) 4,65 (д, J=6,35 Гц, 1H) 5,98 (д, J=8,30 Гц, 1H) 7,15-7,32 (м, 1H) 7,32-7,42 (м, 1H) 7,48 (дд, J=6,10, 2,69 Гц, 1H) 7,98 (с, 1H);

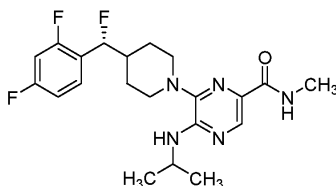
ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 450,3.

К раствору 6-(4-((5-хлор-2-фторфенил)гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида (42 мг, 0,093 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (99 мг, 0,233 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре 23°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и дважды очищали с помощью ВЭЖХ, используя Метод А, с получением указанного в заголовке соединения в виде его ТФК соли (0,5 мг, 1,0%) в виде прозрачной пленки.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 1,29 (м, 6H), 1,93 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 3,33-3,34 (м, 6H), 4,33 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,74 (м, 2H), 8,07 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 450,3.

Пример 21. (R)-6-(4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида

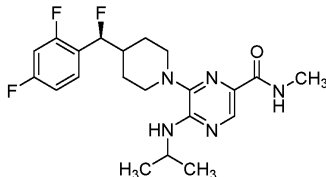


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 19, используя (R)-4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидина гидрохлорид и 6-хлор-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида в виде субстратов реакции. Указанное в заголовке соединение было получено в виде его ТФК соли (с выходом 11%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,20 (д, J=6,35 Гц, 6H), 1,34 (д, J=12,69 Гц, 1H), 1,49-1,78 (м, 2H), 1,93 (д, J=12,20 Гц, 1H), 2,09 (уш с, 1H), 2,60-2,76 (м, 2H), 2,77 (д, J=4,88 Гц, 3H), 3,22-3,55 (м, 2H), 4,20-4,24 (м, 1H), 5,45-5,68 (м, 1H), 6,13 (д, J=8,30 Гц, 1H), 7,20 (т, J=8,30 Гц, 1H), 7,34 (т, J=10,01 Гц, 1H), 7,51-7,65 (м, 1H), 7,94 (д, J=4,88 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 422,2.

Пример 22. (S)-6-(4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида

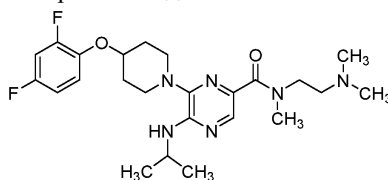


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 19, используя (S)-4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидина гидрохлорид и 6-хлор-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида в виде субстратов реакции. Указанное в заголовке соединение было получено в виде его соли ТФК (с выходом 14%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,20 (д, J=6,35 Гц, 6H), 1,34 (д, J=11,72 Гц, 1H), 1,49-1,78 (м, 2H), 1,93 (д, J=13,18 Гц, 1H), 2,09 (д, J=3,91 Гц, 1H), 2,57-2,66 (м, 2H), 2,76-2,77 (д, J=4,9 Гц, 3H), 3,42-3,45 (м, 2H), 4,19-4,26 (м, 1H), 5,42-5,69 (м, 1H), 6,12 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,11-7,27 (м, 1H), 7,29-7,40 (м, 1H), 7,51-7,65 (м, 1H), 7,94 (д, J=4,88 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z [M+H]⁺ 422,2.

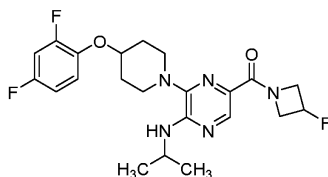
Пример 23. 6-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида



К раствору 6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты (65 мг, 0,166 ммоль), N1,N1,N2-триметилэтан-1,2-диамина (16,93 мг, 0,166 ммоль) и НАТУ (126 мг, 0,331 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли DIPEA (0,02 мл, 0,13 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре 23°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл) и промыли водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 50:1-2:1 ДХМ/MeOH обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (70 мг, 89%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,27 (д, $J=5,2$ Гц, 6H), 1,57-1,60 (м, 2H), 3,57 (уш с, 8 H), 4,48 (с, 2H), 4,66 (квин, $J=6,59$ Гц, 1H), 7,11-7,24 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,68 (тд, $J=8,54$, 6,35 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H); ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477,1.

Пример 24. (6-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-ил)(3-фторазетидин-1-ил)метанон

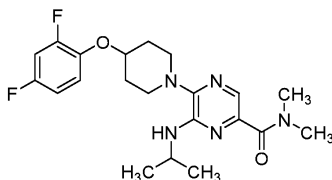


Указанное в заголовке соединение было получено таким же способом, как и в примере 23, используя 3-фторазетидина гидрохлорид вместо N1,N1,N2-триметилэтан-1,2-диамина. Очистка с помощью ВЭЖХ, используя Метод В, обеспечивает получение ТФК соли указанного в заголовке соединения (с выходом 67,5%) в виде бледно-желтого полутвердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,16-1,30 (м, 6H), 1,84-1,95 (м, 2H), 2,09 (уш с, 2H), 2,91 (д, $J=9,28$ Гц, 2H), 3,12-3,20 (м, 1H), 3,34 (уш с, 1H), 3,96-4,09 (м, 1H), 4,21-4,42 (м, 2H), 4,51-4,64 (м, 2H), 4,83-4,95 (м, 1H), 5,32-5,52 (м, 1H), 6,33 (д, $J=8,30$ Гц, 1H), 6,99-7,06 (м, 1H), 7,24-7,39 (м, 2H), 8,24-8,30 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450,0.

Пример 25. 5-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамид

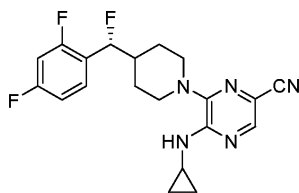


Раствор 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамид (300 мг, 0,756 ммоль), пропан-2-амина (89 мг, 1,512 ммоль) и DIPEA (391 мг, 3,02 ммоль) в диоксане (2,0 мл) нагревали при температуре 140°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ, используя Метод В с получением соли ТФК указанного в заголовке соединения (29 мг, 9,1%) в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,16-1,22 (м, 6H) 1,83-1,93 (м, 2H) 2,02-2,11 (м, 2H) 2,91-3,00 (м, 5 H) 3,04 (с, 3H) 3,39 (д, $J=3,91$ Гц, 2H) 4,07-4,16 (м, 1H) 4,55 (тт, $J=8,05$, 3,91 Гц, 1H) 5,81 (д, $J=7,81$ Гц, 1H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,25-7,37 (м, 2H) 7,59-7,63 (м, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,0.

Пример 26. (R)-5-(Циклопропиламино)-6-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил

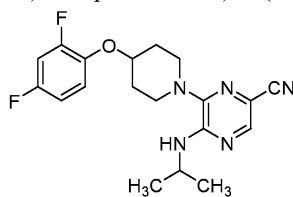


Раствор 6-хлор-5-(циклопропиламино)пиразин-2-карбонитрила (2 мг, 10,28 мкмоль), (R)-4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидина гидрохлорида (41,1 мг, 0,155 ммоль) и DIPEA (26,6 мг, 0,206 ммоль) в диоксане (0,34 мл) нагревали при температуре 120°C в течение 10 ч. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ, используя Метод А, с получением ТФК соли указанного в заголовке соединения (с выходом 40,6%) в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 0,67-0,70 (м, 2H), 0,88-0,92 (м, 2H), 1,43-1,45 (м, 1H), 1,42-1,74 (м, 2H), 1,99-2,06 (м, 1H), 2,08-2,13 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 3H), 3,32-3,60 (м, 2H), 5,48 (дд, $J=42,2$, 7,6 Гц, 1H), 6,99-7,08 (м, 2H), 7,49-7,54 (м, 1H), 8,08 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388,3.

Пример 27. 6-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбонитрил

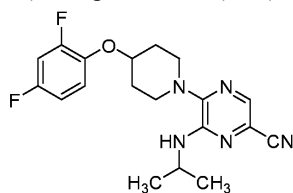


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 26, используя 6-хлор-5-(изопропиламино)пиазин-2-карбонитрил и 4-(2,4-дифторфенокси)пиперидина гидрохлорид в виде субстратов реакции. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью ВЭЖХ, используя Метод А с получением соли ТФК (с выходом 50,0%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,27-1,33 (м, 6H), 1,97-2,05 (м, 2H), 2,13-2,22 (м, 2H), 3,17-3,24 (м, 2H), 3,45-3,51 (м, 2H), 4,42-4,45 (м, 1H), 4,50-4,53 (м, 1H), 6,91-7,01 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,21-7,30 (м, 1H), 8,15 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,3.

Пример 28. 5-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбонитрил

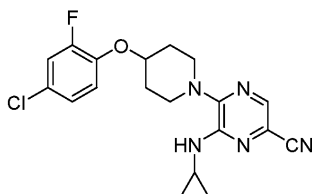


Смесь 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила (150 мг, 0,428 ммоль), пропан-2-амин (0,728 мл, 8,55 ммоль) и TEA (0,596 мл, 4,28 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) нагревали при температуре 80°C в течение 16 ч. Смесь вылили в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10-100% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (53,7 мг, 33,6%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,23 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,89-1,86 (м, 2H), 2,16-2,07 (м, 2H), 3,10-3,06 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 2H), 4,13-4,10 (м, 1H), 4,49-4,47 (м, 1H), 5,23 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 1H), 7,01-7,00 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H).

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,8.

Пример 29. 5-(4-(4-Хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(циклопропиламино)пиазин-2-карбонитрил

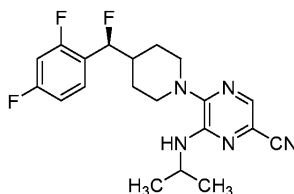


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 28, используя 6-хлор-5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрил и циклопропанамин в виде субстратов реакции. Указанное в заголовке соединение было получено в виде свободного основания (с выходом 52%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,53-0,56 (м, 2H) 0,86-0,91 (м, 2H) 1,94 (ддт, $J=17,33$, 7,44, 3,72, 3,72 Гц, 2H) 2,05-2,13 (м, 2H) 2,74-2,79 (м, 1H) 3,08-3,14 (м, 2H) 3,46-3,52 (м, 3H) 4,46 (тт, $J=7,26$, 3,48 Гц, 1H) 5,12 (уш с, 1H) 6,93-6,97 (м, 1H) 7,03-7,06 (м, 1H) 7,12 (дд, $J=10,74$, 2,44 Гц, 1H) 7,92 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,9.

Пример 30. (S)-5-(4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиазин-2-карбонитрил



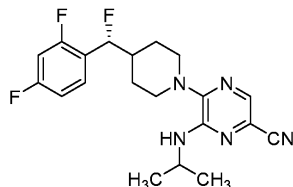
Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 28, используя (S)-6-хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрил в виде субстрата вместо 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиазин-2-карбонитрила. Ука-

занное в заголовке соединение очищали с помощью ВЭЖХ с получением HCl соли (с выходом 14,2%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,46-1,44 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,98-1,96 (м, 1H), 2,03-2,01 (м, 1H), 2,82-2,74 (м, 2H), 3,76-3,70 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 5,50 (дд, $J=48$, 7,2 Гц, 1H), 7,06-6,98 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,79 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,9.

Пример 31. (R)-5-(4-((2,4-Дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрил

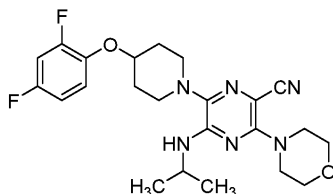


Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 28, используя (R)-6-хлор-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрил в виде субстрата вместо 6-хлор-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрила. Указанное в заголовке соединение очищали с помощью ВЭЖХ с получением HCl соли (с выходом 29,7%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,46-1,44 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 2H), 1,98-1,96 (м, 1H), 2,03-2,01 (м, 1H), 2,82-2,74 (м, 2H), 3,76-3,70 (м, 1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 5,50 (дд, $J=48$, 7,2 Гц, 1H), 7,06-6,98 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,79 (с, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389,9.

Пример 32. 6-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-3-морфолинопиразин-2-карбонитрил

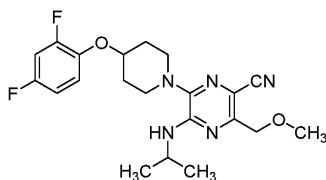


Объединяли 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил (12,21 мг, 0,020 ммоль), диацетоксипалладий (2,202 мг, 9,81 мкмоль), Cs_2CO_3 (47,9 мг, 0,147 ммоль), 3-хлор-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрил (20 мг, 0,049 ммоль) и морфолин (8,54 мг, 0,098 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь нагревали при микроволновке при температуре 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ, используя Метод А, с получением указанного в заголовке соединения в виде его ТФК соли (4 мг, 18%) в виде бежевой пленки.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,12-1,37 (м, 6H), 1,94 (тд, $J=8,54$, 4,39 Гц, 2H), 2,04-2,21 (м, 2H), 2,88 (ддд, $J=12,33$, 8,91, 3,17 Гц, 2H), 3,17-3,29 (м, 2H), 3,53-3,67 (м, 4H), 3,73-3,86 (м, 4H), 4,15-4,31 (м, 1H), 4,37-4,50 (м, 1H), 6,80-6,92 (м, 1H), 6,98 (ддд, $J=11,35$, 8,67, 2,93 Гц, 1H), 7,17 (тд, $J=9,28$, 5,37 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,4.

Пример 33. 6-(4-(2,4-Дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-3-(метоксиметил)-пиразин-2-карбонитрил

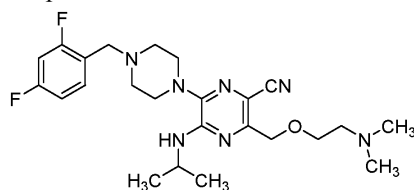


Объединяли 3-хлор-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрил (50 мг, 0,123 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8,97 мг, 0,012 ммоль), метоксиметилтрифторборат калия (74,5 мг, 0,490 ммоль) и 2н. Na_2CO_3 (0,5 мл) в диоксане (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновке при температуре 130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали дважды с помощью ВЭЖХ, используя Метод А, с получением указанного в заголовке соединения в виде его ТФК соли (6 мг, 10%) в виде желтой пленки.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,27 (д, $J=6,35$ Гц, 6H), 1,87-2,04 (м, 2H), 2,08-2,20 (м, 2H), 3,05 (ддд, $J=12,45$, 8,54, 3,42 Гц, 2H), 3,37-3,50 (м, 2H), 4,28-4,41 (м, 1H), 4,43-4,53 (м, 3H), 6,80-6,93 (м, 1H), 6,98 (ддд, $J=11,35$, 8,66, 2,93 Гц, 1H), 7,17 (тд, $J=9,28$, 5,37 Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,4.

Пример 34. 6-(4-(2,4-Дифторбензил)пиперазин-1-ил)-3-((2-(диметиламино)этокси)метил)-5-(изопропиламино)пирозин-2-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение было получено и очищено таким же способом, как и в примере 33, используя 2-(диметиламино)этоксиметилтрифторборат калия вместо метоксиметилтрифторбората калия. Указанное в заголовке соединение было получено в виде его соли ТФК (с выходом 2%) в виде прозрачной пленки.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 1,26-1,29 (м, 6H), 2,94 (с, 6H), 3,24-3,46 (м, 6H), 3,67 (с, 2H), 3,95-3,97 (м, 2H), 4,38-4,39 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,65-4,68 (м, 4H), 7,12-7,30 (м, 2H), 7,67 (д, $J=6,35$ Гц, 1H);

ЭСИ-МС m/z $[M+H]^+$ 474,4.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены отдельно или в виде фармацевтической композиции. На практике, соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно вводят в виде фармацевтических композиций, в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. Удельный вес и природа любого фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества(веществ) определяются свойствами выбранного соединения в соответствии с настоящим изобретением, выбранным способом введения и стандартной фармацевтической практикой.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие: соединение в соответствии с настоящим изобретением и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. При осуществлении лечения пациента в случае необходимости такого лечения соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в любой форме и путем, который делает соединение биологически доступным. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены различными путями, в том числе перорально, в частности, в виде таблеток и капсул. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены парентеральным способом, более конкретно путем ингаляции, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, трансдермально, интраназально, ректально, вагинально, через глаз, местно, сублингвально и буккально, внутрибрюшинно, в жировую ткань, интратекально и с помощью целенаправленной доставки, например с помощью катетера или стента. Специалист в данной области может легко выбрать нужную форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, устройства или состояния, подлежащего лечению, стадии заболевания или состояния и других соответствующих обстоятельств. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены пациенту, например, в виде таблеток, капсул, саше, листов, пастилок, облаток, эликсиров, мазей, трансдермальных пластырей, аэрозолей, ингаляций, суппозитория, растворов и суспензий.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением готовят с помощью способов, хорошо известных в фармацевтической области, и содержат по меньшей мере одно из соединений в соответствии с настоящим изобретением в качестве активного ингредиента. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением может варьировать в зависимости от его конкретной формы и может составлять от 1 до около 50 мас.% единичной дозированной формы.

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" касается материалов, обычно используемых при получении фармацевтических композиций, и они должны быть фармацевтически чистыми и не токсичными в используемых количествах. Как правило, они представляют собой твердое вещество, полутвердое вещество или жидкий материал, который в агрегате может служить в качестве носителя или среды для активного ингредиента. Некоторые примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences и Handbook of Pharmaceutical Excipients и включают разбавители, разжижители, носители, мазевые основы, связующие вещества, дезинтеграторы, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, подсластители, ароматизаторы, гелевые основы, матрицы с замедленным высвобождением, стабилизаторы, консерванты, растворители, суспендирующие агенты, буферы, эмульгаторы, красители, пропелленты, покрывающие агенты и другие. Данные фармацевтические композиции предпочтительно формулируют в виде единичной дозированной формы, где каждая доза, как правило, содержит от около 0,5 до около 100 мг соединений настоящего в соответствии с настоящим изобретением.

Термин "единичная дозированная форма" касается физически дискретной единицы, содержащей заданное количество активного ингредиента, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем, которая вводится один или более раз на протяжении всего режима дозирования с получением желаемого терапевтического эффекта. Могут быть приняты одна или более "единичных дозированных

форм", чтобы повлиять на дозировку лечения при ежедневном графике.

В одном из конкретных вариантов реализации композиция представляет собой фармацевтическую композицию, адаптированную для перорального введения, такую как таблетка, или капсула, или жидкий препарат, например раствор или суспензия, адаптированная для перорального введения. В еще одном другом конкретном варианте фармацевтическая композиция представляет собой жидкую композицию, адаптированную для парентерального введения.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением изобретения являются модуляторами GPR6 и как таковые полезны при лечении и профилактике состояний, связанных с GPR6. Как уже упоминалось выше, основные стриарные цели допаминэргической иннервации находятся в медиальных шиповатых нейронах (MCN) стриопаллидарных (непрямых) и стриатонигральных (прямых) путей выхода. MCN прямые пути выхода экспрессируют допаминовые рецепторы D1, тогда как те, что расположены в непрямом пути, экспрессируют рецепторы D2. GPR6 преобладает в D2 рецепторе, экспрессирующем MCN в полосатом теле, где активность GPR6 функционально противоположна сигнализации D2 рецептора. Антагонизм или обратный агонизм Gs, связанных GPR6, уменьшает цАМФ в MCN и обеспечивает функциональную альтернативу допаминопосредованной активации рецепторов D2.

Антагонизм или обратный агонизм Gs, связанный с GPR6, обеспечивает функциональную альтернативу допаминопосредованной активации рецепторов D2. Таким образом, соединения, которые модулируют активность GPR6, являются приемлемыми для лечения различных неврологических и психических расстройств, например для двигательных расстройств, включая болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, либо по отдельности, либо в комбинации с другими средствами, которые одобрены для лечения болезни Паркинсона, в том числе L-ДОПА, допаминэргические агонисты, ингибиторы MAO B, ингибиторы ДОПА-декарбоксилазы и ингибиторы C(O)MT. Другие представленные заболевания, которые могут быть подвергнуты лечению путем модуляции GPR6, включают наркотическую зависимость и расстройства пищевого поведения, когнитивные расстройства, шизофрению, биполярные расстройства и депрессию. В другом варианте реализации соединение в соответствии с настоящим изобретением предназначено для применения в качестве лекарственного средства для лечения состояний, связанных с GPR6, описанных в настоящем документе. Соединения настоящего изобретения в соответствии с настоящим изобретением могут быть полезны в качестве модуляторов GPR6 для различных субъектов (например, людей, млекопитающих, не относящихся к человеку, и не млекопитающих).

Используемые в данном документе термины "состояние", "расстройство" и "заболевание" относятся к любому нездоровому или ненормальному состоянию. Термин "состояние, связанное с GPR6" включает состояния, расстройства и заболевания, в которых модуляторы GPR6 обеспечивают терапевтическую пользу, такие как болезнь Паркинсона, леводопы, индуцированная дискинезией, и болезнь Хантингтона, наркотическая зависимость, расстройства пищевого поведения, когнитивные расстройства, шизофрения, биполярные расстройства и депрессия.

Термины "лечить", "лечение" и "терапия" включают улучшение состояний, описанных в данном документе. Термины "лечить", "лечение" и "терапия" включают все процессы, обеспечивающие замедление, прерывание, задержку, контролирование или прекращение состояния или развитие состояний, описанных в данном документе, но необязательно указывает на полное устранение всех симптомов или излечение от состояния. Термины "лечить", "лечение" и "терапия" предназначены для включения терапевтического лечения таких расстройств. Термины "лечить", "лечение" и "терапия" предназначены для включения профилактического лечения таких расстройств.

Используемые в данном документе термины "пациент" и "субъект" включают людей и млекопитающих, не относящихся к человеку, например млекопитающих, таких как мыши, крысы, морские свинки, собаки, кошки, кролики, коровы, лошади, овцы, козы и свиньи. Термин также включает птиц, рыб, рептилий, амфибий и т.п. Понятно, что более конкретным пациентом является человек. Кроме того, более конкретными пациентами и субъектами являются млекопитающие, не относящиеся к человеку, такие как мыши, крысы и собаки.

Используемый в данном документе термин "эффективное количество" касается количества соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое лечит, при введении одной или нескольких доз пациенту, страдающему от указанного состояния. Эффективное количество может быть легко определено практикующим диагностом, как и специалистом в данной области, при использовании известных методов и путем оценки результатов, полученных в аналогичных условиях. При определении эффективного количества, дозы, во внимание диагностом принимается ряд факторов, в том числе, но не ограничиваясь ими, вид пациента, его размер, возраст и общее состояние здоровья; специфическое состояние, расстройство или заболевание; степень, или вовлеченность, или тяжесть состояния, расстройства или заболевания; реакцию отдельного пациента; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимой рецептуры; схема приема; использование сопутствующего лекарственного средства и другие соответствующие обстоятельства. Эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением - терапевтическая дозировка, как ожидается, находится в диапазоне от 1 до 200 мг. Конкретные количества могут быть определены специалистом в данной области. Хотя эти дозы основаны на среднем человеческом субъекте, имеющем массу от около 60 до около 70 кг, врач

сможет определить соответствующую дозу для других пациентов.

Активность соединений в качестве модуляторов GPR6 может быть определена с помощью разных способов, включая *in vitro* и *in vivo* способы.

Пример А.1.

Ингибирование активности цАМФ в GPR6 *in vitro* исследовании.

Это клеточное исследование измеряет способность соединений ингибировать конститутивную активность цАМФ GPR6 рецептора, экспрессируемого в CHO-K1 клетках. CHO клетки стабильно экспрессировали GPR6 рецептор, чья экспрессия контролируется тетрациклин-индуцибельным элементом. Клетки выращивали в среде, содержащей F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200 мкг/мл гигромицина. Экспрессию рецептора GPR6 индуцировали в течение 20 ч с помощью 1 мкг/мл доксициклина (sigma D9891) в культуральной среде. После добавления доксициклина клетки наносили на планшеты с плотностью 250-500 клеток/лунку в полуобъемные черные планшеты с прозрачным дном (Costar) и помещали в инкубатор (37°, 5% C(O)₂) на 20 ч до исследования цАМФ.

Культуральную среду удаляли с клеток и их промывали 50 мкл буфера Рингера (MgCl₂ 0,047 мг/мл, NaH₂PO₄ 0,18 мг/мл, Na₂HPO₄ 0,1 мг/мл, KCl 0,34 мг/мл, NaHC(O)₃ 1,26 мг/мл, D-глюкоза 1,8 мг/мл, NaCl 7 мг/мл; pH 7,4). Соединения, суспендированные в ДМСО, разводили буфером Рингера, который содержал 0,5% БСА свободного от жирной кислоты, и инкубировали клетки в течение 45 мин при 37° и 5% C(O)₂. После инкубирования клеток их инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре с раствором меченного Eu-цАМФ из набора исследования Perkin Elmer Lance HTRF UltracAMP (TRF0264). Затем добавляли раствор ULightTM-anti-cAMP из набора Lance HTRF и инкубировали на шейкере при комнатной температуре в течение 1 ч и затем проводили HTRF детектирование на BMG PolarStar Omega.

Получали IC₅₀ кривые, используя логистическое уравнение с четырьмя параметрами, используя GraphPad Prism 5.03. Измеренные IC₅₀ значения (мкМ) примеров соединений в этом исследовании приведены в таблице ниже.

Пример А.2.

Ингибирование активности цАМФ в GPR6 *in vitro* исследовании.

Это клеточное исследование измеряет способность соединений ингибировать конститутивную активность цАМФ GPR6 рецептора, экспрессируемого в CHO-K1 клетках. CHO клетки стабильно экспрессировали GPR6 рецептор, чья экспрессия контролируется тетрациклин индуцибельным элементом. Клетки выращивали в среде, содержащей F12K, 10% FBS, 1% Penn/Strep, 200 мкг/мл гигромицина. Экспрессию рецептора GPR6 индуцировали в течение 20 ч с помощью 2 мкг/мл доксициклина (sigma D9891) в культуральной среде. После добавления доксициклина клетки наносили на планшеты с плотностью 450-750 клеток/лунку в 96-луночные полуобъемные черные планшеты для культур (Costar) и помещали в инкубатор (37°, 5% C(O)₂) на 20 ч до исследования цАМФ.

Культуральную среду удаляли с клеток и их промывали 50 мкл буфера Рингера (MgCl₂ 0,047 мг/мл, NaH₂PO₄ 0,18 мг/мл, Na₂HPO₄ 0,1 мг/мл, KCl 0,34 мг/мл, NaHC(O)₃ 1,26 мг/мл, D-глюкоза 1,8 мг/мл, NaCl 7 мг/мл; pH 7,4). Соединения, суспендированные в ДМСО, разводили буфером Рингера, который содержал 0,5% БСА свободного от жирной кислоты плюс 300 мкМ IBMX, и инкубировали клетки в течение 45 мин при 37° и 5% C(O)₂. После инкубирования клеток их инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре с раствором меченного Eu-цАМФ из набора исследования Perkin Elmer Lance HTRF Ultra cAMP (TRF0263). Затем добавляли раствор ULightTM-anti-cAMP из набора Lance HTRF и инкубировали на шейкере при комнатной температуре в течение 1 ч и затем проводили HTRF детектирование на считывателе планшетов Perkin Elmer Envision. Получали EC₅₀ кривые, используя логистическое уравнение с четырьмя параметрами, используя GraphPad Prism 5.03. Измеренные EC₅₀ значения (мкМ) примеров соединений в этом исследовании приведены в таблице.

Пр.	A.1 EC ₅₀	A.2 EC ₅₀	Пр.	A.1 EC ₅₀	A.2 EC ₅₀
1			18		6,8
2			19	50,5	
3			20		
4			21		50,3

5		32,7	22		30,2
6			23		172
7			24		48,2
8			25		242
9			26		72,3
10			27		161
11			28		77
12			29		184
13		49,3	30		30,2
14		38,7	31		18,0
15		36,9	32		23,5
16		123	33		13,7
17		23	34		62,5

Пример В.

Вызванная галоперидолом каталепсия - *in vivo* модель болезни Паркинсона у грызунов.

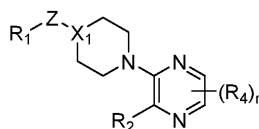
Двигательные симптомы болезни Паркинсона включают акинезию, брадикинезию, ригидность, тремор и аномалии осанки и связаны с утратой нигральных допаминэргических клеток и снижением уровней стриатального допамина. Введение галоперидола грызунам приводит к переходному паркинсоноподобному состоянию, которое восстанавливается посредством введения L-ДОПА (Duty, S.; Jenner, P. *Br. J. Pharmacol.* (2011), 164, 1357-1391) и других препаратов, которые были клинически апробированы для лечения болезни Паркинсона. Галоперидол противодействует допамину D2 и в меньшей степени D1 рецепторам в медиальных шиповатых нейронах, которые включают не прямые и прямые пути моторной цепи соответственно. Полученный блок стриатальной допаминовой передачи приводит к ненормальной понижающей пульсации в пределах базальных ганглиевых цепей, что проявляется в виде симптомов мышечной ригидности и каталепсии. Было высказано предположение, что каталепсия отражает клинические признаки болезни Паркинсона, в результате чего пациенты испытывают неспособность инициировать движения.

Использовали самцов крыс Sprague-Dawley (Charles River, Calco, Italy) весом 175-200 г. В качестве альтернативы использовали самцов мышей C57BL6 весом 25-35 г. Каталепсию вызывали подкожным введением антагониста рецептора допамина галоперидола (0,3 мг/кг, подкожно) за 90 мин до исследования животных в тесте на вертикальной сетке. Для этого теста крыс или мышей помещали на крышку из проволочной сетки 25×43 см клетки из плексигласа, расположенной под углом около 70° к каменной скамье. Объект помещали на сетку всеми четырьмя лапами и растягивали лапы ("поза лягушки"). Использование такой неестественной позы имеет важное значение для специфичности этого теста на каталепсию. Измеряли промежуток времени от размещения лап вплоть до первого полного удаления одной лапы (латентный спуск) максимально в течение 120 с для крыс. Для мышей, передние лапы мыши помещали на горизонтальный металлический стержень, поднятый на 2 дюйма (5,08 см) над платформой из плексигласа, и регистрировали время в течение до 30 с до оценки. Тест заканчивался, когда передние лапы животного возвращались на платформу или через 30 с. Исследование повторяли три раза и среднее из трех исследований регистрировали в качестве показателя интенсивности каталепсии.

Измеряли каталепсию 30, 120 и/или 240 мин после введения субъектам 0,3 мг/кг и.п. дозы галоперидола вместе с тестируемым соединением, являющимся модулятором GPR6. Определяли уровни тестируемого соединения в плазме и мозгу путем отбора образцов тканей в конце эксперимента, который длился или 120, или 240 мин. Вводили показательные количества соединений в соответствии с настоящим изобретением в интервале доз от 0,1 до 100 мг/кг и.п. пк или по в комбинации с галоперидолом. Вводили антагонист A2a KW6002 (истрадефуллин) в количестве 0,6 мг/кг и.п. в качестве позитивного контроля.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль,
где R_1 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена;

X_1 представляет собой CH или N;

в случае, если X_1 представляет собой N, Z представляет собой C_{1-6} алкилен;

в случае, если X_1 представляет собой CH, Z выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкилена, C_{1-6} галогеналкилена, -O- и -C(O)-;

R_2 представляет собой -NHR₇;

R_4 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, циано, галогена, -C(O)-N(R₉)(R₁₀) и -C(O)-OH;

r равен 1 или 2;

R_7 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R_9 выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

R_{10} выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или

R_9 и R_{10} взяты вместе с азотом, с которым они связаны, образуя 4-7-членное насыщенное кольцо, необязательно имеющее один дополнительный кольцевой гетероатом, который представляет собой O, и необязательно замещенное по любому кольцевому атому углерода галогеном.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что X_1 представляет собой CH.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что X_1 представляет собой N.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R_4 представляет собой циано.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что Z представляет собой C_{1-6} алкилен.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому пп.1, 2, отличающееся тем, что Z представляет собой -O-.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что Z представляет собой -C(O)-.

8. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из

5-(циклопропиламино)-6-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиразин-2,3-дикарбонитрила;

5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2,3-дикарбонитрила;

5-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2,3-дикарбонитрила;

(R)-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2,3-дикарбонитрила;

5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2,3-дикарбонитрила;

5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;

6-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;

3-циано-6-(циклопропиламино)-5-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты;

3-циано-5-(циклопропиламино)-6-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты;

3-циано-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;

3-циано-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;

5-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;

6-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;

(R)-3-циано-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;

- (R)-3-циано-6-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;
- 6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбоновой кислоты;
- 3-хлор-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрила;
- 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- 3-циано-6-(циклопропиламино)-5-(4-(2,4-дифторбензил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- 3-циано-5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- 3-циано-6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- 5-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-3-циано-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- 6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- 6-(4-(5-хлор-2-фторбензоил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- (R)-6-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида;
- (S)-6-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-N-метилпиразин-2-карбоксамида;
- (6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-ил)(3-фторазетидин-1-ил)метанона;
- 5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)-N,N-диметилпиразин-2-карбоксамида;
- (R)-5-(циклопропиламино)-6-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)пиразин-2-карбонитрила;
- 6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрила;
- 5-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрила;
- 5-(4-(4-хлор-2-фторфенокси)пиперидин-1-ил)-6-(циклопропиламино)пиразин-2-карбонитрила;
- (S)-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрила;
- (R)-5-(4-((2,4-дифторфенил)фторметил)пиперидин-1-ил)-6-(изопропиламино)пиразин-2-карбонитрила;
- 6-(4-(2,4-дифторфенокси)пиперидин-1-ил)-5-(изопропиламино)-3-морфолинопиразин-2-карбонитрила
- или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений.
9. Фармацевтическая композиция для модуляции GPR6, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из пп. 1-8, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
10. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп. 1-8, в качестве лекарственного средства для лечения состояний, связанных с GPR6.

