Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-41380

54. **TÍTULO** COMPUESTO DE AMIDA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

10-05-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-041380- -00000-0000
Fecha: 2010-04-09 17:23:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. Masakuni KORI
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686
Japón

2. Mitsunori KOUNO
c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome,
Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka 532-8686
Japón

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/068369 Fecha: 09 de octubre de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/048101 A1 Fecha: 16 de abril de 2009

6 Título (54)

COMPUESTO DE AMIDA (Folio 468)

7 Clasificación Internacional (51) C07D 213/075 A61P 43/00
A61K 31/501

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	10 de octubre de 2007	2007-264381

9

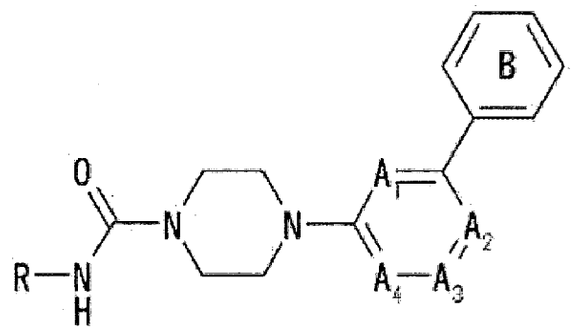
Comprobante de pago No.: 10-7,948 **Fecha:** 01 de febrero de 2010
Comprobante de pago No.: 10-17,901 **Fecha:** 08 de marzo de 2010
Comprobante de pago No.: 10-24,599 **Fecha:** 05 de abril de 2010

10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 20 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por 520.000.oo.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Sustitución del poder otorgado por la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** a mi favor.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/048101 A1

   Descripción:

   Páginas 202 en el idioma original

   Páginas 200 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 30

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

CAVELIER
. ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Fe

C

14656
0 8085

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative and judicial cancellation, nullity, injunctions, [illegible] action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And in all the above matters they may substitute [illegible] appropriate, admit

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
13 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyoomi Fujita

Kiyoomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. DEC. 17. 2004

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 04149

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
06 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

9

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成１６年 第　334　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　知的財産部長 秋元浩は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　16　年　12　月　14　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（帝人殖産ビル内）

公証人　**藤田清臣**　役場において

大阪法務局所属

公証人　藤田清臣

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-~~6412~~ 6411
URL : http://www.osaka.cci.or.jp/

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was Takeda Chemical Industries, Ltd. until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

A №009149

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento , es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US$23.oo

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -4 A 2:37

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES EXTERIORES

85749

PARECE EN EL DESEMPEÑA S INDICADAS

COMO NOTARIA SESENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

06 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

L1

総第 3603 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　藤田清臣

平成16年12月14日付

平成16年 登簿 第 334 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成16年12月17日
平成　　年　　月　　日

大阪法務局長　梅津和宏

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

12

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMIMTED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO **334** / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

1. País: **JAPÓN**
   Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

14

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el **No. 085749** expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.

TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL

ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999

DE JUSTICIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

08 ABR 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Jaramillo

CORRESPONDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

COLEGIO NOTARIAL

REPUBLICA DE COLOMBIA
Notario Sexto
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Cuevas

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

08 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Certificado

5. en **Osaka** 6. DIC 17 DE 2004

7. por el **Ministerio de Relaciones Exteriores**

8. **No. 04149**

DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. **Sello/estampilla** 10. **Firma:**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JAPÓN

Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-~~5412~~ 6411
URL: http://www.osaka.cci.or.jp/

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ABR 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Fernando
Jorge M

COINCIDE(N) CON LA FIRMA INSCRITA Y USADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 FEB 2005

CODEX JURIS CIVILIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:39

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

08 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

16

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
08 ABR. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C. 05 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTA, D.C.

Compareció(eron) Emilio Tenorio
Williamson Ley Quintero
Sainz de Ruiz

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
43801 TP 31921
35956344 TP 23505

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Tenorio
Luz Clemencia Sainz

REPÚBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

08 ABR. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

8.4 17

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Masakuni KORI and Mitsunori KOUNO

of c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan (all inventors), respectively

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

AMIDE COMPOUND

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

17th day of February, 2010

en/in Osaka, Japan

Firma

Masakuni KORI

Signature

Mitsunori KOUNO

© CAVELIER ABOGADOS

18

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. FEB. 17. 2010

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 0903

9. Seal/stamp:



10. Signature:

N. Asano

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成２２年 第　　94　　号

嘱託人　郡　正城　および　高野　光功　は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　２２　年　２　月　１７　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

20

REGISTER NUMBER 94 / 2010

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Masakuni KORI and Mitsunori KOUNO.

Dated this 17th day of February, 2010

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

Masaharu Kemma
OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
10-8, EDOBORI 1-CHOME
NISHI-KU, OSAKA, JAPAN

第　725　号

証　明

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成22年2月17日
平成　年　月　日

大阪法務局長　白　石　研

Registration *No.*

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date FEB. 17. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

22

TRADUCCION OFICIAL NO. 208/2010.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CESION

Nosotros abajo firmantes:

MASAKUNI KORI y MITSUNORI KOUNO

Domiciliados en:

C/O TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japón, (Los Inventores) respectivamente

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

COMPUESTO DE AMIDAS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

una Sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado el 17 de Febrero de 2010 en Osaka, Japón

FIRMADO: MASAKUNI KORI

FIRAMDO: MITSUNORI KOUNO

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

23

TRADUCCION OFICIAL NO. 208/2010.

REGISTRO NUMERO 94/2010

Por medio del presente certifico que este documento ha sido firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas autenticas de los señores MASAKUNI KORI Y MITSUNORI KOUNO.

Fechado este día 17 de Febrero de 2010

10-8 Edobori- 1-chome - Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA, Notario Adjunto de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka. Hay sello del Notario.

CERTIFICACION

Certifico que el Certificado Notarial adjunto ha sido ejecutado por el Notario Público debidamente autorizado y quien ejerce en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 17 de Febrero de 2010

FIRMADO: ILEGIBLE, DIRECTOR DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE OSAKA.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

24

TRADUCCION OFICIAL NO. 208/2010.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE,1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **MASAHARU KEMMA**
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 17 DE FEBRERO DE 2010
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. **0903**
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: NAOMI ASANO, POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Masakuni KORI and Mitsunori KOUNO

of c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japan (all inventors), respectively

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

AMIDE COMPOUND

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

17th day of February, 2010

en/in Osaka, Japan

Firma

Masakuni KORI

Signature

Mitsunori KOUNO

© CAVELIER ABOGADOS

26

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka**

6. FEB. 17. 2010

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 0903

9. Seal/stamp:

10. Signature:

N. Asano

Naomi ASANO

For the Minister for Foreign Affairs

大阪法務局所属　公証人役場

認証登簿　平成２２年 第　　94　　号

嘱託人　郡　正城　および　高野　光功　は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　２２　年　２　月　１７　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

28

REGISTER NUMBER 94 / 2010

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Masakuni KORI and Mitsunori KOUNO.

Dated this 17th day of February, 2010

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA

Notary attached

to The Osaka Legal Affairs Bureau

Masaharu Kemma
OSAKA LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
10-8, EDOBORI 1-CHOME
NISHI-KU, OSAKA, JAPAN

29

第　725　号

証　明

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成22年2月17日
平成　年　月　日

大阪法務局長　白　石　研　二

Registration *No.*

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date FEB. 17. 2010

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

TRADUCCION OFICIAL NO. 208/2010.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

CESION

Nosotros abajo firmantes:

MASAKUNI KORI y MITSUNORI KOUNO

Domiciliados en:

C/O TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED, 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532-8686 Japón, (Los Inventores) respectivamente

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

COMPUESTO DE AMIDAS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

una Sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Japón, domiciliada en 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado el 17 de Febrero de 2010 en Osaka, Japón

FIRMADO: MASAKUNI KORI

FIRAMDO: MITSUNORI KOUNO

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618 SEPT 6 1972 MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

21

TRADUCCION OFICIAL NO. 208/2010.

REGISTRO NUMERO 94/2010

Por medio del presente certifico que este documento ha sido firmado ante mí y que las firmas que aparecen en el mismo son las firmas autenticas de los señores MASAKUNI KORI Y MITSUNORI KOUNO.

Fechado este día 17 de Febrero de 2010

10-8 Edobori- 1-chome - Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA, Notario Adjunto de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka. Hay sello del Notario.

CERTIFICACION

Certifico que el Certificado Notarial adjunto ha sido ejecutado por el Notario Público debidamente autorizado y quien ejerce en Osaka, Japón, y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es genuino.

Fecha: 17 de Febrero de 2010

FIRMADO: ILEGIBLE, DIRECTOR DE LA OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE OSAKA.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

TRADUCCION OFICIAL NO. 208/2010.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE,1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **MASAHARU KEMMA**
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 17 DE FEBRERO DE 2010
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. **0903**
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON
10. FIRMADO: NAOMI ASANO, POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPON.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2009 年4 月16 日 (16.04.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/048101 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 213/75 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *C07D 237/20* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 241/20* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *C07D 261/14* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *C07D 295/18* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/068369

(22) 国際出願日: 2008 年10 月9 日 (09.10.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2007-264381
2007 年10 月10 日 (10.10.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 郡 正城 (KORI, Masakuni) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 高野 光功 (KOUNO, Mitsunori) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 田中 光雄, 外(TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号 ＩＭＰビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

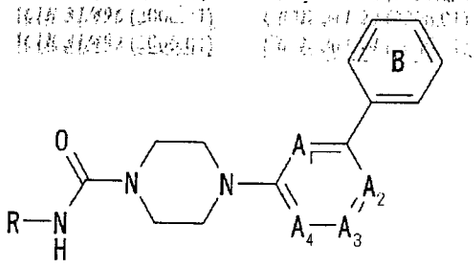
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(54) **Title:** AMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: アミド化合物



(I)

(57) **Abstract:** Disclosed is a novel fused ring compound, which has FAAH inhibitory activity and is useful as an analgesic. Specifically disclosed is a compound represented by the formula (I) below or a salt thereof. (In the formula, the symbols are as defined in the description.)

(57) 要約: 本発明の目的は、ＦＡＡＨ阻害作用を有し、鎮痛剤として有用な新規縮合環化合物を提供することである。本発明は、式（Ｉ）：［式中の各記号は明細書に記載の通りである。］で示される化合物またはその塩に関する。

WO 2009/048101 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/068369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D213/75, A61K31/4545, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61P25/04, A61P25/24, A61P43/00, C07D237/20, C07D241/20, C07D261/14, C07D295/18, C07D401/12, C07D403/12, C07D413/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2007/020888 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 February, 2007 (22.02.07), Claims 1 to 17; examples 1 to 6, 9; table 1 & EP 1923388 A1	1-24,28-30 1-6,20-24, 28-30
Y	WO 2006/054652 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 May, 2006 (26.05.06), Claims 1 to 33; tables 1 to 13; particularly, examples 51, 131, 135, 147, 149, 150, 160, 161, 189, 197, 198, 216, 217, 222, 223, 227. 228, 232, 259, 261 to 264, 268, 272, 273, 283 to 286, compounds & EP 1813606 A1	1-6,20-24, 28-30

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 November, 2008 (13.11.08)	25 November, 2008 (25.11.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/068369

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/100610 A2 (MERCK & CO. INC., US), 07 September, 2007 (07.09.07), Full text (Family: none)	1-21
A	JP 09-511764 A (Samjin Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 November, 1997 (25.11.97), Full text & WO 96/21648 A1 & EP 749425 A1 & US 5780472 A	1-21
A	JP 11-501680 A (Samjin Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 February, 1999 (09.02.99), Full text & WO 98/00402 A1 & EP 850222 A1 & US 6028195 A	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/068369

Box No. II **Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 25-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 25 to 27 involve a method for treatment of a human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III **Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/068369

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D213/75(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/497*(2006.01)i, *A61K31/501*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P25/24*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D237/20*(2006.01)i, *C07D241/20*(2006.01)i, *C07D261/14*(2006.01)i, *C07D295/18*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i, *C07D403/12*(2006.01)i, *C07D413/12*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

DESCRIPTION

AMIDE COMPOUND

Technical Field

The present invention relates to a novel amide compound having a FAAH inhibitory effect.

Background Art

Pain is disease which is serious for patients, lowers QOL, and also leads to difficulty in social life. Pain is classified into inflammatory pain, neuropathic pain, nociceptive pain, and psychogenic pain, etc. according to the cause. Inflammatory pain is pain associated with an inflammation being caused by nociceptive mechanical stimulus, heat stimulus or chemical stimulus arising from in vitro. It is known that not only inflammation site but also inflammatory cytokines and cyclooxygenase in spinal cord play an important role with respect to expression of inflammatory pain. Neuropathic pain is pathological pain generated by dysfunction of a peripheral or central nervous system itself. Nociceptive pain is pain generated when normal tissues are damaged or nociceptive stimulus as a causative is applied, and is classified into somatic pain and visceral pain.

A cyclooxygenase (COX) inhibitor such as indomethacin, a cyclooxygenase II (COX-II) inhibitor such as celecoxib, a central analgesic such as tramadol, and an antipyretic analgesic such as acetaminophen are used as a therapeutic agent for inflammatory pain. However, when the cyclooxygenase inhibitor is used for a long period of time, there is a problem that side effects such as gastrointestinal disturbance are caused. It is also reported that the cyclooxygenase II inhibitor causes gastric ulcer, and recently, side effects of a cardiocirculatory system such as myocardial infarction and cerebral infarction are also a problem.

An opioidic analgetic such as morphine and an anticonvulsant such as gabapentin or pregabalin are used as a therapeutic agent for neuropathic pain, but it is known that they can be required an increase in amount by long-term use and that they cause side effect such as sedation, and a agent which can be used without causing side effects and safely is not available yet.

Meanwhile, cannabinoid receptors have been identified since 1990's as receptors for Δ9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC), which is an active material obtained from the hemp plant. At present, the CB1 receptor (see Nature, Vol. 346, p. 561 (1990)), its splice variant CB1a (see J. Biol. Chem., Vol. 270, p. 3726 (1995)), and the CB2 receptor (see Eur. J.

Biochem., Vol. 232, p. 54 (1995)) are known. Almost around the same time, N-arachidonoylethanolamine (anandamide) was found in the brain of a pig as an endogenous ligand for the CB1 receptor (see Science, Vol. 258, p. 1946 (1992)). Anandamide belongs to the family of N-acylated ethanolamine, as does N-palmitoylethanolamine or N-oleoylethanolamine. Fatty acid amides including these N-acylated ethanolamines are found to have effect on physiological functions such as pain (see Nature, Vol. 394, p. 277 (1998); and Pain, Vol. 76, p. 189 (1998)), dietary regulation (see Nature, Vol. 414, p. 209 (2001)) and promotion of sleep (see Science, Vol. 268, p. 1506 (1995)). The route for biosynthesis or decomposition of fatty acid amides has been investigated since 1980's. First, a calcium-dependent transacylase produces anandamide, which is N-acylphosphatidylethanolamine (see J. Neurochem., Vol. 41, p. 1303 (1983)), and then a fatty acid amide is released therefrom by the action of phospholipase D (see J. Neurochem., Vol. 42, p. 1613 (1984)). The existence of an enzymatic activity which hydrolyzes a fatty acid amide into the corresponding fatty acid, thereby eliminating its physiological activity, was suggested earlier but was confirmed only in the later half of 1990's. An active material hydrolyzing oleamide was isolated from a rat, and its cDNA was cloned (see Nature, Vol. 384, p. 83 (1996)).

41

The enzyme produced by genetic recombination of the cDNA was able to hydrolyze various fatty acid amides including oleamide and anandamide, and was named as fatty acid amide hydrolase (hereinafter, sometimes abbreviated to "FAAH" in the present specification). Still, it is not sufficiently clear about the enzyme responsible for biosynthesis of fatty acid amides. However, the fact that fatty acid amides are produced from neuronal cells in a calcium-dependent, that is, neuronal activity-dependent manner (see Nature, Vol. 372, p. 686 (1994)) is highly meaningful for development of a therapeutic agent. Furthermore, an FAAH knockout mouse has been produced, and an FAAH inhibitory agent has been discovered, so that the physiological significance of FAAH inhibition is being revealed. In the FAAH knockout mouse, the content of fatty acid amides, including anandamide, in the brain increased by 10 to 15 times, but the mobility, body weight and body temperature of the mouse were normal. However, a decrease in the responsiveness to pain was observed, and this was correlated with the content of fatty acid amides in the brain (see Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 98, p. 9371 (2001)). For the FAAH inhibitor, trifluoromethyl ketone derivatives (see J. Am. Chem. Soc., 118, 5938 (1996)), alpha-keto heterocyclic ring derivatives (see Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 97, p. 5044 (2000)), sulfonylfluoride

42

derivatives (see Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 231, p. 217 (1997)), fluorophosphonate derivatives (see Biochem. Pharmacol., Vol. 53, p. 255 (1997)), and arylcarbamate derivatives (see Nat. Med., Vol. 9, p. 76 (2003)) are known.

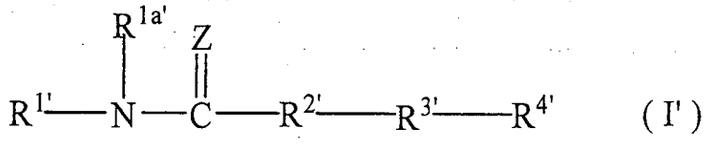
In addition to this, FAAH or anandamide has been reported to be involved with various diseases. We have found that a FAAH inhibitor has a cerebro-neuroprotective effect and is useful as a therapeutic agent for cerebrovascular disorder. Also, it has been reported that large quantities of FAAH are found in the brain of Alzheimer's patients (see The Journal of Neuroscience, Vol. 23, p. 1136 (2003)). It has been also discovered by a test using rats that an increase in the amount of anandamide results in an antiparkinsonian activity (see Neuropsychopharmacology, Vol. 29, p. 1134 (2004)). It has also been reported that women having miscarriage show decreased levels of FAAH (see J. Clin. Endocrinol. Metab., 89, 5168 (2004)). Anandamide is reported to inhibit propagation of rectal cancer (see Gastroenterology, Vol. 125, p. 677 (2003)). It is reported that an FAAH knockout mouse is not susceptible to colonitis or colitis (see J. Clin. Invest., Vol. 113, p. 1202 (2004)). An FAAH inhibiting drug is reported to exhibit an anxiolytic effect (see Nature Medicine, Vol. 9, p. 76 (2003)). FAAH is reported to be a hydrolytic enzyme for oleylethanolamide,

43

which is a satiety factor present in the small intestine (see Nature, Vol. 414, p. 209 (2001)). FAAH is a hydrolytic enzyme for stearoylethanolamide, and it is reported that administration of stearoylethanolamide to a mouse suppresses eating (see FASEB Journal, Vol. 18, p. 1580 (2004)). Since anandamide is an agonist of the vanilloid receptor, which is a nociceptor, the FAAH inhibitory agent is expected to have the same activity as that of the vanilloid receptor agonist (for example, prophylactic and/or therapeutic activity for frequent urination, urinary incontinence, interstitial cystitis) (see JP 2002-202204 A).

Since FAAH is an enzyme which hydrolyzes an endogenous sleep substance, oleamide, a FAAH inhibitor suppresses the decomposition of oleamide to induce sleep (US 2003/0092734 A).

International Publication No. WO 2007/020888 describes, as an amide compound having a FAAH inhibitory activity, a compound represented by the following formula:



(I')

wherein Z is oxygen or sulfur; $R^{1'}$ is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heterocyclic group; $R^{1a'}$ is a hydrogen atom, an optionally substituted

hydrocarbon group, a hydroxy, an optionally substituted alkoxy, an optionally substituted aryloxy, an optionally substituted amino, or an optionally substituted 5- to 7-membered saturated cyclic amino; $R^{2'}$ is an optionally substituted piperidine-1,4-diyl or an optionally substituted piperazine-1,4-diyl; $R^{3'}$ is a divalent group formed by eliminating two hydrogen atoms from a benzene ring which may be further substituted or a 6-membered aromatic heterocycle containing 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen atoms in addition to carbon atoms which may be further substituted; and $R^{4'}$ is a group formed by eliminating one hydrogen atom from an optionally substituted benzene ring or an optionally substituted 5- to 6-membered heterocycle containing 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen atoms in addition to carbon atoms, or a salt thereof.

Disclosure of the Invention

Problem to be Solved by the Invention

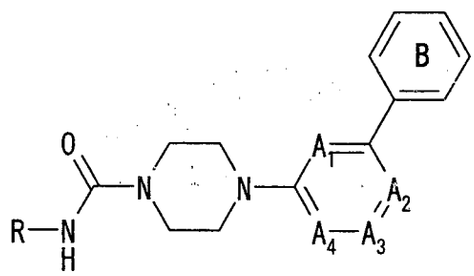
Currently, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and narcotic analgesics, etc. are used as therapeutic agents for inflammatory pain and neuropathic pain, and there is a highly need for developing a more safe therapeutic agent for pain without causing side effects compared with these drugs. An object of the present

invention is to provide a safe and excellent prophylactic or therapeutic agent for pain.

The present inventors have studied intensively so as to achieve the above-described object and have found that compounds represented by the following formula (I) or salts thereof (hereinafter, sometimes, referred to as Compound (I)) have a FAAH inhibitory activity and exert an excellent analgesic effect in various pain models, and thus completing the present invention.

That is, the present invention provides:

(1) A compound represented by formula (I):



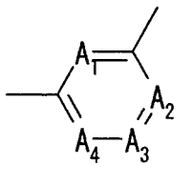
wherein R is an aromatic hydrocarbon or aromatic heterocyclic group each of which may be substituted by one or more substituents (excluding C_{1-6} alkoxy, phenoxy, carboxyl and tetrazolyl);

A_1, A_2, A_3 and A_4 are each independently CH or N;

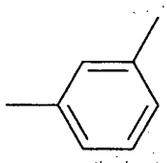
ring B is a phenyl group which may be substituted by one or more halogen atoms;

provided that when the moiety represented by formula:

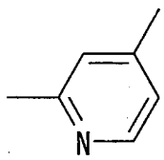
46



is



or



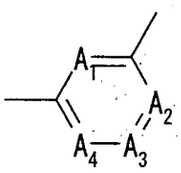
,

ring B is a phenyl group substituted by one or more halogen atoms, or a salt thereof;

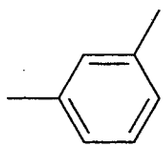
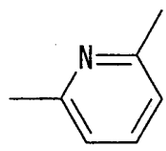
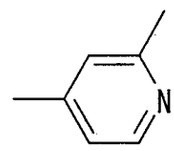
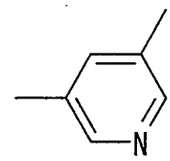
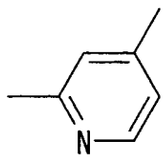
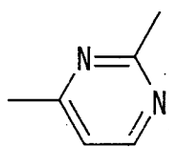
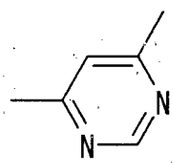
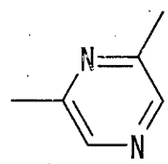
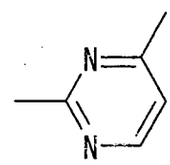
(2) The compound according to (1), wherein R is an aromatic hydrocarbon or aromatic heterocyclic group which may be substituted by one or more substituents selected from halogen and a C_{1-6} alkyl group which may be halogenated;

(3) The compound according to (1), wherein R is a phenyl or 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group each of which may be substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups;

(4) The compound according to (1), wherein the moiety represented by the formula:

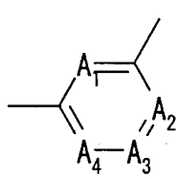


in formula (I) is

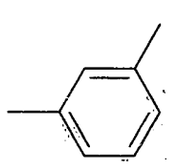
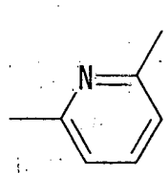
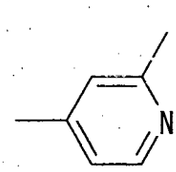
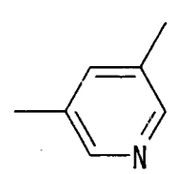
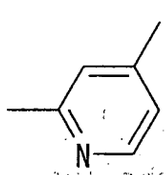

,

,

,

,

,

,

,

, or

;

(5) The compound according to (1), wherein ring B is a phenyl group substituted by one or more halogen atoms;

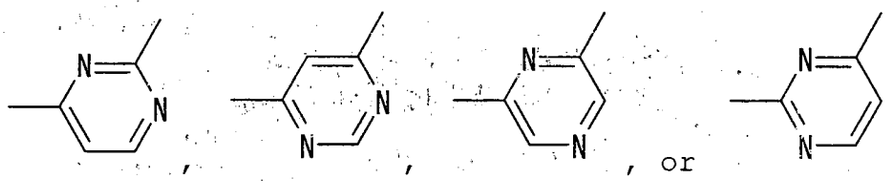
(6) The compound according to (1), wherein R is a phenyl or 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group each of which may be substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups, the moiety represented by the formula:



in formula (I) is


,

,

,

,

,

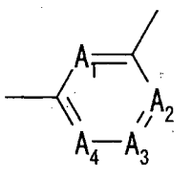
48



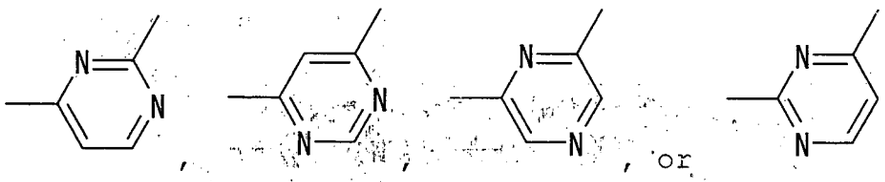
and ring B is a phenyl group substituted by one or more halogen atoms;

(7) The compound according to (1), wherein R is an isoxazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, or phenyl group each of which may be substituted by one or more methyl groups,

the moiety represented by the formula:



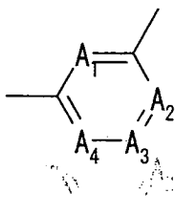
in formula (I) is



and ring B is a phenyl group substituted by one or more fluorine atoms;

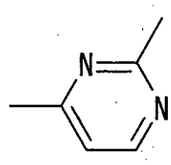
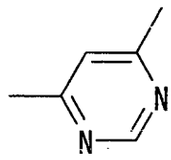
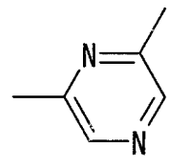
(8) The compound according to (1), wherein R is an isoxazolyl group which may be substituted by one or more methyl groups,

the moiety represented by the formula:



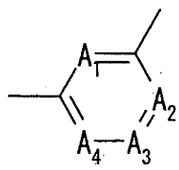
49

in formula (I) is

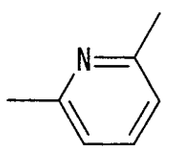
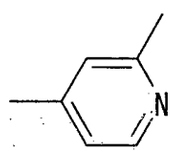
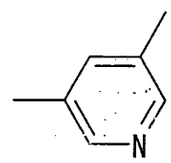
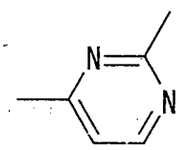

, 
, or 

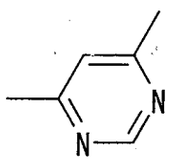
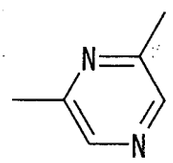
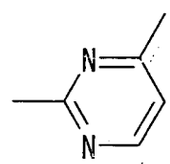
and ring B is a phenyl group substituted by two fluorine atoms;

(9) The compound according to (1), wherein the moiety represented by the formula:



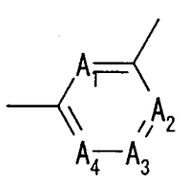
in formula (I) is


, 
, 
, 
,


, 
, or 

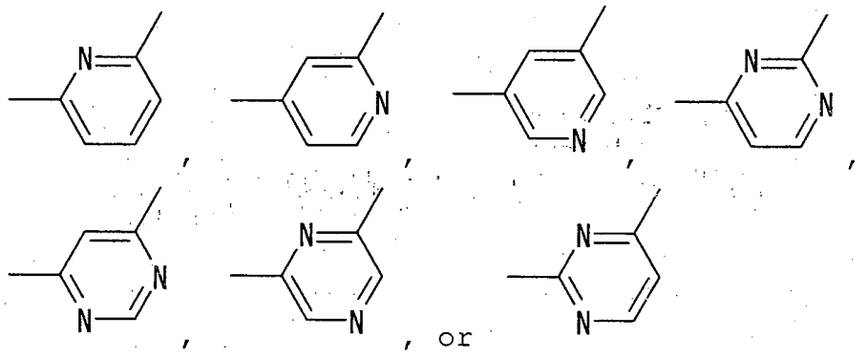
and ring B is a non-substituted phenyl group;

(10) The compound according to (1), wherein R is a phenyl or 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group each of which may be substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups, the moiey represented by the formula:



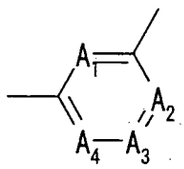
50

in formula (I) is

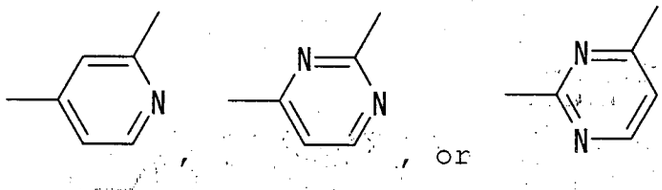


and ring B is a non-substituted phenyl group;

(11) The compound according to (1), wherein R is an isoxazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, or phenyl group each of which may be substituted by one or more methyl groups, the moiety represented by the formula:



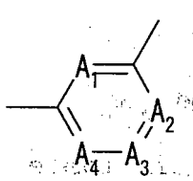
in formula (I) is



and ring B is a non-substituted phenyl group;

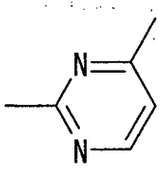
(12) The compound according to (1), wherein R is a pyridazinyl or pyridinyl group,

the moiety represented by the formula:



S1

in formula (I) is



and ring B is a non-substituted phenyl group;

(13) 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide or a salt thereof;

(14) 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrazin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide or a salt thereof;

(15) 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof;

(16) 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof;

(17) 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide or a salt thereof;

(18) 4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof;

(19) 4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof;

(20) A prodrug of the compound according to (1);

(21) A medicine comprising the compound according to (1) or the prodrug according to (20);

S2

(22) The medicine according to (21), which is a FAAH inhibitor;

(23) The medicine according to (21), which is a prophylatic or therapeutic agent for anxiety or depression, or an analgesic;

(24) The medicine according to (21), which is a prophylactic or therapeutic agent for inflammatory pain or neuropathic pain;

(25) A FAAH inhibitory method characterized by administering to a mammal the effective amount of compound according to (1), or a prodrug thereof;

(26) A method of prophylaxis or treatment for anxiety, or depression, or of pain relief characterized by administering to a mammal the effective amount of compound according to (1), or a prodrug thereof;

(27) A method of prophylaxis or treatment for inflammatory pain or neuropathic pain characterized by administering to a mammal the effective amount of compound according to (1), or a prodrug thereof.

(28) Use of the compound according to (1), or a prodrug thereof, for the manufacture of a FAAH inhibitor;

(29) Use of the compound according to (1), or a prodrug thereof, for the manufacture of a prophylactic or therapeutic agent for anxiety or depression, or an analgesic;

53

(30) Use of the compound according to (1), or a prodrug thereof, for the manufacture of a prophylactic or therapeutic agent for inflammatory pain or neuropathic pain.

According to the present invention, there can be provided a novel fused-ring compound which has a FAAH inhibitory effect and is useful as an analgesic.

Best Mode for Carrying Out the Invention

As used herein, "having a FAAH inhibitory activity" refers to "having an activity which directly or indirectly lowers a fatty acid amide hydrolase activity".

As used herein, examples of "halogen (atom)" include fluorine (atom), chlorine (atom), bromine (atom), iodine (atom).

As used herein, examples of "C_{1-6} alkyl group" include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, and the like.

Definitions of each symbol in formula (I) will be described in detail below.

In the above-described formula (I), R represents an aromatic hydrocarbon or aromatic heterocyclic group which may be substituted with one or more substituents (excluding C_{1-6}alkoxy, phenoxy, carboxyl and tetrazolyl).

Examples of "aromatic hydrocarbon group" represented by R include C_{6-14} aryl groups such as phenyl, 2-biphenylyl,

3-biphenylyl, 4-biphenylyl, cyclooctatetraenyl, and the like. Among these, phenyl is preferred.

Such "aromatic hydrocarbon group" may have 1 to 5, preferably 1 to 3, substituents on substitutable positions. A non-substituted aromatic hydrocarbon group is also preferred.

Examples of such substituent include a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine, etc.); an optionally halogenated, hydroxylated or oxolated lower alkyl group (e.g., a C_{1-6} alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, etc.; an optionally halogenated C_{1-6} alkyl group such as fluoromethyl, chloromethyl, difluoromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, etc.; an optionally hydroxylated C_{1-6} alkyl group such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, etc.; an optionally oxolated C_{1-6} alkyl group such as 2-oxopropyl, 2-oxobutyl, etc.); a cycloalkyl group (e.g., a C_{3-6} cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.); a lower alkynyl group (e.g., a C_{2-6} alkynyl group such as ethynyl, 1-propynyl, propargyl, etc.); a lower alkenyl group (e.g., a C_{2-6} alkenyl group such as vinyl, allyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, etc.); an aralkyl group (e.g., a C_{7-11} aralkyl group such as benzyl, α-methylbenzyl, phenethyl, etc.); an aryl group (e.g., a C_{6-10} aryl group

such as phenyl, naphthyl, etc., preferably phenyl group); an aryloxy group (e.g., a C_{6-10} aryloxy group (excluding phenoxy)); a lower alkanoyl group (e.g., a C_{1-6} alkyl-carbonyl group such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, etc.); an arylcarbonyl group (e.g., a C_{6-10} aryl-carbonyl group such as benzoyl, naphthoyl, etc.); a lower alkanoyloxy group (e.g., a C_{1-6} alkyl-carbonyloxy group such as formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, etc.); an arylcarbonyloxy group (e.g., a C_{6-10} aryl-carbonyloxy group such as benzoyloxy, naphthoyloxy, etc.); a lower alkoxycarbonyl group (e.g., a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, etc.); an aralkyloxycarbonyl group (e.g., a C_{7-11} aralkyloxycarbonyl group such as benzyloxycarbonyl, etc.); a carbamoyl group; a mono-, di- or tri-halogeno-lower alkyl group (e.g., a mono-, di- or tri-halogeno-C_{1-4} alkyl group such as chloromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, etc.); an oxo group; an amidino group; an imino group, an amino group; a mono-lower alkylamino group (e.g., a mono-C_{1-4} alkylamino group such as methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, etc.); a di-lower alkylamino group (e.g., a di-C_{1-4} alkylamino group such as dimethylamino, diethylamino,

dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, methylethylamino, etc.); a lower alkyl-lower alkylcarbonylamino group (e.g., N-methylacetyl group, etc.); an optionally halogenated lower alkylcarbonylamino group (e.g., acetylamino group, trifluoroacetylamino group, etc.); a 3- to 6-membered cyclic amino group which may contain, in addition to carbon atoms and one nitrogen atom, 1 to 3 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and nitrogen atom (e.g., a 3- to 6-membered cyclic amino group such as aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, imidazolidinyl, piperidyl, morpholinyl, dihydropyridyl, pyridyl, N-methylpiperazinyl, N-ethylpiperazinyl, etc.); an alkylenedioxy group (e.g., a C_{1-3} alkylenedioxy group such as methylenedioxy, ethylenedioxy, etc.); a hydroxy group; a nitro group; a cyano group; a mercapto group; a sulfo group; a sulfino group; a phosphono group; a sulfamoyl group; a monoalkylsulfamoyl group (e.g., a mono-C_{1-6} alkylsulfamoyl group such as N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-propylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl, N-butylsulfamoyl, etc.); a dialkylsulfamoyl group (e.g., a di-C_{1-6} alkylsulfamoyl group such as N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N,N-dipropylsulfamoyl, N,N-dibutylsulfamoyl, etc.); an alkylthio group (e.g., a C_{1-6} alkylthio group such as methylthio, ethylthio, propylthio,

isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, etc.); an arylthio group (e.g., a C_{6-10} arylthio group such as phenylthio, naphthylthio, etc.); a lower alkylsulfinyl group (e.g., a C_{1-6} alkylsulfinyl group such as methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, butylsulfinyl, etc.); an arylsulfinyl group (e.g., a C_{6-10} arylsulfinyl group such as phenylsulfinyl, naphthylsulfinyl, etc.); a lower alkylsulfonyl group (e.g., a C_{1-6} alkylsulfonyl group such as methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl, etc.); and an arylsulfonyl group (e.g., a C_{6-10} arylsulfonyl group such as phenylsulfonyl, naphthylsulfonyl, etc.).

Among these, a halogen and an optionally halogenated C_{1-6} alkyl group are preferred, a C_{1-6} alkyl group is more preferred, and methyl is particularly preferred.

The "aromatic hydrocarbon group which may be substituted with one or more substituents (excluding C_{1-6}alkoxy, phenoxy, carboxyl and tetrazolyl)" represented by R is also preferably a non-substituted aromatic hydrocarbon group.

Examples of "aromatic heterocyclic group" represented by R include a 5- to 14-membered, preferably a 5- to 10-membered, and more preferably a 5- or 6-membered aromatic heterocyclic group which contains 1 or 2 kinds of 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen atoms

in addition to carbon atoms. Specific examples thereof include thienyl (e.g., 2-thienyl, 3-thienyl, etc.), furyl (e.g., 2-furyl, 3-furyl, etc.), pyridyl (e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, etc.), thiazolyl (e.g., 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, etc.), oxazolyl (e.g., 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, etc.), pyrazinyl, pyrimidinyl (e.g., 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, etc.), pyrrolyl (e.g., 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, etc.), imidazolyl (e.g., 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, etc.), pyrazolyl (e.g., 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, etc.), pyridazinyl (e.g., 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, etc.), and isothiazolyl (e.g., 3-isothiazolyl, etc.), and isoxazolyl (e.g., 3-isoxazolyl). Among these, a 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group (e.g., pyridyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, isoxazolyl, etc.) is preferred.

Such "aromatic heterocyclic group" may have 1 to 5, preferably 1 to 3, substituents on substitutable positions. A non-substituted aromatic heterocyclic group is also preferred.

Examples of such substituent include a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine, etc.); an optionally halogenated, hydroxylated or oxolated lower alkyl group (e.g., a C_{1-6} alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, etc.; an optionally halogenated C_{1-6} alkyl

group such as fluoromethyl, chloromethyl, difluoromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl, trichloromethyl, etc.; an optionally hydroxylated C_{1-6} alkyl group such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, etc.; an optionally oxolated C_{1-6} alkyl group such as 2-oxopropyl, 2-oxobutyl group, etc.); a cycloalkyl group (e.g., a C_{3-6} cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.); a lower alkynyl group (e.g., a C_{2-6} alkynyl group such as ethynyl, 1-propynyl, propargyl, etc.); a lower alkenyl group (e.g., a C_{2-6} alkenyl group such as vinyl, allyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, etc.); an aralkyl group (e.g., a C_{7-11} aralkyl group such as benzyl, α-methylbenzyl, phenethyl, etc.); an aryl group (e.g., a C_{6-10} aryl group such as phenyl, naphthyl, etc., preferably phenyl group); an aryloxy group (e.g., C_{6-10} aryloxy group (excluding phenoxy)), a lower alkanoyl group (e.g., a C_{1-6} alkyl-carbonyl group such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, etc.), an arylcarbonyl group (e.g., a C_{6-10} aryl-carbonyl group such as benzoyl, naphthoyl, etc.), a lower alkanoyloxy group (e.g., a C_{1-6} alkyl-carbonyloxy group such as formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, etc.); an arylcarbonyloxy group (e.g., a C_{6-10} aryl-carbonyloxy group such as benzoyloxy, naphthoyloxy, etc.); a lower alkoxycarbonyl group (e.g., a C_{1-6} alkoxy-carbonyl group such as methoxycarbonyl,

ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, etc.); an aralkyloxycarbonyl group (e.g., a C_{7-11} aralkyloxycarbonyl group such as benzyloxycarbonyl, etc.); a carbamoyl group; a mono-, di- or tri-halogeno-lower alkyl group (e.g., a mono-, di- or tri-halogeno-C_{1-4} alkyl group such as chloromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, etc.); an oxo group; an amidino group; an imino group; an amino group; a mono-lower alkylamino group (e.g., a mono-C_{1-4} alkylamino group such as methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, etc.); a di-lower alkylamino group (e.g., a di-C_{1-4} alkylamino group such as dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, methylethylamino, etc.); a lower alkyl-lower alkylcarbonylamino group (e.g., an N-methylacetyl group, etc.), an optionally halogenated lower alkylcarbonylamino group (e.g., acetylamino, trifluoroacetylamino, etc.); a 3- to 6-membered cyclic amino group which may contain, in addition to carbon atoms and one nitrogen atom, 1 to 3 heteroatoms selected from an oxygen atom, a sulfur atom and nitrogen atom (e.g., a 3- to 6-membered cyclic amino group such as aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, imidazolidinyl, piperidyl, morpholinyl, dihydropyridyl, pyridyl, N-methylpiperazinyl,

N-ethylpiperazinyl, etc.); an alkylenedioxy group (e.g., a C_{1-3} alkylenedioxy group such as methylenedioxy, ethylenedioxy, etc.); hydroxy group, nitro group, cyano group, mercapto group, sulfo group, sulfino group, phosphono group, sulfamoyl group, mono alkylsulfamoyl group (e.g., a mono-C_{1-6} alkylsulfamoyl group such as N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-propylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl, N-butylsulfamoyl, etc.); a dialkylsulfamoyl group (e.g., a di-C_{1-6} alkylsulfamoyl group such as N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N,N-dipropylsulfamoyl, N,N-dibutylsulfamoyl, etc.); an alkylthio group (e.g., a C_{1-6} alkylthio group such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, etc.); an arylthio group (e.g., a C_{6-10} arylthio group such as phenylthio, naphthylthio, etc.); a lower alkylsulfinyl group (e.g., a C_{1-6} alkylsulfinyl group such as methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, butylsulfinyl, etc.); an arylsulfinyl group (e.g., a C_{6-10} arylsulfinyl group such as phenylsulfinyl, naphthylsulfinyl, etc.); a lower alkylsulfonyl group (e.g., a C_{1-6} alkylsulfonyl group such as methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl, etc.); and an arylsulfonyl group (e.g., a C_{6-10} arylsulfonyl group such as phenylsulfonyl, naphthylsulfonyl, etc.).

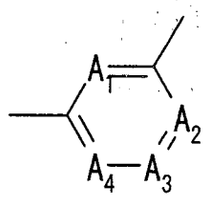
62

Among these, a halogen, and an optionally halogenated C_{1-6} alkyl group are preferred, a C_{1-6} alkyl group is more preferred, and methyl is particularly preferred.

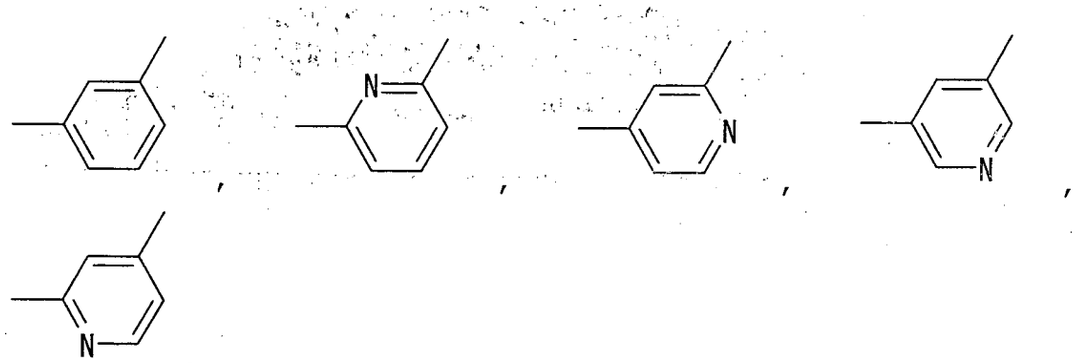
In the above-described formula (I), A_1, A_2, A_3 and A_4 each independently represents CH or N.

Among A_1, A_2, A_3 and A_4, 0 to 2 substituents preferably represent N.

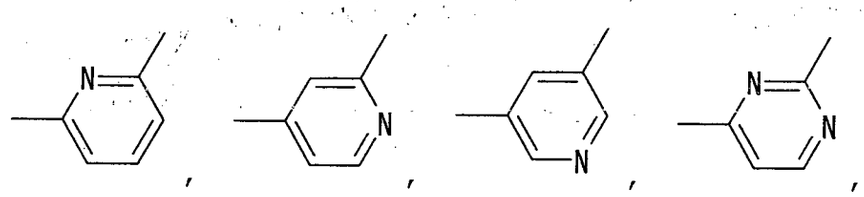
That is, the moiety represented by formula:

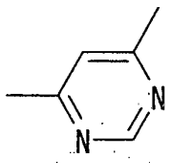
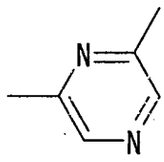
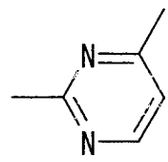


is preferably



More preferably, the moiety is

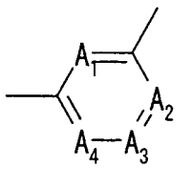


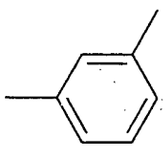
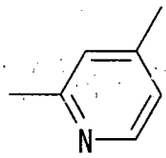
and

In the above-described formula (I), B represents a phenyl group which may be substituted with one or more halogen atoms.

However, when the moiety represented by formula:



is

or

ring B is a phenyl group substituted with one or more halogen atoms.

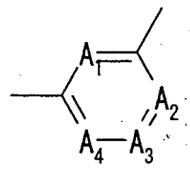
B is preferably a phenyl group substituted with one or more (preferably, 1 to 2) halogen atoms (preferably, fluorine).

Preferred examples of Compound (I) include the following compounds or salts thereof.

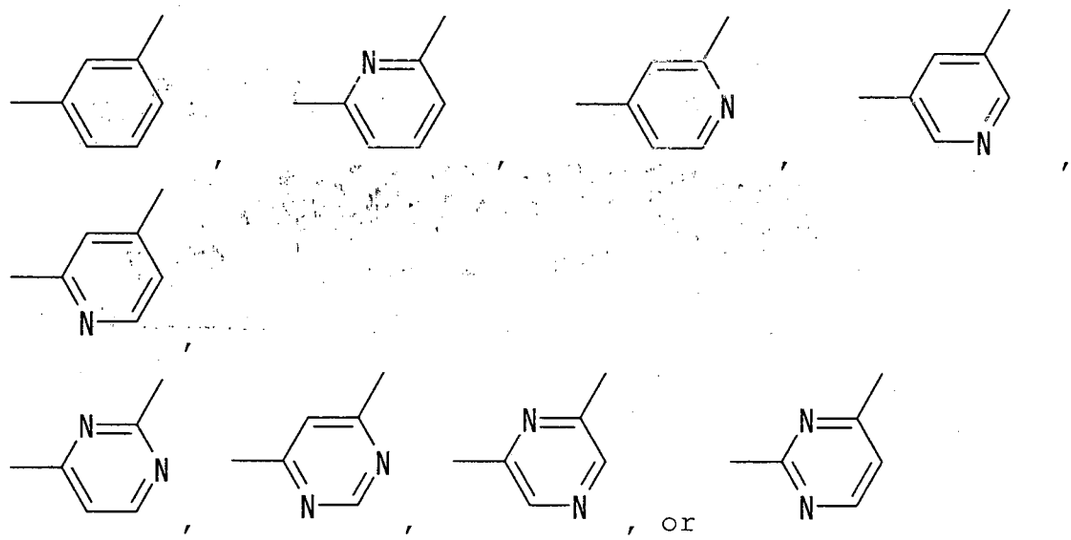
{Compound (I)-A}

This is the compound in which the moiety represented by the formula:

64



in formula (I) is



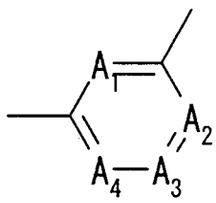
and ring B is a phenyl group substituted with one or more halogen atoms.

Among Compound (I)-A, a compound (I)-A' shown below is preferred.

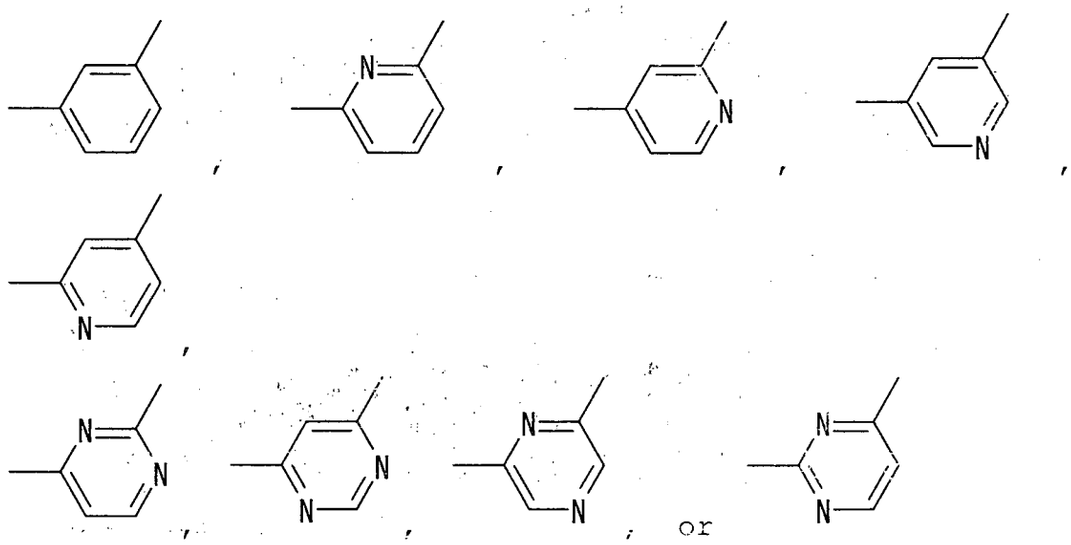
{Compound (I)-A'}

This is the compound in which R is a phenyl group (e.g., phenyl, etc.) or a 5- to 10-membered (preferably 5- to 6-membered) aromatic heterocyclic group (e.g., 3-pyridyl, 3,4-dimethyl-5-isoxazolyl, 3-pyridazinyl, 3-methyl-5-isoxazolyl, 2-pyrazinyl, 1-methyl-5-pyrazolyl, etc.) each of which may be substituted with one or more C_{1-6} alkyl groups,

the moiety represented by formula:



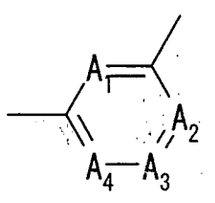
in formula (I) is



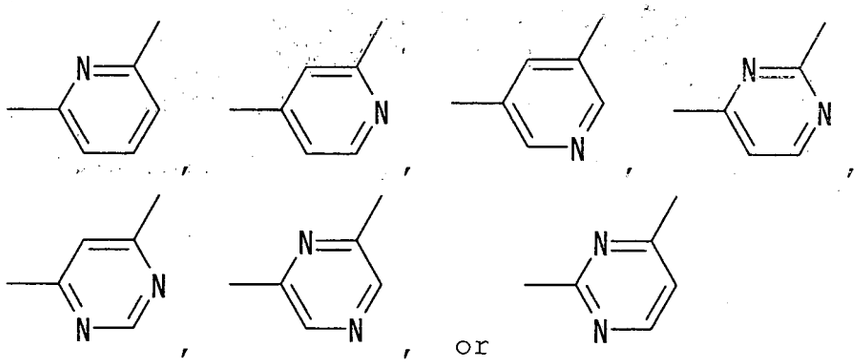
and ring B is a phenyl group substituted with one or more halogen atoms.

{Compound (I)-B}

This is the compound in which the moiety represented by formula:



in formula (I) is



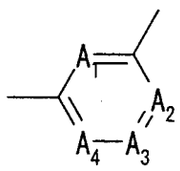
and ring B is a non-substituted phenyl group.

Among Compound (I)-B, Compound (I)-B′ shown below is preferred.

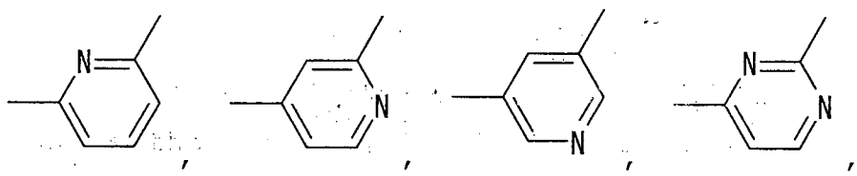
{Compound (I)-B′}

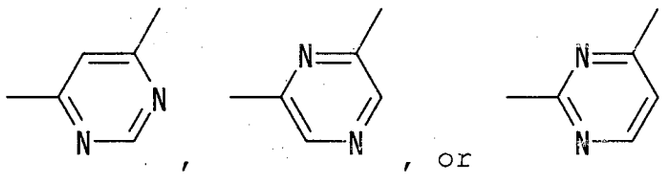
This is the compound in which R is a phenyl group (e.g., phenyl, etc.) or a 5- to 10-membered (preferably 5- to 6-membered) aromatic heterocyclic group (e.g., 3-pyridyl, 3,4-dimethyl-5-isoxazolyl, 3-pyridazinyl, 3-methyl-5-isoxazolyl, 2-pyrazinyl, 1-methyl-5-pyrazolyl, etc.) each of which may be substituted with one or more C_{1-6} alkyl groups,

the moiety represented by formula:



in formula (I) is





and ring B is a non-substituted phenyl group.

Salts of the compound represented by formula (I) are preferably pharmacologically acceptable salts and examples thereof include salts with an inorganic base, salts with an organic base, salts with an inorganic acid, salts with an organic acid, salts with a basic or acidic amino acid and the like.

Preferred examples of salts with the inorganic base include alkali metal salts such as sodium salts and potassium salts; alkali earth metal salts such as calcium salts and magnesium salts; aluminum salts; ammonium salts and the like.

Preferred examples of salts with the organic base include salts with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine (tris(hydroxymethyl)methylamine), tert-butylamine, cyclohexylamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N,N-dibenzylethylenediamine and the like.

Preferred examples of salts with the inorganic acid include salts with hydrochloric, hydrobromic, nitric, sulfuric, phosphoric acid and the like.

Preferred examples of salts with the organic acid

include salts with formic, acetic, trifluoroacetic, phthalic, fumaric, oxalic, tartaric, maleic, citric, succinic, malic, methanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acid and the like.

Preferred examples of salts with the basic amino acid include salts with arginine, lysine, ornithine and the like.

Preferred examples of salts with the acidic amino acid include salts with aspartic acid, glutamic acid and the like.

Prodrugs of Compound (I) refer to compounds which are converted into Compound (I) through the reaction by an enzyme or gastric acid under in vivo physiological conditions, that is, compounds which are converted into Compound (I) through enzymatic oxidation, reduction hydrolysis, or the like, and compounds which are converted into Compound (I) through hydrolysis and the like by gastric acid and the like. Examples of the prodrug of Compound (I) include compounds in which an amino group of Compound (I) is acylated, alkylated or phosphated (e.g., compounds in which an amino group of Compound (I) is eicosanoylated, alanylated, pentylaminocarbonylated, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylated, tetrahydrofuranylated, tetrahydropyranylated, pyrrolidylmethylated, pivaloyloxymethylated, or tert-butylated); compounds in which a hydroxy group of Compound

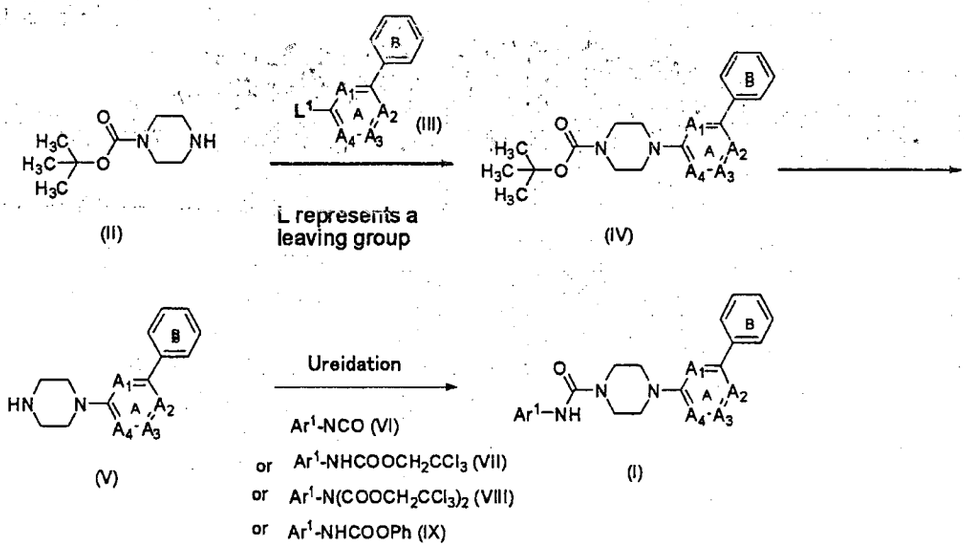
(I) is acylated, alkylated, phosphated or borated (e.g., compounds in which a hydroxy group of Compound (I) is acetylated, palmitoylated, propanoylated, pivaloylated, succinylated, fumarylated, alanylated, dimethylaminomethylcarbonylated, or tetrahydropyranylated); compounds in which a carboxy group of Compound (I) is esterified or amidated (e.g., compounds in which a carboxy group of Compound (I) is ethyl-esterified, phenyl-esterified, carboxymethyl-esterified, dimethylaminomethyl-esterified, pivaloyloxymethyl-esterified, ethoxycarbonyloxyethyl-esterified, phthalidyl-esterified, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-esterified, cyclohexyloxycarbonylethyl-esterified, or methylamidated);and the like. These compounds can be prepared from Compound (I) by a known method.

Prodrugs of Compound (I) may be those which are convenrted into Compound (I) under physiological conditions as described in Hirokawa Book Store, published in 1990, "Development of Drug", Vol. 7, Molecular Design, pp.163-198.

A method for preparing the compound of the present invention will be described below.

Preparation Process 1

Compound (I) of the present invention can be prepared, for example, according to Preparation Process 1 represented by the following scheme or a process equivalent thereto:



wherein each symbol is as defined above.

Examples of the leaving group L^1 include halides such as chloride, bromide, and iodide; or alkylsulfonyloxy groups such as a methanesulfonyloxy group and a trifluoromethanesulfonyloxy group, and the like.

According to Preparation Process 1, first, Compound (IV) is prepared by subjecting Compound (II) to a substitution reaction using Compound (III).

The substitution reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a base and a catalyst in a solvent which does not have influence on the reaction.

Examples of the base include basic salts such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen carbonate, tripotassium phosphate; aromatic amines such as pyridine, lutidine; tertiary amines such as

triethylamine, tripropylamine, tributylamine, cyclohexyldimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine; metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide.

The amounts of the base and Compound (III) to be used are preferably about 1 to about 5 molar equivalents relative to Compound (II), respectively.

Examples of the catalyst to be used in the reaction include palladium catalysts such as palladium acetate, palladium chloride, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, bis(dibenzylideneacetone)palladium, tris(dibenzylidenacetone)dipalladium, and preferred examples of "ligand" include phosphines such as trialkylphosphine, triarylphosphine, trialkoxyphosphine.

The amount of the palladium catalyst to be used is usually about 0.001 to about 5 molar equivalents, and preferably about 0.01 to about 0.5 molar equivalents relative to Compound (II). The amount of the "phosphines" to be used is usually about 0.001 to about 10 molar equivalents, and preferably about 0.01 to about 1 molar equivalent relative to Compound (II).

Examples of the solvent which does not have influence on the reaction include ethers such as tetrahydrofuran,

1,2-dimethoxyethane; halogenated hydrocarbons such as chloroform; aromatic hydrocarbons such as toluene; amides such as N,N-dimethyl formamide; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide. These solvents may be used in mixture of two or more kinds at an appropriate ratio. The amount of these solvents to be used is from 1 to 100 fold-volumes relative to Compound (II).

The reaction temperature is usually from about -50°C to about 250°C, and preferably from 0°C to 120°C.

The reaction time is usually from about 0.5 to about 36 hours.

Compound (IV) thus obtained can be isolated and purified by known separation and purification means such as, for example, concentration, reduced pressure concentration, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography. Compound (IV) may be used in the next reaction without being isolated.

Then, Compound (V) is prepared by eliminating a tert-butoxycarbonyl group from Compound (IV).

This reaction is carried out according to a conventional method by reacting with an acid in a solvent which does not have influence on the reaction.

Examples of the acid include hydrogen chloride, hydrogen bromide, sulfuric acid, trifluoroacetic acid, and trifluoromethanesulfonic acid, and the like. The amount of

the acid to be used is preferably from about 1 to about 100 molar equivalents relative to Compound (IV).

Examples of the solvent which does not have influence on the reaction include hydrocarbons such as hexane; alcohols such as methanol; ethers such as tetrahydrofuran; esters such as ethyl acetate; halogenated hydrocarbons such as chloroform; aromatic hydrocarbons such as toluene; amides such as N,N-dimethyl formamide; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide, and the like. These solvents may be used in mixture to two or more kinds at an appropriate ratio. The amount of these solvents to be used is, for example, from 1 to 100 fold-volumes relative to Compound (IV).

The reaction temperature is usually from about -50°C to about 250°C, and preferably from 0°C to 120°C.

The reaction time is usually from about 0.5 to about 24 hours.

Compound (V) thus obtained can be isolated and purified by known separation and purification means such as, for example, concentration, reduced pressure concentration , solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography. Compound (V) may be used in the next reaction without being isolated.

Then, Compound (I) is prepared by subjecting Compound (V) to an ureidation reaction.

The ureidation can be carried out by reacting isocyanate (VI), or 2,2,2-trichloroethylcarbamate (VII), or bis(2,2,2-trichloroethylcarbamate)(VIII); or phenylcarbamate (IX) to Compound (V).

The preparation of Compound (I) by the reaction of Compound (V) and isocyante (VI) is carried out according to a conventional method in the presence of a base in a solvent which does not influence on the reaction. Examples of the base include pyridine, triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydride, and potassium hydride, and the like.

The amounts of the base and isocyanate (VI) to be used are preferably about 1 to about 5 molar equivalents relative to Compound (V), respectively.

Examples of the solvent which does not have influence on the reaction include ethers such as diethylether, tetrahydrofuran, dioxane, 1,2-dimethoxyethane; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane; esters such as ethyl acetate; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene; amides such as N,N-dimethyl formamide; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide, and the like. These solvents may be used in mixture to two or more kinds at an appropriate ratio. The amount of these solvents to be used is, for example, from 1 to 100 fold-volumes

relative to Compound (V).

The reaction temperature is usually from about -50°C to 250°C, and preferably from 0°C to 120°C.

The reaction time is usually from about 0.5 to about 36 hours.

Compound (I) thus obtained can be isolated and purified by known separation and purification means such as, for example, concentration, reduced pressure concentration , solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography.

The preparation of Compound (I) by the reaction of Compound (V) and 2,2,2-trichloroethylcarbamate (VII), or bis(2,2,2-trichloroethylcarbamate)(VIII), or phenylcarbamate (IX) is carried out according to a conventional method in the presence of a base in a solvent which does not influence on the reaction. Examples of the base include pyridine, triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydride, and potassium hydride, and the like.

The amounts of the base and 2,2,2-trichloroethylcarbamate (VII), or bis(2,2,2-trichloroethylcarbamate) (VIII), or phenylcarbamate (IX) to be used are preferably about 1 to about 5 molar equivalents relative to Compound (V), respectively.

Examples of the solvent which does not have influence on the reaction include ethers such as diethylether, tetrahydrofuran, dioxane, 1,2-dimethoxyethane; halogenated hydrocarbons such as chloroform, dichloromethane; esters such as ethyl acetate; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene; ketones such as acetone; amides such as N,N-dimethyl formamide; and sulfoxides such as dimethyl sulfoxide, and the like. These solvents may be used in mixture to two or more kinds at an appropriate ratio. The amount of these solvents to be used is, for example, from 1 to 100 fold-volumes relative to Compound (V).

The reaction temperature is usually from about -50°C to 200°C, and preferably from 0°C to 120°C.

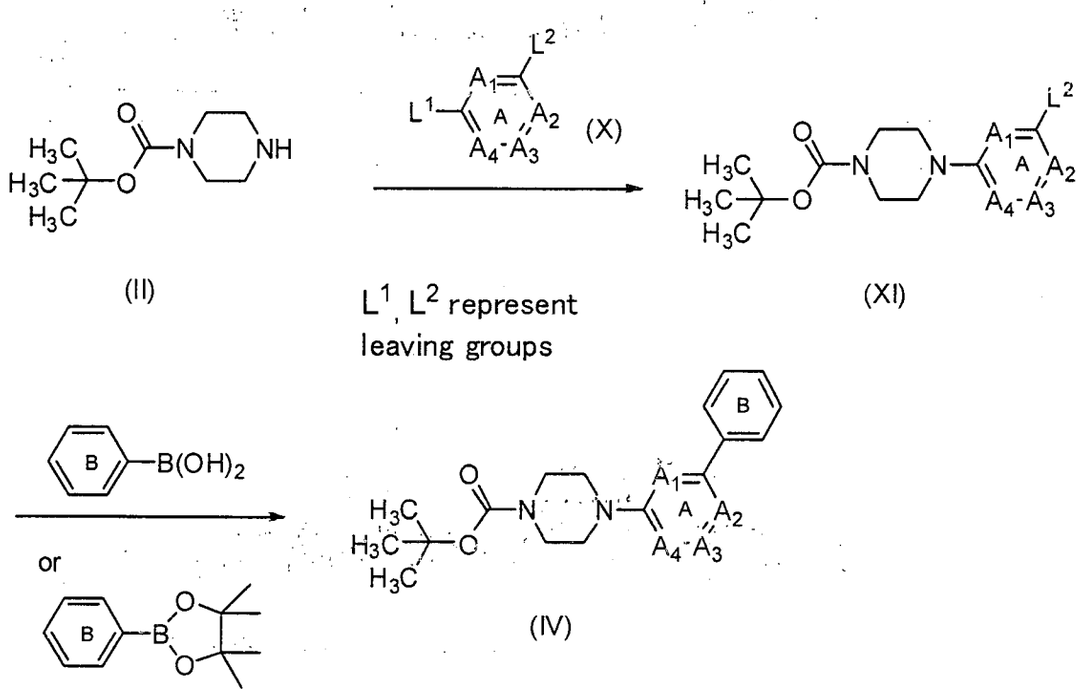
The reaction time is usually from about 0.5 to about 36 hours.

Compound (I) thus obtained can be isolated and purified by known separation and purification means such as, for example, concentration, reduced pressure concentration, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography.

Preparation Process 2

Compound (IV) in the Preparation Process 1 can be prepared, for example, according to Preparation Process 2 presented by the following scheme or a process equivalent thereto;

77



wherein L^2 represents a leaving group and other symbols are as defined above.

Examples of the leaving group L^2 include halides such as chloride, bromide, and iodide; or alkylsulfonyloxy groups such as methanesulfonyloxy group and trifluoromethanesulfonyloxy group, and the like.

According to Preparation Process 2, Compound (XI) is prepared by subjecting Compound (II) to a coupling reaction using Compound (X). Compound (XI) can be synthesized from Compound (II) and Compound (III) in a similar method described for the preparation of Compound (IV) of Preparation Process 1.

Compound (XI) thus obtained can be isolated and purified by known separation and purification means such as,

78

for example, concentration, reduced pressure concentration, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography. Compound (XI) may be used in the next reaction without being isolated.

Then, Compound (IV) is prepared by subjecting Compound (XI) to coupling reaction with boronic acids or boronic esters.

The coupling reaction is carried out according to a conventional method in the presence of a base and a catalyst in a solvent which does not have influence on the reation.

The amount of the boronic acid or the boronic ester to be used is about 0.5 to about 10 molar equivalents, preferably about 0.9 to about 3 molar equivalents relative to Compound (XI).

Examples of the base include basic salts such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydrogen bicarbonate, tripotassium phosphate; aromatic amines such as pyridine, lutidine; tertiary amines such as triethylamine, tripropylamine, tributylamine, cyclohexyldimethylamine, 4-dimethylaminopyridine, N,N-dimethylaniline, N-methylpiperidine, N-methylpyrrolidine, N-methylmorpholine; metal alkoxides such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide.

The amount of the base to be used is about 0.5 to about 10 molar equivalents, preferably about 1 to about 5 molar equivalents relative to Compound (XI), respectively.

Examples of the catalyst used in the reaction include palladium catalysts such as palladium acetate, palladium chloride, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, bis(dibenzylideneacetone)palladium, tris(dibenzylidenacetone)dipalladium, and and the reaction is preferably carried out by adding a ligand. Preferred examples of ligand include phosphines such as trialkylphosphine (e.g., tributylphosphine, tricyclohexyphosphine), triarylphosphine (e.g., triphenylphosphine), trialkoxyphosphine.

The amount of the palladium catalyst to be used is usually about 0.001 to about 5 molar equivalents, preferably about 0.01 to about 0.5 molar equivalents relative to Compound (XI). The amount of the "phosphines" to be used is usually about 0.001 to about 10 molar equivalents relative to Compound (II), preferably about 0.01 to about 1 molar equivalent relative to Compound (II).

Examples of the solvent which does not have influence on the reaction include ethers such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane; alcohols such as methanol, ethanol, propanol; halogenated hydrocarbons such as chloroform; aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene; nitriles

such as acetnitrile, propionitrile; amides such as N,N-dimethyl formamide; sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; and water. These solvents may be used in mixture of two or more kinds at an appropriate ratio. The amount of these solvents to be used is, for example, from 1 to 100 fold-volumes relative to Compound (II).

The reaction temperature is usually from about -50°C to about 250°C, and preferably from 0°C to 120°C.

The reaction time is usually from about 0.5 to about 36 hours.

The reaction time can be shortened by using a microwave apparatus, and the like.

Compound (I) thus obtained can be isolated and purified by known separation and purification means such as, for example, concentration, reduced pressure concentration, solvent extraction, crystallization, recrystallization, phase transfer, chromatography.

When Compound (I) has isomers such as optical isomers, stereoisomers, regioisomers, or rotational isomers, Compound (I) encompasses any one of such isomers and mixtures thereof. For example, when optical isomers of Compound (I) are present, optical isomers obtained by resolution of racemates are also included in Compound (I). These isomers can be obtained as an isolated product by synthetic means and separation means known per se in the

art (concentration, solvent extraction, column chromatography, recrystallization, etc.).

Compound (I) may be in the form of crystals, and Compound (I) encompasses both single crystalline forms and mixed crystalline forms. Crystals can be prepared by crystallization according to crystallization methods known per se in the art.

Compound (I) may be either a solvate (e.g., hydrate, etc.) or a non-solvate, and encompasses both forms.

Compounds labeled with isotopes (e.g., ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, etc.) are also comprised in Compound (I).

Since Compound (I) or a prodrug thereof (hereinafter, sometimes, referred to as the compound of the present invention) has an excellent FAAH inhibitory activity against mammals (e.g., mouse, rat, hamster, rabbit, cat, dog, cow, sheep, monkey, human, etc.), it is useful as a prophylactic and/or therapeutic agent for FAAH-mediated conditions or diseases.

As described in Examples hereinafter, a threshold in a pain model is decreased by administration of the compound of the present invention having a FAAH inhibitory activity. Therefore, the compound of the present invention is useful for prophylaxis and treatment of pain, for example, inflammatory pain associated with osteoarthritis and rheumatoid arthritis and neuropathic pain such as painful

diabetic neuropathy/diabetic neuropathic pain, postherapetic neuraigia, trigeminus neuralgia.

In addition, examples of the disease of which the compound of the present invention is useful for prophylaxis and treatment include, but are not limited to, cerebrovascular disorder caused by disorder of cerebral nerve cells, cerebral nerve cell protection effect upon head trauma or spinal cord injury, brain disorder upon revival after cardiac arrest, brain functional decline before and after brain operation, hypoxidosis, hypoglycemia, trauma of brain or spinal cord, drug intoxication, gas poisoning, diabetes mellitus, administration of antitumor agent, disorder of nervous system caused by alcohol and the like, Huntington's chorea, prion disease, amyotrophic lateral sclerosis, spinocerebellar degeneration, eating disorder, adiposis, pollakisuria, urinary incontinence, rheumatism, hypertrophic arthritis, interstitial cystitis, Crohn's disease, colitis, colonitis, colon cancer, large bowel cancer, contraception, or AIDS.

The compound of the present invention is also useful, based on the above-described knowledge in the art, as a prophylatic and/or therapeutic agent for nausea, sicchasia or vomiting caused by anticancer agent; apocleisis or cachectic anorexia in cancer or infection (e.g., AIDS, etc.); convulsion, pain, tremor, nystagmus or enuresis due

to multiple sclerosis; chronic pain; Huntington's chorea; Tourette's syndrome; levodopa-induced dyskinesia; locomotor disorder; asthma; glaucoma; allergy; inflammation; epilepsy; autoimmune disease; diarrhea; obesity; sleep disorder; depression; anxiety; mental diseases; Crohn's disease; Alzheimer's disease; interstitial cystitis; AIDS; colitis; colonitis; colon cancer; rectal cancer; hypertriglyceridemia; hyperlipemia; diabetes mellitus; arterial sclerosis; and Parkinson's disease, or as a contraceptive.

Furthermore, since FAAH is an enzyme which hydrolyzes an endogenous sleep substance, oleamide, a FAAH inhibitory agent induces sleep by suppressing the decomposition of oleamide. Therefore, the compound of the present invention is a useful prophylactic and/or therapeutic agent of sleep disorders, for example, sleep abnormality such as intrinsic sleep disorders (e.g., psychophysiological insomnia), extrinsic sleep disorders, circadian rhythm disorders (e.g., time zone change (jet lag) syndrome, shift work sleep disorder, irregular sleep-wake pattern, delayed sleep phase syndrome, advanced sleep phase syndrome, non-24 hour sleep-wake), and the like; parasomunias; and sleep disorders associated with medical or psychiatric disorders (e.g., chronic obstructive pulmonary disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebrovascular dementia,

schizophrenia, depression, anxiety neurosis).

Compound (I) or a prodrug thereof has low toxicity (e.g., acute toxicity, chronic toxicity, genotoxicity, reprotoxy, cardiotoxicity, drug interaction, carcinogenicity, etc.) and can be used as prophylatic and/or therapeutic agents for various diseases described hereinafter in mammals (e.g., human, mouse, rat, rabbit, dog, cat, cow, horse, pig, monkey, etc.) as such, or after formulating into a pharmaceutical composition by mixing with a pharmacologically acceptable carrier.

Examples of the dosage form of the pharmaceutical composition include oral preparations such as tablets (including sugar coated tablets, film coated tablets, sublingual tablets, and orally disintegrating tablets), capsules (including soft capsules and microcapsules), granules, powders, troches, syrups, emulsions, suspensions, films (e.g., orally disintegrating films); and parenteral preparations such as injections (e.g., subcutaneous injections, intravenous injections, intramuscular injections, intraperitoneal injections, drops, etc.), external preparations (e.g., transdermal preparations, ointments, etc.), suppositories (e.g., rectal suppositories, vaginal suppositories, etc.), pellets, nasal agents, pulmonary agents (inhalants), and eye drops. These can be safely administered orally or parentrally (e.g., topical,

rectal, intravenous administration).

These preparations may be release controlled preparations such as rapid release preparations or sustained release preparations (for example, sustained release microcapsules).

The pharmaceutical composition can be prepared by a conventional method in the art of formulation, for example, a method described in Japanese Pharmacopeia.

The content of the compound of the present invention in the pharmaceutical composition varies depending on the dosage form, the dose of the compound of the present invention, but it is, for example, from about 0.1 to 100% by weight.

Herein, as the pharmacologically acceptable carrier, a variety of organic or inorganic carrier materials that are conventionally used as materials used for preparation can be used, and they are incorporated as excipient, lubricant, binder or disintegrant in solid preparations; and as solvent, solubilizing agent, suspending agent, isotonic agent, buffer, soothing agent or the like in liquid preparations. In addition, preparation additives such as antiseptic, antioxidant, colorant or sweetener can be also used if necessary.

Preferred examples of excipients include lactose, sucrose, D-mannitol, D-sorbitol, starch, pregelatinized

starch, dextrin, crystalline cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, gum arabic, pullulan, light anhydrous sicilic acid, synthetic aluminum silicate, magnesium aluminate metasilicate and the like.

Preferred examples of lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, talc, colloidal silica and the like.

Preferred examples of binders include pregelatinized starch, sucrose, gelatin, gum arabic, methylcellulose, carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, crystalline cellulose, lactose, D-mannitol, trehalose, dextrin, pullulan, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone and the like.

Preferred examples of disintegrants include lactose, sucrose, starch, carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, sodium croscarmellose, sodium carboxymethyl starch, light anhydrous sicilic acid, low-substituted hydroxypropyl cellulose and the like.

Preferred examples of solvents include water for injection, physiological saline, Ringer's solution, alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol, sesame oil, corn oil, olive oil, cotton seed oil and the like.

Preferred examples of solubilizers include

87

polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, trehalose, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate, sodium citrate, sodium salicylate, sodium acetate and the like.

Preferred examples of suspending agents include surfactants such as stearyltriethanolamine, sodium lauryl sulfate, laurylaminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, and glycerin monostearate; hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and hydroxypropyl cellulose; polysorbates, polyoxyethylene hardened castor oil and the like.

Preferred examples of isotonizing agents include sodium chloride, glycerin, D-mannitol, D-sorbitol, glucose and the like.

Preferred examples of buffers include buffer solutions of phosphate, acetate, carbonate, citrate and the like.

Preferred examples of soothing agents include benzyl alcohol and the like.

Preferred examples of antiseptics include paraoxybenzoate esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid, sorbic acid and the like.

Preferred examples of antioxidants include sulfite,

ascorbate and the like.

Preferred examples of coloring agents include water-soluble edible tar dyes (e.g., food dyes such as Food Red No. 2 and No. 3, Food Yellow No. 4 and No. 5, Food Blue No. 1 and No. 2, etc.), water-insoluble lake dyes (e.g., aluminum salts of the above water-soluble edible tar dyes), natural dyes (e.g., β-carotene, chlorophyll, colcothar, etc.) and the like.

Preferred examples of sweeteners include saccharine sodium, dipotassium glycyrrhizinate, aspartame, stevia and the like.

Furthermore, the compound of the present invention can be used in combination with drugs other than the compound of the present invention.

Examples of drugs which can be used in combination with the compound of the present invention (hereinafter may be abbreviated to a combination drug) include nonsteroidal anti-inflammatory agents (e.g., meloxicam, tenoxicam, indomethacin, ibuprofen, celecoxib, rofecoxib, aspirin, indomethacin, etc.), disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), antipyretic-analgesics (acetanilide, acetaminophen, phenacetin, etc.), steroidal anti-inflammatory agents (hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone, betamethazone, dexamethasone, etc.), narcotic analgesics (morphine, fentanyl, codeine phosphate,

89

pethidine, oxycodone, etc.), nonnarcotic analgesics (tramadol, etc.), local anesthetics (lidocaine, etc.), anticonvulsants (gabapentin, bupivacaine, carbamazepine, phenytoin, etc.), antiarrhythmic drugs (procaine, etc.), anti-cytokine drugs (TNF inhibitor, MAPkinase inhibitor, etc.), aldose reductase inhibitors (kinedak, etc.), cannabinoid agonists (tetrahydrocannabinol, etc.) and the like. In addition, examples of combination drug include antidementia drugs, for example, acetylcholinesterase inhibitors (e.g., donepezil, rivastigmine, galanthamine, zanapezil, etc.), β-amyloid protein production, secretion, accumulation, aggregation and/or deposition inhibitors (β-secretase inhibitors (e.g., compounds described in WO98/38156, compounds described in WO02/2505, WO02/2506 and WO02/2512, OM99-2 (WO01/00663)), γ-secretase inhibitors (LY-450139, etc.), γ-secretase modulators (E2012, etc.), β-amyloid protein aggregations (e.g., PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP 11-514333 A), PPI-558 (JP 2001-500852 A), SKF-74652 (Biochem. J.(1999),340(1),283-289)), β-amyloid antibody, β-amyloid vaccine, β-amyloid degrading enzyme, etc.), cerebral function activating agents (e.g., aniracetam, nicergoline, etc.), neurogenesis/neurotization promoters (e.g., Akt/PKB activator, GSK-3β inhibitor, etc.), therapeutic agents for Parkinson's disease (e.g., dopamine receptor agonist (L-dopa, bromocriptene, pergolide,

talipexole, pramipexole, cabergoline, adamantadine, etc.), monoamine oxidase (MAO) inhibitor (deprenyl, selegiline, remacemide, riluzole, etc.), cholinolytic drugs (e.g., trihexyphenidyl, biperiden, etc.), COMT inhibitors (e.g., entacapone, etc.)), therapeutic agents amyotrophic lateral sclerosis (e.g., riluzole, neurotrophic factor, etc.), therapeutic agents for abnormal behavior and wandering accompanied by progress of dementia (e.g., sedative, anxiolytic, etc.), apoptosis inhibitors (e.g., CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347, etc.), neuronal differentiation/neurotization promoters (leteprinim, Xaliproden; SR-57746-A, SB-216763, etc.), antidepressant drugs (e.g., MAO inhibitor, tricyclic antidepressant drug, selective serotonin reuptake inhibitor SSRI, selective serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor SNRI, triple reuptake inhibitor, CRF antagonist, etc.), antianxiety drugs (e.g., benzodiazepine-based medicine, etc.), sleeping drugs (e.g., benzodiazepine-based medicine, non-benzodiazepine-based medicine, melatonin agonist, etc.), thrombolytic drug (e.g., tissue plasminogen activator, urokinase, etc.), anticoagulants (e.g., argatroban, warfarin, etc.), tenth factor inhibitors, thromboxane synthase inhibitors (e.g., ozagrel, etc.), antioxidants (e.g., edaravone, etc.), antihydropic agents (e.g., glycerol, mannitol, etc.), therapeutic agents for

hyperlipemia such as cholesterol-lowering drug (statin (e.g., pravastatin sodium, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, etc.), fibrate (e.g., clofibrate, etc.), squalene synthase inhibitor), antihypertensive agents (ACE inhibitor, angiotensin II antagonist, renin inhibitor, etc.), antidiabetics (e.g., insulin preparation, insulin secretion promoters such as sulfonylurea agents, insulin resistance improving agents such as PAR agonist and PPAR partial agonist, DPPIV inhibitors, etc.), anticancer drugs (e.g., platinum preparation, 5-FU, anthracyclines, molecular-target agent, hormone therapy drug, etc.), therapeutic agents for pollakisuria and urinary incontinence (e.g., harncare, solifenacin, etc.), therapeutic agents for overactive bladder (e.g., tolterodine, etc.), therapeutic agents for osteoporosis (e.g., vitamin D preparation, PTH, calcium receptor antagonist, calcitonin, risedronate, alendronate, etc.) and the like.

Combination of the compound of the present invention with the combination drug can obtain an excellent effect such as:

(1) the combination can reduce the dosage compared with the case where the compound of the present invention or combination drug is administered alone;

(2) the combination can set long treatment period by

selecting the combination drug having action mechanism different from the compound of the present invention;

(3) the combination can maintain a therapeutic effect by selecting the combination drug having action mechanism different from the compound of the invention; and

(4) the combination can obtain a synergistic effect by combining the compound of the present invention with the combination drug.

Hereinafter, when the compound of the present invention and the combination drug are used in combination, administration timing of the compound of the present invention and the combination drug is no specifically limited, and the compound of the present invention and the combination drug may be administered simultaneously or in time intervals to subject of administration. The dosage of the combination drug may be based on the dosage used clinically and can select appropriately depending on subject of administration, administration route, diseases, combination thereof or the like.

Examples of the dosage form of the compound of the present invention and the combination drug include (1) administration of a single preparation obtained by formulating simultaneously the compound of the present invention and the combination drug, (2) simultaneous administration in the same administration route of two

kinds of preparations obtained by formulating separately the compound of the present invention and the combination drug, (3) time lag administration in the same administration route of two kinds of preparations obtained by formulating separately the compound of the present invention and the combination drug, (4) simultaneous administration in a different administration route of two kinds of preparations obtained by formulating separately the compound of the present invention and the combination drug, and (5) time lag administration in a different administration route of two kinds of preparations obtained by formulating separately the compound of the present invention and the combination drug (e.g., administration of the compound of the present invention and the combination drug in this order, or in a reverse order).

EXAMPLES

While the present invention is illustrated in more detail by the following Examples, Formulation Examples and Experimental Examples, these examples are just embodiments and not intended to limit the present invention. In addition, various changes can be made without departing from the scope of the present invention.

"Room temperature" in the following Reference Examples and Examples usually means a temperature from about 10°C to

about 35°C.

Other abbreviations used in the context have the following meanings.

s: singlet

d: doublet

t: triplet

q: quartet

m: multiplet

br: broad

J: coupling constant

Hz: Hertz

$CDCl_3$: deuterated chloroform

DMSO-d_6: deuterated dimethyl sulfoxide

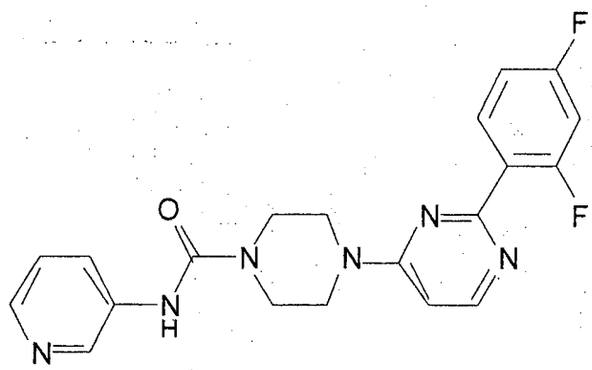
^1H NMR: proton nuclear magnetic resonance

(R,R)-Me-BPE: (+)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dimethylphospholano) ethane

(S,S)-Et-FerroTANE: (-)-1,1'-bis((2S,4S)-2,4-diethylphosphotano)ferrocene

Example 1

4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazin-1-carboxamide dihydrochloride



(1) Tert-butyl 4-(2-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 2,4-dichloropyrimidine (1.00 g, 6.71 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1.37 g, 7.38 mmol), triethylamine (1.40 ml, 10.1 mmol) and N,N-dimethylformamide (10 ml) was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. To the residue was added diethylether and separated by filtration to obtain the title compound (1.80 g, 90%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.47 - 3.58 (4H, m), 3.60 - 3.71 (4H, m), 6.40 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 6.2 Hz).

(2) Tert-butyl 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(2-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (1.80 g, 6.02 mmol), 2,4-

difluorophenylboroic acid (1.43 g, 9.04 mmol) in 2N aqueous sodium carbonate solution (24 ml) and toluene (60 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (835 mg, 0.723 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 4:1) to obtain the title compound (907 mg, 40%) as an oily material. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.48 - 3.76 (8H, m), 6.44 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.84 - 6.99 (2H, m), 8.02 - 8.12 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 6.4 Hz).

(3) 2-(2,4-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (888 mg, 2.36 mmol) in ethyl acetate (9 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (9 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the

97

solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (554 mg, 85%) as an oily material.
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.01 - 3.17 (4H, m), 3.69 - 3.98 (4H, m), 6.37 - 6.52 (1H, m), 6.81 - 7.03 (2H, m), 7.93 - 8.17 (1H, m), 8.29 - 8.45 (1H, m).

(4) 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide dihydrochloride

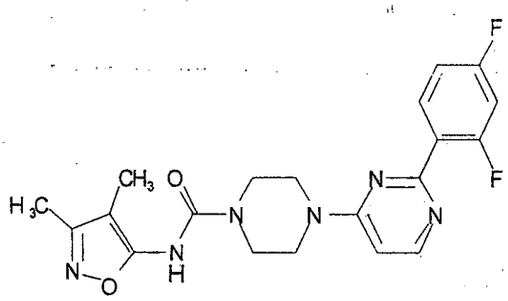
To a solution of 2-(2,4-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine (100 mg, 0.362 mmol) and triethylamine (50.4 µl, 0.362 mmol) in tetrahydrofuran (1.5 ml) was added 3-pyridine isocyanate (65.2 µl, 0.543 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by high performance liquid chromatography (YMC HPLC column, solution A: 0.1% trifluoroacetic acid-acetonitrile solution, solution B: 0.1% aqueous trifluoroacetic acid solution, eluted with 10% to 100% solution A) to obtain 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide as an oily material. 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide (51.2 mg, 0.129 mmol) was dissolved in ethyl acetate (1.0 ml) and 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (1.0 ml) was added and stirred at room temperature for 1 hour, and the solvent was distilled off under reduced

pressure. The residue was recrystallized from methanol and diethylether to obtain the title compound (52.3 mg, 31%) as a solid. Melting point: 187 - 188°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.69 - 3.86 (4H, m), 3.89 - 4.10 (4H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47 - 7.63 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 8.03 - 8.20 (1H, m), 8.34 - 8.59 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.18 (1H, s).

Example 2

4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



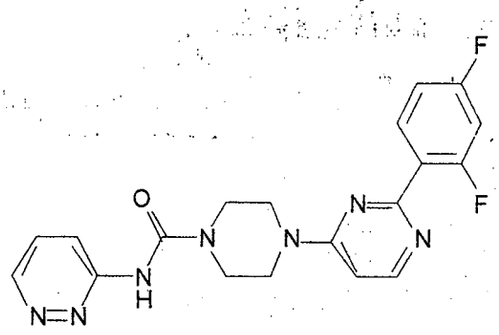
A mixture of 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate (115 mg, 0.398 mmol), 2-(2,4-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine (100 mg, 0.362 mmol) and diisopropylethylamine (0.126 ml, 0.724 mmol) in dimethylsulfoxide (1.5 ml) was stirred at 70°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The

residue was purified by high performance liquid chromatography (YMC HPLC column, solution A: 0.1% trifluoroacetic acid-acetonitrile solution, solution B: 0.1% aqueous trifluoroacetic acid solution, eluted with 10% to 100% solution A) and recrystallized from hexane and ethyl acetate to obtain the title compound (36.6 mg, 24%) as a solid. Melting point: 207 - 208°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 - 3.62 (4H, m), 3.69 - 3.80 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.13 - 7.23 (1H, m), 7.26 - 7.38 (1H, m), 8.02 - 8.14 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 6.2 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 3

4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



A mixture of 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate (108 mg, 0.398 mmol), 2-(2,4-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine (100 mg, 0.362 mmol) and diisopropylethylamine (0.126 ml, 0.724 mmol) in dimethylsulfoxide (1.5 ml) was stirred at 70°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl

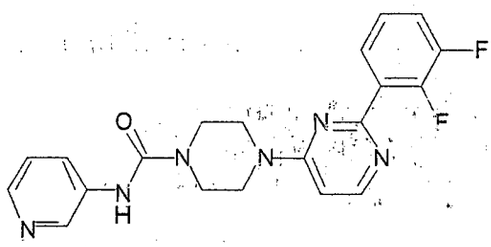
100

acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate = 1:19) and recrystallized from hexane and ethyl acetate to obtain the title compound (31.9 mg, 22%) as a solid. Melting point: 200 - 201°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.58 - 3.71 (4H, m), 3.72 - 3.84 (4H, m), 6.88 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.14 - 7.25 (1H, m), 7.28 - 7.39 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.1, 4.6 Hz), 7.96 - 8.14 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.99 (1H, s).

Example 4

4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(2-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (3.0 g, 10.0 mmol), 2,3-difluorophenylboronic acid (2.38 g, 15.1 mmol), 2N aqueous

sodium carbonate solution (40 ml) and toluene (100 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (1.39 g, 1.20 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixuture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate) and high performance liquid chromatography (YMC HPLC column, solution A: 0.1% trifluoroacetic acid-acetonitrile solution, solution B: 0.1% aqueous trifluoroacetic acid solution, eluted with 10% to 100% solution A) to obtain the title compound (424 mg, 11%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.52 - 3.59 (4H, m), 3.68 - 3.77 (4H, m), 6.47 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.08 - 7.28 (2H, m), 7.74 - 7.85 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 6.2 Hz).

(2) 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (420 mg, 1.12 mmol) in ethyl acetate (4.2 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (4.2 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjutsted to

11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (310 mg, quantitative) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.93 - 3.00 (2H, m), 3.51 - 3.59 (2H, m), 3.66 - 3.77 (4H, m), 6.46 (1H, dd, J = 6.2, 4.9 Hz), 7.06 - 7.28 (2H, m), 7.74 - 7.84 (1H, m), 8.36 (1H, dd, J = 10.0, 6.2 Hz).

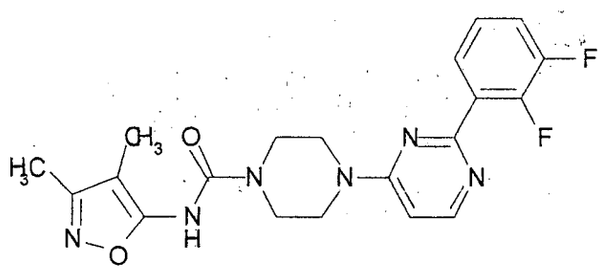
(3) 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

A mixture of 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate (107 mg, 0.398 mmol), 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine (100 mg, 0.362 mmol) and diisopropylethylamine (0.126 ml, 0.724 mmol) in dimethylsulfoxide (1.2 ml) was stirred at 70°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate = 1:9) and recrystallized from hexane and ethyl acetate to obtain the title compound (25.9 mg, 18%) as a solid. Melting point: 208 - 209°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.56 - 3.66 (4H, m), 3.71 - 3.82 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.22 - 7.37 (2H, m), 7.48 - 7.60 (1H, m), 7.77 - 7.93 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 5

4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



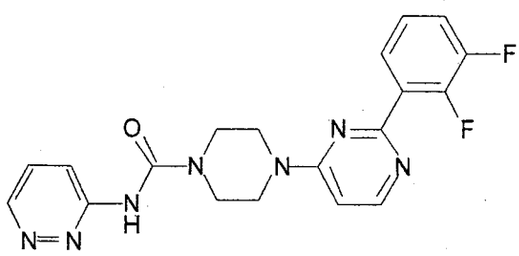
A mixture of 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate (115 mg, 0.398 mmol), 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine (100 mg, 0.362 mmol) and diisopropylethylamine (0.126 ml, 0.724 mmol) in dimethylsulfoxide (1.2 ml) was stirred at 70°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate = 1:19) and recrystallized from hexane and ethyl acetate to obtain the desired product

(27.0 mg, 18%) as a solid. Melting point: 209 - 210°C

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.52 - 3.63 (4H, m), 3.68 - 3.83 (4H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.24 - 7.36 (1H, m), 7.47 - 7.61 (1H, m), 7.77 - 7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 6

4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



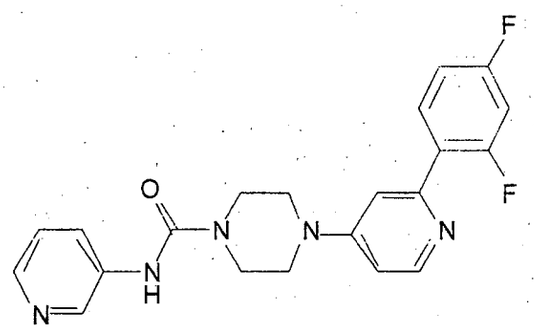
The title compound (26.0 mg, 17%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 235 - 236°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 - 3.70 (4H, m), 3.72 - 3.82 (4H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.26 - 7.36 (1H, m), 7.48 - 7.63 (2H, m), 7.79 - 7.87 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.86 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 10.00 (1H, s).

Example 7

4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]-N-pyridin-3-

ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(2-chloropyridin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 4-bromo-2-chloropyridine (3.87 ml, 34.9 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (5.0 g, 26.9 mmol), trisdibenzylideneacetone dipalladium (492 mg, 0.537 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (932 mg, 1.61 mmol), sodium tert-butoxide (3.87 g, 40.3 mmol) and toluene (270 ml) was stirred at 100°C for 6 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (5.62 g, 70%) as a solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.30 - 3.37 (4H, m), 3.52 - 3.60 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J = 6.1, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 6.1 Hz).

(2) Tert-butyl 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-

yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(2-chloropyridin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (2.0 g, 6.72 mmol), 2,4-difluorophenylboronic acid (1.59 g, 10.1 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (27 ml) and toluene (67 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (931 mg, 0.806 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (927 mg, 37%) as an oily material. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.34 - 3.41 (4H, m), 3.54 - 3.63 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J = 5.9, 2.5 Hz), 6.83 - 7.03 (2H, m), 7.08 - 7.14 (1H, m), 7.87 - 8.00 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.9 Hz).

(3) 1-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]piperazine

To a solution of tert-butyl 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (920 mg, 2.45 mmol) in ethyl acetate (9.2 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (9.2 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The

residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (612 mg, 91%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.94 - 3.06 (4H, m), 3.26 - 3.39 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J = 5.9, 2.5 Hz), 6.81 - 7.02 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.84 - 7.99 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 5.9 Hz).

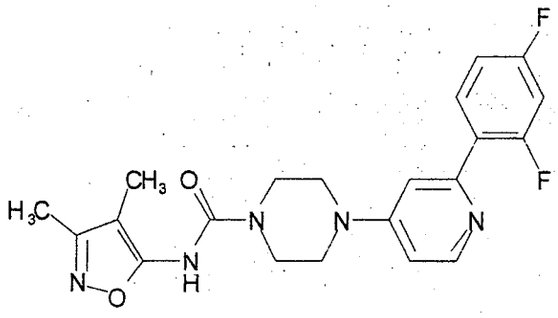
(4) 4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (105 mg, 49%) as an amorphous powder was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 1-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]piperazine in a manner similar to that of Exmaple 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.41 - 3.52 (4H, m), 3.56 - 3.69 (4H, m), 6.85 - 6.97 (1H, m), 7.13 - 7.40 (4H, m), 7.82 - 7.95 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.82 (1H, s).

Example 8

4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



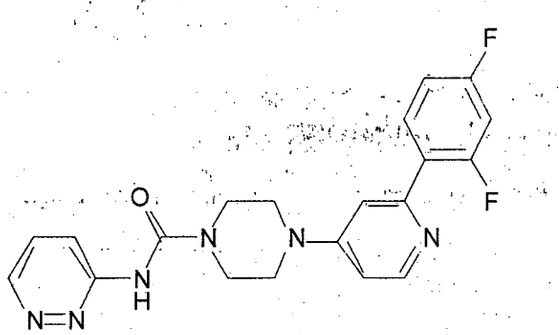
The title compound (84.6 mg, 56%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

Melting point: 234 - 235°C (ethyl acetate-hexane)

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.37 - 3.50 (4H, m), 3.52 - 3.66 (4H, m), 6.89 (1H, dd, J = 6.0, 2.4 Hz), 7.12 - 7.24 (2H, m), 7.29 - 7.40 (1H, m), 7.82 - 7.93 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 9

4-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



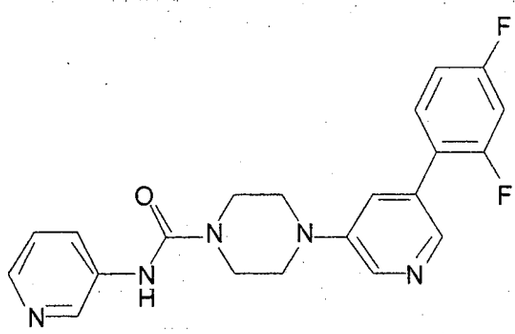
The title compound (123 mg, 57%) as a solid was

prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-[2-(2,4-difluorophenyl)pyridin-4-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 189 - 190°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.40 - 3.51 (4H, m), 3.62 - 3.72 (4H, m), 6.90 (1H, dd, J = 5.9, 2.5 Hz), 7.12 - 7.25 (2H, m), 7.29 - 7.40 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 4.6 Hz), 7.82 - 8.05 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.83 - 8.88 (1H, m), 9.99 (1H, s).

Example 10

4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide dihydrochloride



(1) Tert-butyl 4-(5-bromopyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 3,5-dibromopyridine (1.65 g, 6.97 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (1.0 g, 5.37 mmol), trisdibenzylideneacetone dipalladium (98.4 mg, 0.107 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (186 mg, 0.322 mmol), sodium tert-butoxide (774 mg, 8.06 mmol) and

toluene (50 ml) was stirred at 100°C for 6 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (1.46 g, 79%) as a solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.14 - 3.23 (4H, m), 3.55 - 3.63 (4H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(2) Tert-butyl 4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(5-bromopyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate (1.0 g, 2.92 mmol), 2,4-difluorophenylboronic acid (692 mg, 4.38 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (12 ml) and toluene (30 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (405 mg, 0.351 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixuture was stirred at 100°C for 7 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (1.03 g, 94%) as an oily

material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.18 - 3.26 (4H, m), 3.57 - 3.65 (4H, m), 6.88 - 7.04 (2H, m), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.35 - 7.46 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(3) 1-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]piperazine

To a solution of tert-butyl 4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]piperazine-1-carboxylate (1.02 g, 10.7 mmol) in ethyl acetate (10 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (10 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and exracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (699 mg, 94%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.99 - 3.12 (4H, m), 3.16 - 3.28 (4H, m), 6.87 - 7.04 (2H, m), 7.24 - 7.33 (1H, m), 7.35 - 7.47 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(4) 4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide dihydrochloride

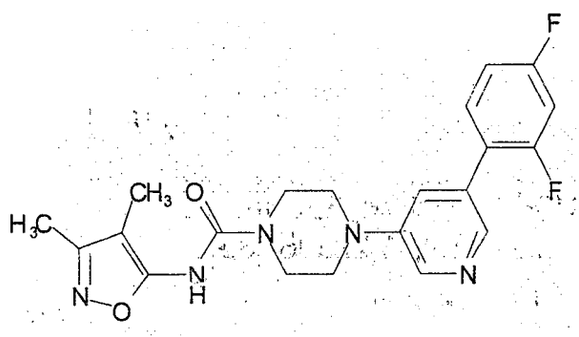
4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide as an oily material was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 1-[5-

(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3. 4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide (223.3 mg, 0.565 mmol) was dissolved in ethyl acetate (2.0 ml) and 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2.0 ml) was added and stirred at room temperature for 1 hour, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was recrystallized from methanol and diethylether to obtain the title compound (203.2 mg, 60%) as a solid. Melting point: 46 - 47°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.51 - 3.66 (4H, m), 3.71 - 3.85 (4H, m), 7.24 - 7.39 (1H, m), 7.45 - 7.60 (1H, m), 7.77 - 7.90 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.46 - 8.57 (2H, m), 8.70 - 8.80 (1H, m), 9.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.28 (1H, s).

Example 11

4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



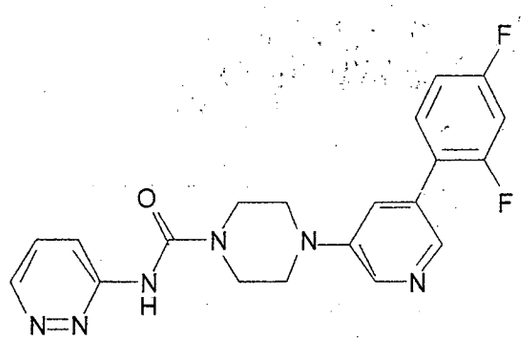
The title compound (181 mg, 60%) as a solid was

prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 147 - 148°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.25 - 3.38 (4H, m), 3.53 - 3.69 (4H, m), 7.17 - 7.30 (1H, m), 7.34 - 7.52 (2H, m), 7.61 - 7.74 (1H, m), 8.16 (1H, br s), 8.38 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.26 (1H, s).

Example 12

4-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



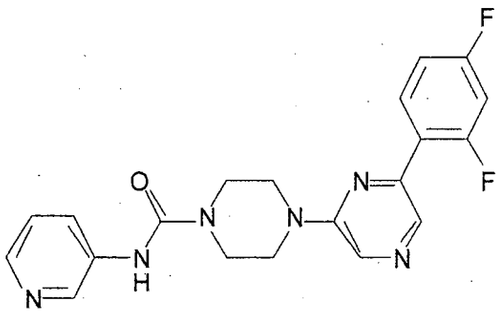
The title compound (79.4 mg, 22%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-[5-(2,4-difluorophenyl)pyridin-3-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 172 - 173°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.23 - 3.42 (4H, m), 3.60 - 3.76 (4H, m), 7.17 - 7.29 (1H, m), 7.35 - 7.51 (2H, m), 7.54 - 7.74 (2H, m), 7.97 - 8.07 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.38 (1H, d, J

= 2.6 Hz), 8.80 - 8.90 (1H, m), 10.01 (1H, s).

Example 13

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(6-chloropyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 2,6-dichloropyrazine (520 mg, 3.49 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (500 mg, 2.69 mmol), trisdibenzylideneacetone dipalladium (49.2 mg, 0.054 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (93.2 mg, 0.161 mmol), sodium tert-butoxide (387 mg, 4.03 mmol) and toluene (27 ml) was stirred at 100°C for 6 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (385 mg, 48%) as a solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.51 - 3.65 (8H, m), 7.84

(1H, s), 7.98 (1H, s).

(2) Tert-butyl 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(6-chloropyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (370 mg, 1.24 mmol), 2,4-difluorophenylboronic acid (293 mg, 1.86 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (4.9 ml) and toluene (12 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (172 mg, 0.149 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (375 mg, 81%) as an oily material. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.55 - 3.70 (8H, m), 6.85 - 7.06 (2H, m), 7.95 - 8.06 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(3) 2-(2,4-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrazine

To a solution of tert-butyl 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (370 mg, 0.983 mmol) in ethyl acetate (3.7 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3.7 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and

the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (204 mg, 75%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.96 - 3.07 (4H, m), 3.58 - 3.69 (4H, m), 6.85 - 7.04 (2H, m), 7.97 - 8.07 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz).

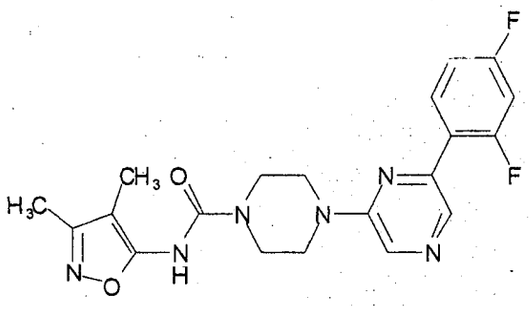
(4) 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrazin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (53.4 mg, 37%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 2-(2,4-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrazine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 155 - 156°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.58 - 3.68 (4H, m), 3.69 - 3.77 (4H, m), 7.21 - 7.32 (2H, m), 7.37 - 7.47 (1H, m), 7.86 - 7.93 (1H, m), 7.99 - 8.11 (1H, m), 8.13 - 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.82 (1H, s).

Example 14

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrazin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



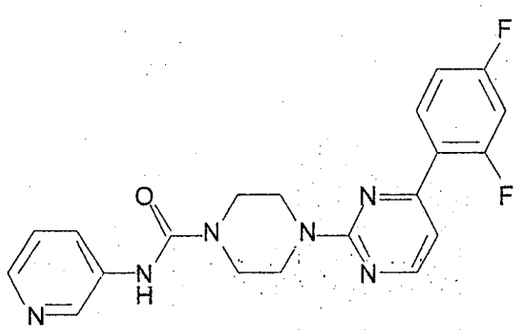
The title compound (51.9 mg, 36%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 2-(2,4-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrazine in a manner similar to that of Example 3.

Melting point: 225 - 226°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.56 - 3.64 (4H, m), 3.67 - 3.75 (4H, m), 7.20 - 7.32 (1H, m), 7.36 - 7.48 (1H, m), 7.98 - 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.38 (1H, s), 9.26 (1H, s).

Example 15

4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-methylpiperazine-1-carboxylate

To a solution of 1-methylpiperazine (1.0 g, 9.98 mmol)

and triethylamine (1.53 ml, 11.0 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) was added di-tert-butyl dicarbonate (2.40 g, 11.0 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound as an oily material. The resulting crude product was used for the subsequent reaction as such.

(2) Tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of tert-butyl 4-methylpiperazine-1-carboxylate (2.0 g, 9.98 mmol), 2,4-dichloropyrimidine (1.49 g, 9.98 mmol) and toluene (20 ml) was stirred at 110°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (1.83 g, 62%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.44 - 3.53 (4H, m), 3.75 - 3.84 (4H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

(3) Tert-butyl 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (1.0 g, 3.35 mmol), 2,4-difluorophenylboricboronic acid (793 mg, 5.02 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (13.4 ml) and toluene (33 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (464 mg, 0.402 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (894 mg, 71%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.46 - 3.58 (4H, m), 3.85 - 3.93 (4H, m), 6.83 - 7.08 (3H, m), 8.08 - 8.22 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz).

(4) 4-(2,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (890 mg, 2.36 mmol) in ethyl acetate (9.0 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (9.0 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours, and

the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (523 mg, 80%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.94 - 3.00 (4H, m), 3.83 - 3.90 (4H, m), 6.83 - 7.03 (3H, m), 8.10 - 8.21 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 4.9 Hz).

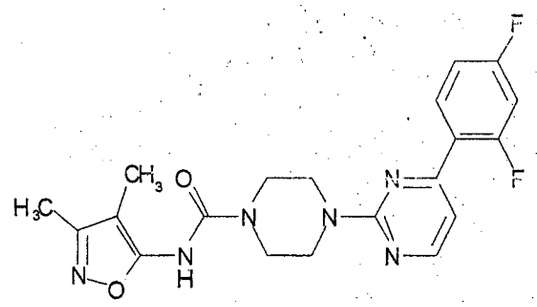
(5) 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (77.0 mg, 36%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(2,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 206 - 207°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.49 - 3.70 (4H, m), 3.76 - 4.00 (4H, m), 6.98 - 7.15 (1H, m), 7.20 - 7.36 (2H, m), 7.36 - 7.51 (1H, m), 7.82 - 7.97 (1H, m), 8.07 - 8.25 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.66 (1H, br s), 8.82 (1H, br s).

Example 16

4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



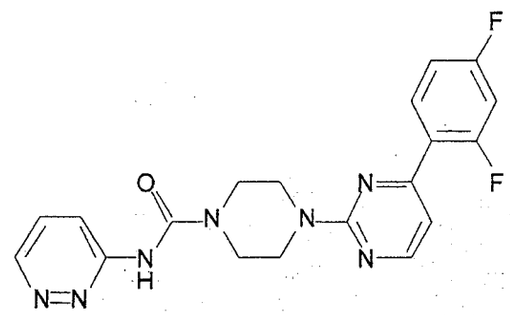
The title compound (66.4 mg, 30%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3.

Melting point: 197 - 198°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 - 3.61 (4H, m), 3.79 - 3.90 (4H, m), 7.06 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.22 - 7.32 (1H, m), 7.36 - 7.50 (1H, m), 8.09 - 8.22 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.26 (1H, s).

Example 17

4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



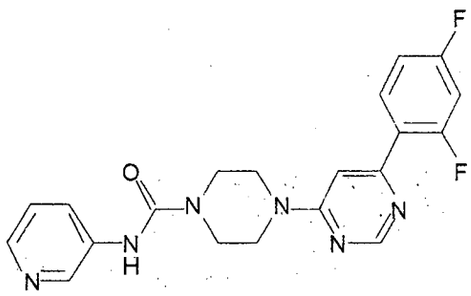
The title compound (31.6 mg, 22%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(2,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine in a

manner similar to that of Example 3. Melting point: 184 - 185°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.60 - 3.68 (4H, m), 3.82 - 3.91 (4H, m), 7.06 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.23 - 7.32 (1H, m), 7.38 - 7.47 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 9.1, 1.5 Hz), 8.11 - 8.21 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 9.97 (1H, s).

Example 18

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture of 4,6-dichloropyrimidine (2.08 g, 14.0 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (2.0 g, 10.7 mmol), trisdibenzylideneacetone dipalladium (197 mg, 0.215 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (373 mg, 0.644 mmol), sodium tert-butoxide (1.55 g, 16.1 mmol) and toluene (100 ml) was stirred at 100°C for 6 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over

anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (2.31 g, 72%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.50 - 3.57 (4H, m), 3.61 - 3.70 (4H, m), 6.50 (1H, s), 8.39 (1H, s).

(2) Tert-butyl 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (1.0 g, 3.35 mmol), 2,4-difluorophenylboronic acid (793 mg, 5.02 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (13.4 ml) and toluene (33 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (464 mg, 0.402 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixutre was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (906 mg, 72%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.52 - 3.60 (4H, m), 3.68 - 3.75 (4H, m), 6.86 - 7.06 (3H, m), 8.05 - 8.16 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(3) 4-(2,4-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (900 mg, 2.39 mmol) in ethyl acetate (9.0 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (9.0 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (551 mg, 83%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.91 - 3.03 (4H, m), 3.63 - 3.74 (4H, m), 6.83 - 7.06 (3H, m), 8.01 - 8.15 (1H, m), 8.68 (1H, s).

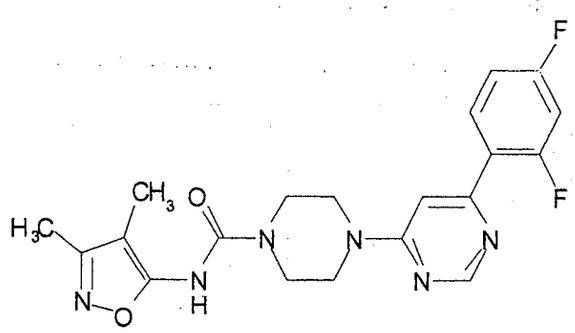
(4) 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (120 mg, 56%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(2,4-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 171 - 172°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.54 - 3.65 (4H, m), 3.69 - 3.82 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.19 - 7.32 (2H, m), 7.36 - 7.47 (1H, m), 7.85 - 7.93 (1H, m), 7.94 - 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, dd, d, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.61 - 8.68 (2H, m), 8.82 (1H, s).

Example 19

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



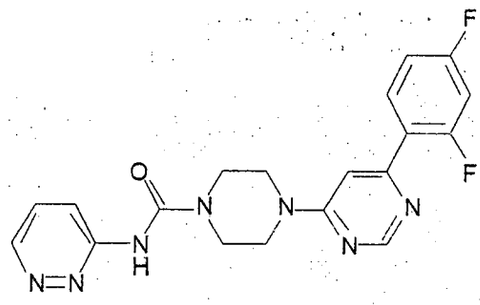
The title compound (112 mg, 50%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2,4-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3.

Melting point: 198 - 199°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.52 - 3.60 (4H, m), 3.68 - 3.81 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.19 - 7.29 (1H, m), 7.37 - 7.47 (1H, m), 7.93 - 8.04 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 20

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

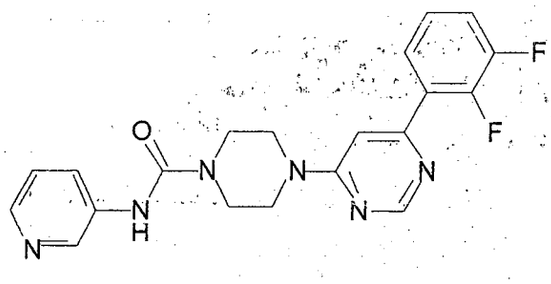


The title compound (21.2 mg, 10%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(2,4-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 249 - 250°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.60 - 3.69 (4H, m), 3.71 - 3.80 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.20 - 7.29 (1H, m), 7.36 - 7.47 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.1, 4.6 Hz), 7.94 - 8.05 (2H, m), 8.63 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 9.98 (1H, s).

Example 21

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (1.24 g, 4.15 mmol), 2,3-difluorophenylboronic acid (983 mg, 6.23 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (17 ml) and toluene (40 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (576 mg, 0.498 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 3:7) to obtain the title compound (290 mg, 19%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.52 - 3.61 (4H, m), 3.68 - 3.76 (4H, m), 6.97 - 7.02 (1H, m), 7.15 - 7.30 (2H, m), 7.75 - 7.85 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(2) 4-(2,3-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (280 mg, 0.744 mmol) in ethyl acetate (2.8 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (2.8 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and

extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (168 mg, 82%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.93 - 3.02 (4H, m), 3.64 - 3.74 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.13 - 7.30 (2H, m), 7.74 - 7.83 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 1.1 Hz).

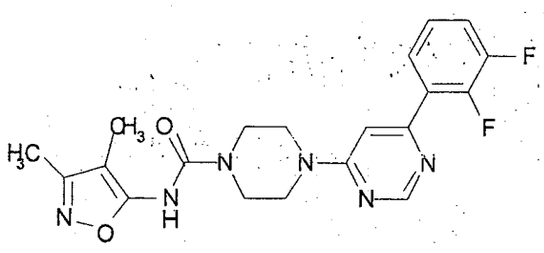
(3) 4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (50.8 mg, 42%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(2,3-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 179 - 180°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.55 - 3.66 (4H, m), 3.72 - 3.83 (4H, m), 7.21 (1H, s), 7.24 - 7.40 (2H, m), 7.50 - 7.63 (1H, m), 7.65 - 7.74 (1H, m), 7.85 - 7.94 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.61 - 8.69 (2H, m), 8.83 (1H, s).

Example 22

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

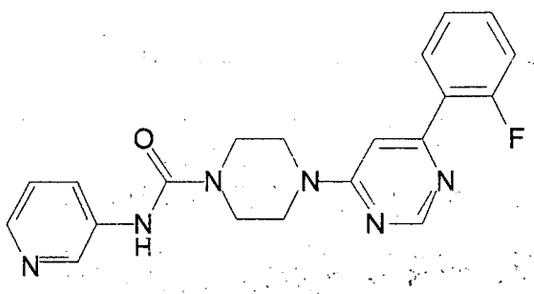


The title compound (81.3 mg, 65%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2,3-difluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine. Melting point: 210 - 211°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 - 3.63 (4H, m), 3.69 - 3.83 (4H, m), 7.20 (1H, s), 7.30 - 7.40 (1H, m), 7.51 - 7.63 (1H, m), 7.65 - 7.74 (1H, m), 8.65 (1H, s), 9.26 (1H, s).

Example 23

4-[6-(2-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-[6-(2-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (1.2 g, 4.02 mmol), 2-fluorophenylboronic acid (843 mg, 6.02 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (16 ml) and toluene (40 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (557 mg, 0.482 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and

the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (1.28 g, 89%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.53 - 3.59 (4H, m), 3.68 - 3.75 (4H, m), 7.03 (1H, s), 7.11 - 7.20 (1H, m), 7.23 - 7.31 (1H, m), 7.36 - 7.46 (1H, m), 8.01 - 8.08 (1H, m), 8.69 - 8.74 (1H, m).

(2) 4-(2-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[6-(2-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (1.28 g, 3.57 mmol) in ethyl acetate (12 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (12 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (819 mg, 89%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.92 - 3.01 (4H, m), 3.62 - 3.75 (4H, m),

7.01 (1H, s), 7.09 - 7.20 (1H, m), 7.21 - 7.30 (1H, m), 7.35 - 7.46 (1H, m), 7.98 - 8.07 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 1.1 Hz).

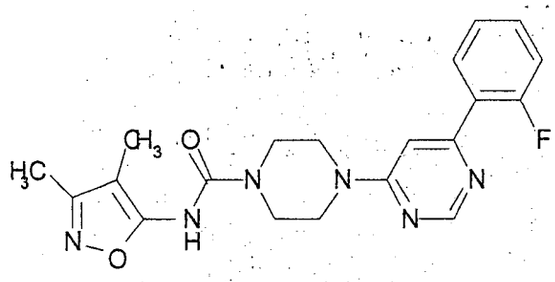
(3) 4-[6-(2-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (120 mg, 55%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(2-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 178 - 179°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.56 - 3.66 (4H, m), 3.70 - 3.83 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.24 - 7.40 (3H, m), 7.47 - 7.60 (1H, m), 7.84 - 7.96 (2H, m), 8.16 (1H, dd, d, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.61 - 8.69 (2H, m), 8.83 (1H, s).

Example 24

4-[6-(2-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



The title compound (168 mg, 73%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2-fluorophenyl)-6-piperazin-1-

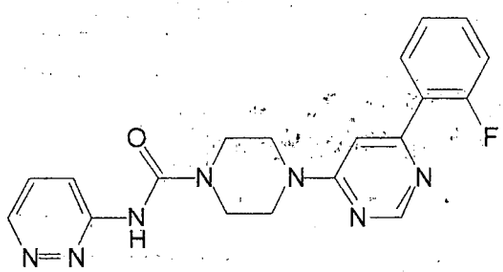
192

ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 189 - 190°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.51 - 3.62 (4H, m), 3.69 - 3.80 (4H, m), 7.17 (1H, s), 7.30 - 7.39 (2H, m), 7.49 - 7.58 (1H, m), 7.85 - 7.96 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.26 (1H, s).

Example 25

4-[6-(2-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

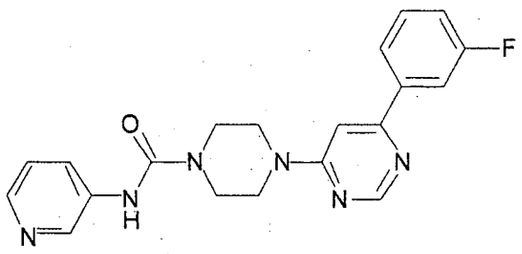


The title compound (92.7 mg, 42%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(2-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 207 - 208°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.59 - 3.70 (4H, m), 3.71 - 3.82 (4H, m), 7.17 (1H, s), 7.29 - 7.41 (2H, m), 7.48 - 7.64 (2H, m), 7.88 - 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.64 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 9.99 (1H, s).

Example 26

4-[6-(3-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-[6-(3-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (930 mg, 3.12 mmol), 3-fluorophenylboronic acid (656 mg, 4.68 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (13 ml) and toluene (30 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (433 mg, 0.375 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (373 mg, 33%) as an oily material. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.52 - 3.61 (4H, m), 3.69 - 3.78 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.10 - 7.21(1H, m), 7.38 - 7.49 (1H, m), 7.65 - 7.80 (2H, m), 8.70 (1H, d, J =

1.1 Hz).

(2) 4-(3-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[6-(3-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (370 mg, 1.03 mmol) in ethyl acetate (3.7 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (3.7 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (264 mg, 99%) as an oily material.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.92 - 3.05 (4H, m), 3.65 - 3.77 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.09 - 7.21 (1H, m), 7.37 - 7.49 (1H, m), 7.65 - 7.79 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(3) 4-[6-(3-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

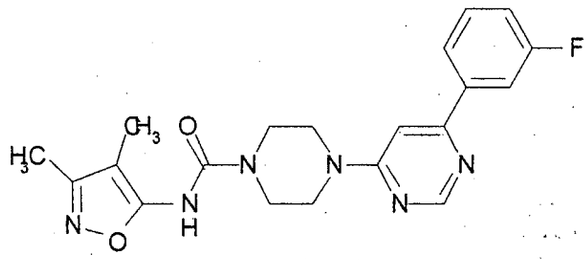
The title compound (81.0 mg, 43%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(3-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Exmaple 3. Melting point: 205 - 206°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.54 - 3.68 (4H, m), 3.76 - 3.89 (4H,

m), 7.24 - 7.38 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.51 - 7.61 (1H, m), 7.87 - 7.94 (1H, m), 7.97 - 8.09 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.84 (1H, s).

Example 27

4-[6-(3-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



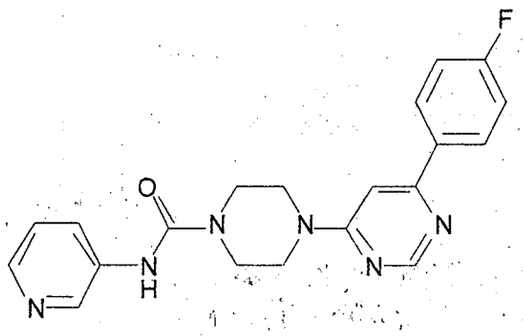
The title compound (92.2 mg, 46%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(3-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Exmaple 3.

Melting point: 185 - 186°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.49 - 3.63 (4H, m), 3.72 - 3.88 (4H, m), 7.29 - 7.39 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.50 - 7.60 (1H, m), 7.96 - 8.10 (2H, m), 8.62 (1H, s), 9.27 (1H, s).

Example 28

4-[6-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-[6-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate

To a mixture of tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (1.2 g, 4.03 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (843 mg, 6.04 mmol), 2N aqueous sodium carbonate solution (16 ml) and toluene (40 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (557 mg, 0.484 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 100°C overnight. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:1) to obtain the title compound (714 mg, 50%) as an oily material. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.52 - 3.60 (4H, m), 3.69 - 3.77 (4H, m), 6.83 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.11 - 7.20 (2H, m), 7.93 - 8.02 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 0.9 Hz).

(2) 4-(4-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine

To a solution of tert-butyl 4-[6-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (710 mg, 1.98 mmol) in ethyl acetate (7.0 ml) was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (7.0 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in water and the pH was adjusted to 11 by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (456 mg, 89%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.93 - 3.02 (4H, m), 3.66 - 3.75 (4H, m), 6.82 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.09 - 7.20 (2H, m), 7.91 - 8.02 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(3) 4-[6-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

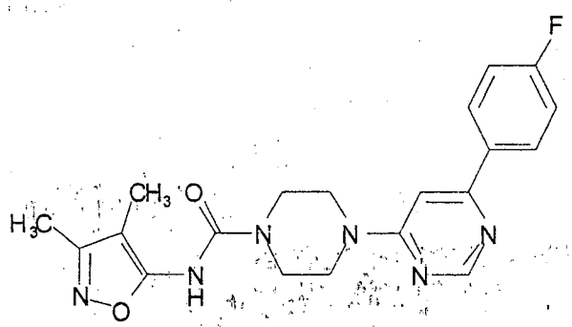
The title compound (142 mg, 65%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(4-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 180 - 182°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.54 - 3.67 (4H, m), 3.74 - 3.88 (4H, m), 7.24 - 7.41 (4H, m), 7.85 - 7.94 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.21 - 8.31 (2H, m), 8.61 (1H, d, J =

0.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.83 (1H, s).

Example 29

4-[6-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



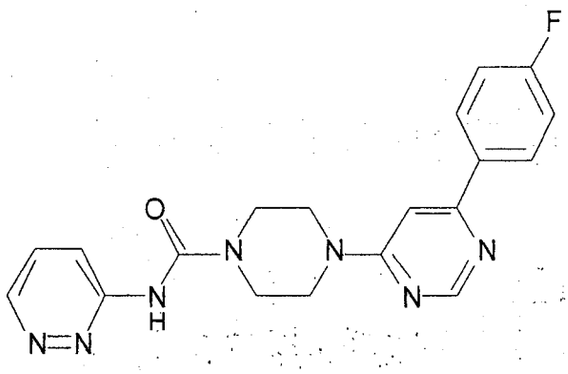
The title compound (151 mg, 66%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(4-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3.

Melting point: 207 - 208°C (ethyl acetate-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 - 3.63 (4H, m), 3.73 - 3.86 (4H, m), 7.27 - 7.41 (3H, m), 8.19 - 8.31 (2H, m), 8.60 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.27 (1H, s).

Example 30

4-[6-(4-fluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

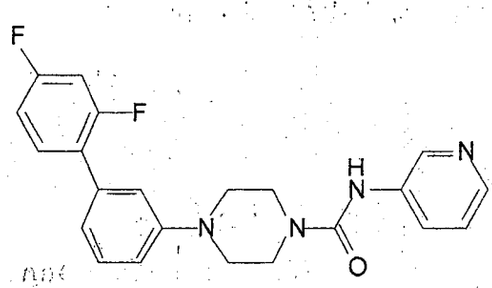


The title compound (85.7 mg, 58%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(4-fluorophenyl)-6-piperazin-1-ylpyrimidine in a manner similar to that of Example 3. Melting point: 254 - 255°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.59 - 3.70 (4H, m), 3.75 - 3.86 (4H, m), 7.28 - 7.42 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 4.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.20 - 8.31 (2H, m), 8.60 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.86 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 10.0 (1H, s).

Example 31

4-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(3-bromophenyl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 1-(3-bromophenyl)piperazine (30.00 g, 0.125 mol) and di-tert-butyl dicarbonate (27.30 g, 0.125 mol) in methylene chloride (200 ml) was added dropwise triethylamine (27.3 g, 0.125 mol) at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was poured into water and extracted with methylene chloride. The extract was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was recrystallized from hexane to obtain the title compound (42.0 g, 99%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 3.12 - 3.15 (4H, m), 3.56 - 3.58 (4H, m), 6.84 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.09 - 7.11(1H, m).

(2) 1-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine

To a solution of tert-butyl 4-(3-bromophenyl)piperazine-1-carboxylate (2.00 g, 7.30 mmol) and 2,4-difluorophenylboronic acid (1.30 g, 10.2 mmol) in 1,2-dimethoxyethane-water (20 ml, V_{DME}:V_{H2O} = 10:1) was added sodium carbonate (1.25 g, 14.6 mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (340 mg, 0.360 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere and heated under reflux for 4 hours. The reaction was cooled and poured into water, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with aqueous saturated sodium hydrogen

carbonate solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 10:1) to obtain tert-butyl 4-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine-1-carboxylate (2.10 g, 95%).

A solution of tert-butyl 4-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine-1-carboxylate (2.10 g, 5.60 mmol) in trifluoroacetic acid-methylene chloride (1:2) was stirred at room temperature for 3 hours and the reaction was distilled off under reduced pressure. The residue was neutralized by adding aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution and extracted with methylene chloride. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was recrystallized from hexane to obtain the title compound (1.45 g, 97%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.00 - 3.02 (4H, m), 3.13 - 3.15 (4H, m), 6.70 - 6.79 (3H, m), 6.83 - 6.86 (2H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m).

(3) 4-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

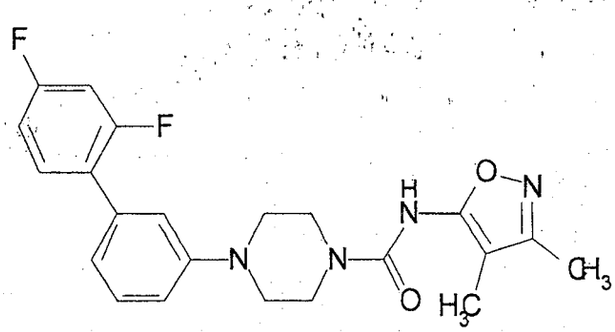
To a solution of 1-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine (200 mg, 0.730 mmol) and triethylamine (147 mg, 1.46 mmol) in tetrahydrofuran (6.0 ml) was added 3-

pyridine, isocyanate (88 mg, 0.730 mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate and diethylether to obtain the title compound (160 mg, 56%) as a solid.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.22 - 3.24 (4H, m), 3.61 - 3.63 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 - 7.07 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.31 - 7.36 (2H, m), 7.58 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, br s).

Example 32

4-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



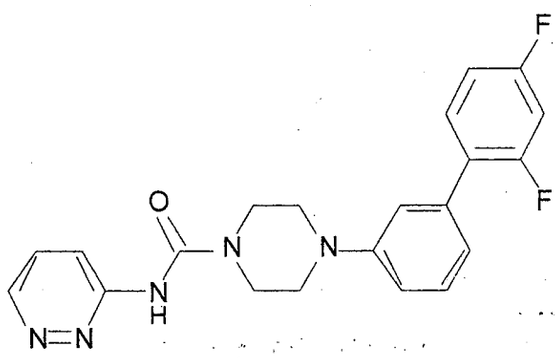
The title compound (132 mg, 44%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Example 3.

143

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.21 - 3.24 (4H, m), 3.58 - 3.61 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 - 7.07 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.32 - 7.37 (2H, m), 7.58 (1H, q, J = 3.6 Hz), 9.25 (1H, br s).

Example 33

4-(2′,4′-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

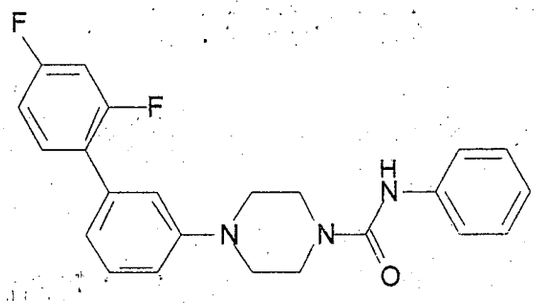


The title compound (175 mg, 61%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-(2′,4′-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Exmaple 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.20 - 3.23 (4H, m), 3.64 - 3.67 (4H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.01 - 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.54 - 7.58 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.82 (1H, dd, J = 4.4, 0.8 Hz), 9.95 (1H, br s).

Example 34

4-(2′,4′-difluorobiphenyl-3-yl)-N-phenylpiperazine-1-carboxamide

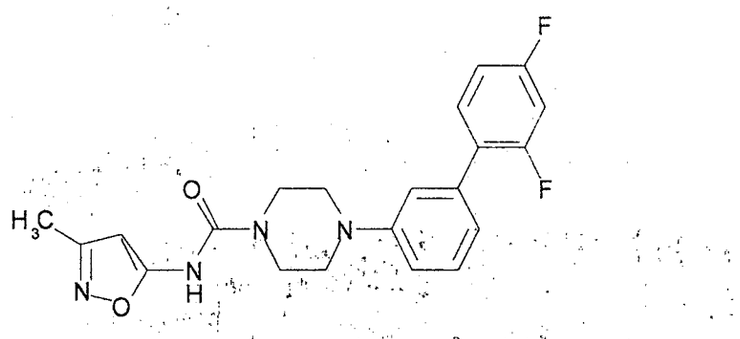


The title compound (160 mg, 56%) as a solid was prepared from 1-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine and phenyl isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.21 - 3.23 (4H, m), 3.59 - 3.61 (4H, m), 6.91 - 6.95 (2H, m), 7.02 - 7.06 (2H, m), 7.17 - 7.25 (3H, m), 7.30 - 7.36 (2H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, q, J = 6.8 Hz), 8.60 (1H, br s).

Example 35

4-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-(3-methylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

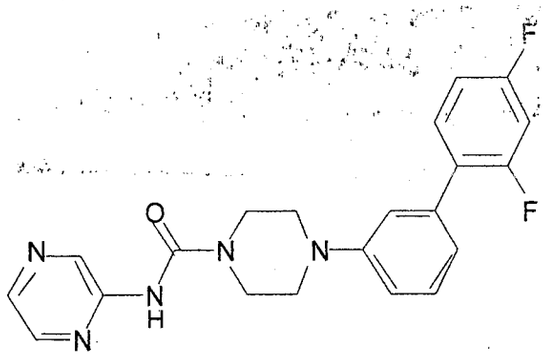


The title compound (160 mg, 55%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3-methylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.13 (3H, s), 3.18 - 3.21 (4H, m), 3.59 - 3.62 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.00 - 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, dt, J = 5.4, 2.4 Hz), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.54 (1H, q, J = 8.0 Hz), 10.29 (1H, br s).

Example 36

4-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyrazin-2-ylpiperazine-1-carboxamide



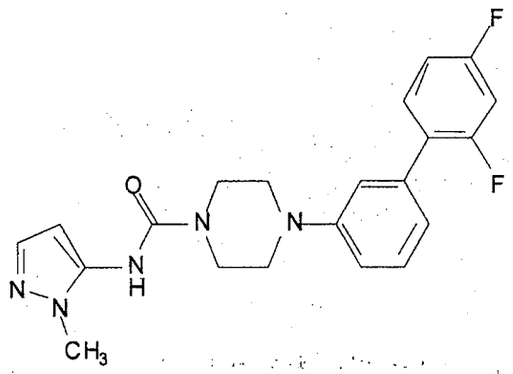
To a solution of pyrazine-2-carboxylic acid (12.4 g, 0.100 mol) and triethylamine (26.3 g, 0.26 mol) in tetrahydrofuran (125 ml) was added dropwise diphenylphosphorylazide (36 g, 0.13 mol) at 0°C under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, followed by at room temperature for 2 hours, and the reaction solution was distilled off under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (25 ml) and the mixture was stirred at 85°C for 10 minutes, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain 2-pyrazine isocyanate. The resulting 2-pyrazine isocyanate was used for the subsequent reaction as such.

To a solution of 1-(2′,4′-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine (200 mg, 0.73 mmol) and triethylamine (147 mg, 1.46 mmol) in tetrahydrofuran (6 ml) was added dropwise a solution of 2-pyrazine isocyanate (2.00 g) in tetrahydrofuran (2 ml) at 0°C under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by high performance liquid chromatography (YMC HPLC column, solution A: 0.1% trifluoroacetic acid-acetonitrile solution, solution B: 0.1% aqueous trifluoroacetic acid solution) to obtain the title compound (95.0 mg, 33%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.21 - 3.24 (4H, m), 3.64 - 3.67 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 - 7.06 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 2.0 Hz),7.30 - 7.34 (2H, m), 7.57 - 7.59 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.63 (1H, br s).

Example 37

4-(2′,4′-difluorobiphenyl-3-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

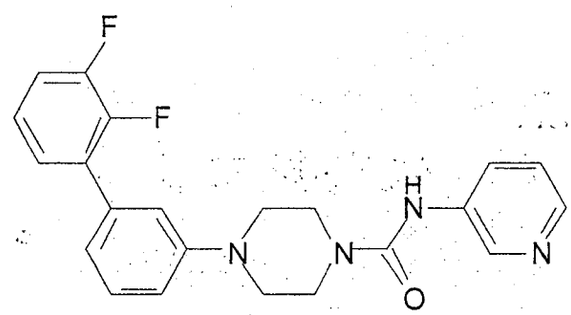


The title compound (170 mg, 59%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate and 1-(2',4'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.03 - 3.11 (4H, m), 3.51 - 3.65 (7H, m), 5.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.01 - 7.05 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.28 - 7.36 (3H, m), 7.54 - 7.60 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

Example 38

4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine

To a mixture of tert-butyl 4-(3-bromophenyl)piperazine-1-carboxylate (3.00 g, 10.9 mmol),

2,3-difluorophenylboronic acid (1.75 g, 15.3 mmol) in 1,2-dimethoxyethane-water (30 ml, $V_{DME}:V_{H2O}$ = 10:1) was added sodium carbonate (1.87 g, 21.9 mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (520 mg, 0.550 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere and heated under reflux for 4 hours. The reaction was cooled and poured into water, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 10:1) to obtain tert-butyl 4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine-1-carboxylate (2.86 g, 86%).

A solution of tert-butyl 4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine-1-carboxylate (2.86 g, 7.65 mmol) in trifluoroacetic acid-methylene chloride (1:2) was stirred at room temperature for 5 hour and the reaction was distilled off under reduced pressure. The residue was neutralized by adding aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with methylene chloride. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was recrystallized from diethylether to obtain the title compound (2.00 g, 96%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.15 - 3.16 (4H, m), 3.41 - 3.43 (4H, m), 6.31 (1H, br s), 6.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 - 7.02 (2H, m), 7.03 - 7.05 (3H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz).

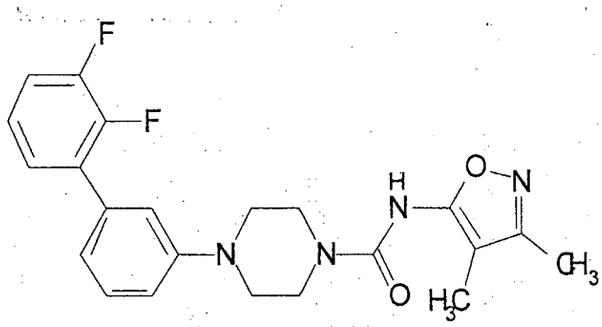
(2) 4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (110 mg, 38%) as a solid was prepared from 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.99 - 3.06 (4H, m), 3.61 - 3.63 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.11 (1H, s), 7.26 - 7.42 (5H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.65 (1H, s), 8.87 (1H, br s).

Example 39

4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



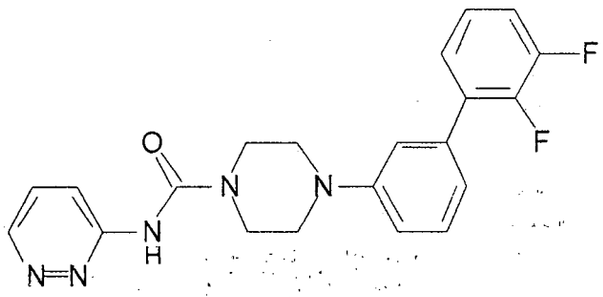
The title compound (130 mg, 43%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine

in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.74 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.16 - 3.22 (4H, m), 3.54 - 3.64 (4H, m), 6.96 - 7.10 (3H, m), 7.24 - 7.44 (4H, m), 9.24 (1H, br s).

Example 40

4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

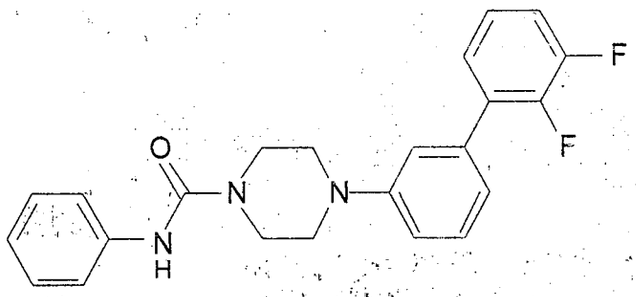


The title compound (170 mg, 59%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.23 - 3.25 (4H, m), 3.66 - 3.68 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.27 - 7.43 (4H, m), 7.55 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.95 (1H, br s).

Example 41

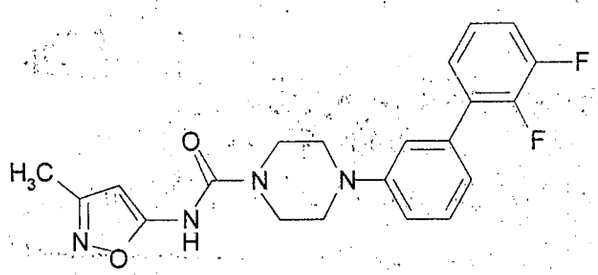
4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-phenylpiperazine-1-carboxamide



The title compound (165 mg, 58%) as a solid was prepared from 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine and phenyl isocyanate in a manner similar to that of Example 31. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.22 - 3.24 (4H, m), 3.59 - 3.62 (4H, m), 6.92 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.35 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.42 - 7.48 (3H, m), 8.60 (1H, br s).

Example 42

4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-(3-methylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

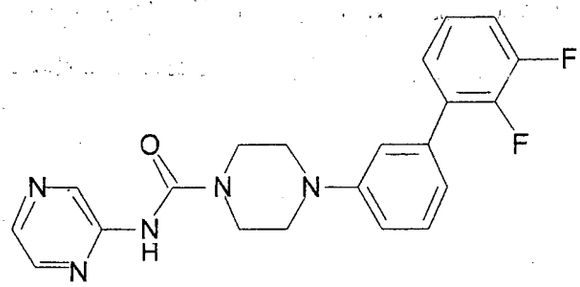


The title compound (125 mg, 43%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3-methylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.13 (3H, s), 3.19 - 3.22 (4H, m), 3.59 - 3.62 (4H, m), 5.94 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.24 - 7.45 (4H, m), 10.29 (1H, br s).

Example 43

4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-pyrazin-2-ylpiperazine-1-carboxamide

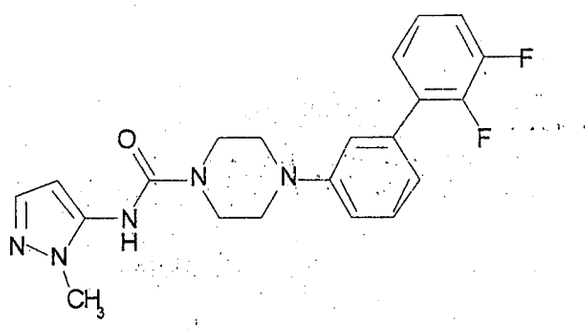


The title compound (95 mg, 33%) as a solid was prepared from 2-pyrazinecarboxylic acid and 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Example 36.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.23 - 3.25 (4H, m), 3.65 - 3.67 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.27 - 7.43 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.04 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.63 (1H, br s).

Example 44

4-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

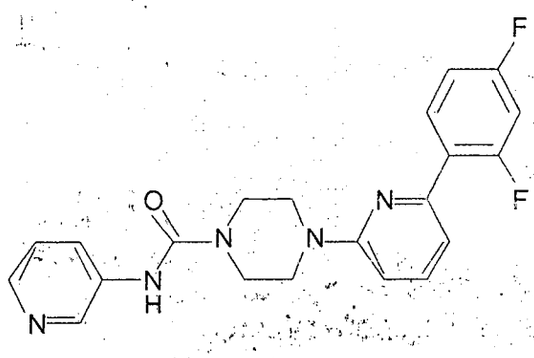


The title compound (175 mg, 61%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate and 1-(2',3'-difluorobiphenyl-3-yl)piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.31 - 3.33 (4H, m), 3.66 - 3.68 (7H, m), 6.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.34 - 7.54 (5H, m), 8.69 (1H, br s).

Example 45

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine

To a mixture of tert-butyl 4-(6-bromopyridin-2-

yl)piperazine-1-carboxylate (3.00 g, 8.77 mmol) and 2,4-difluorophenylboronic acid (1.40 g, 12.3 mmol) in 1,2-dimethoxyethane-water (30 ml, $V_{DME}:V_{H2O}$ = 10:1) was added sodium carbonate (1.25 g, 17.5 mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (340 mg, 0.440 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere and heated under reflux for 1 hour. The reaction was cooled, poured into water, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 10:1) to obtain tert-butyl 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (2.84 g, 86%).

A solution of tert-butyl 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (2.84 g, 7.55 mmol) in trifluoroacetic acid-methylene chloride (1:2) was stirred at room temperature for 2 hours and the reaction was distilled off under reduced pressure. The residue was neutralized by adding aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with methylene chloride. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was recrystallized from hexane and

diethylether to obtain the title compound (1.50 g, 72%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 2.97 - 3.05 (4H, m), 3.39 - 3.41 (4H, m), 6.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 - 6.79 (1H, m), 6.86 - 6.88 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, q, J = 8.8 Hz).

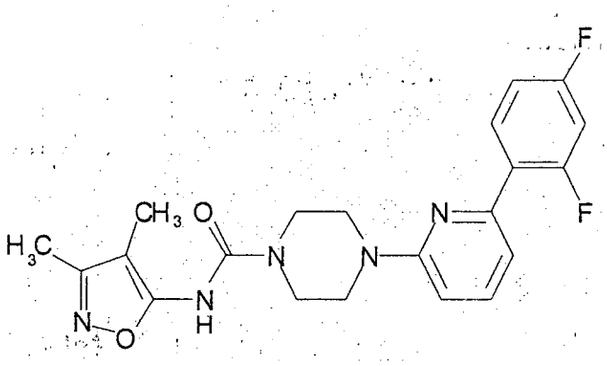
(2) 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (220 mg, 77%) as a solid was prepared from 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.59 - 3.62 (8H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.2, 2.4 Hz), 7.20 - 7.34 (3H, m), 7.66 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (1H, q, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.79 (1H, br s).

Example 46

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

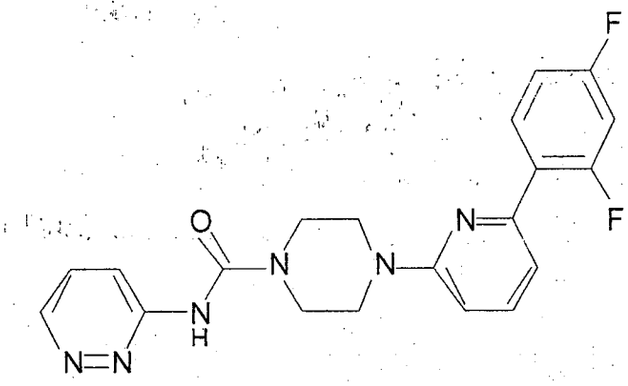


The title compound (185 mg, 62%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.56 - 3.61 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.0, 2.4 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 9.6, 2.2 Hz), 7.30 - 7.36 (1H, m), 7.66 (1H, t, J = 4.0 Hz), 8.02 (1H, q, J = 8.3 Hz), 9.22 (1H, br s).

Example 47

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



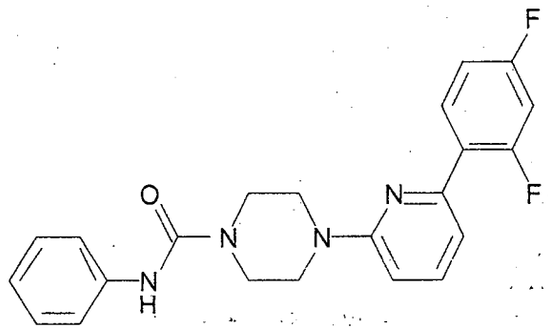
The title compound (150 mg, 52%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 - 3.64 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.30 - 7.36 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 6.8, 4.4 Hz),

7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.97 - 8.05 (2H, m), 8.83 (1H, dd, J = 3.0, 1.2 Hz), 9.94 (1H, br s).

Example 48

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-phenylpiperazine-1-carboxamide

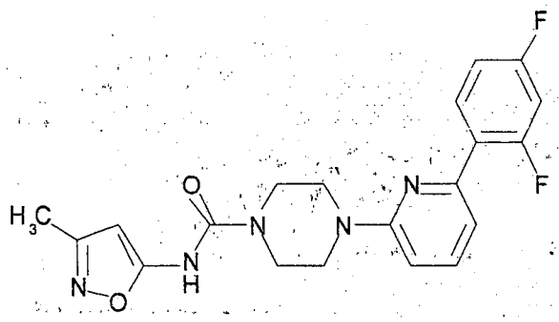


The title compound (135 mg, 47%) as a solid was prepared from 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine and phenyl isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.58 - 3.60 (8H, m), 6.89 - 6.94 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.2, 2.4 Hz), 7.18 - 7.24 (3H, m), 7.30 - 7.35 (1H, m), 7.46 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, q, J = 3.6 Hz), 8.59 (1H, br s).

Example 49

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(3-methylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

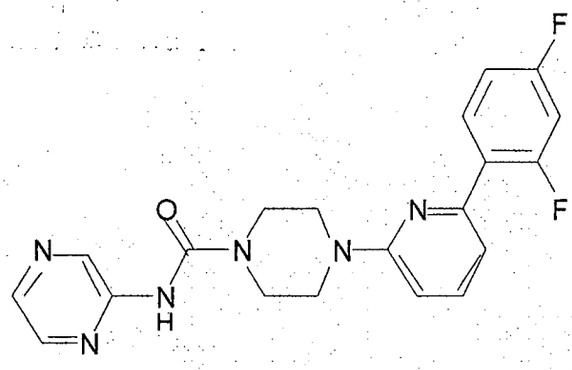


The title compound (150 mg, 52%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3-methylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 2.14 (3H, s), 3.58 - 3.61 (8H, m), 5.93 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 9.6, 2.4 Hz), 7.30 - 7.36 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, q, J = 8.3 Hz), 10.28 (1H, br s).

Example 50

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyrazin-2-ylpiperazine-1-carboxamide



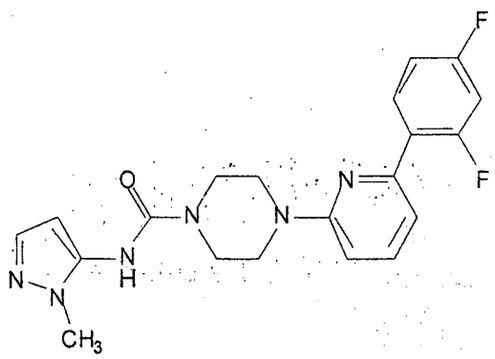
The title compound (120 mg, 42%) as a solid was

prepared from 2-pyrazinecarboxylic acid and 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 36.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.60 - 3.63 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.4, 2.2 Hz), 7.19 (1H, dt, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 11.8, 2.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, q, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.63 (1H, br s).

Example 51

4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

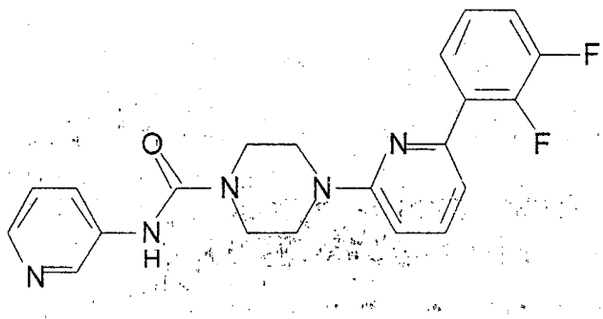


The title compound (165 mg, 57%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate and 1-[6-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.57 - 3.62 (11H, m), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.18 - 7.22 (1H, m), 7.29 - 7.36 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.03 (1H, q, J = 8.4 Hz), 8.60 (1H, br s).

Example 52

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine

To a mixture of tert-butyl 4-(6-bromopyridin-2-yl) piperazine-1-carboxylate (4.00 g, 11.8 mmol) and 2,3-difluorophenylboronic acid (2.59 g, 16.5 mmol) in 1,2-dimethoxyethane-water (30 ml, $V_{DME}:V_{H2O}$ = 10:1) was added sodium carbonate (2.49 g, 16.46 mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (680 mg, 0.880 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere and heated under reflux for 3 hours. The reaction was cooled, poured into water, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 10:1) to obtain tert-butyl 4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (4.06 g, 92%).

A solution of tert-butyl 4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (4.06 g, 10.9 mmol) in trifluoroacetic acid-methylene chloride (1:2) was stirred at room temperature for 4 hours and the reaction was distilled off under reduced pressure. The residue was neutralized by adding aqueous saturated sodium hydrogen carbonate solution, and extracted with methylene chloride. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was recrystallized from hexane and diethylether to obtain the title compound (2.50 g, 84%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3.22 - 3.20 (4H, m), 3.79 - 3.81 (4H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 - 7.19 (1H, m), 7.23 - 7.26 (2H, m), 7.63 (1H, t, J = 4.2 Hz), 7.71 - 7.72 (1H, m).

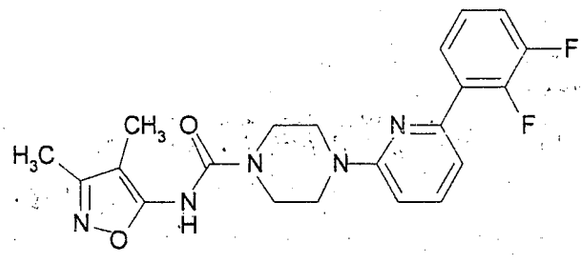
(2) 4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (120 mg, 42%) as a solid was prepared from 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 - 3.63 (8H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.26 - 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.66 (1H, s), 8.80 (1H, br s).

Example 53

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

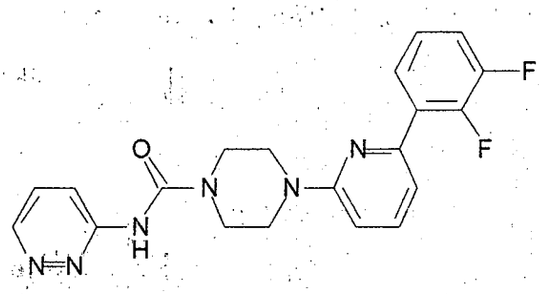


The title compound (150 mg, 50%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.56 - 3.62 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.43 - 7.50 (1H, m), 7.66 - 7.76 (2H, m), 9.23 (1H, br s).

Example 54

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



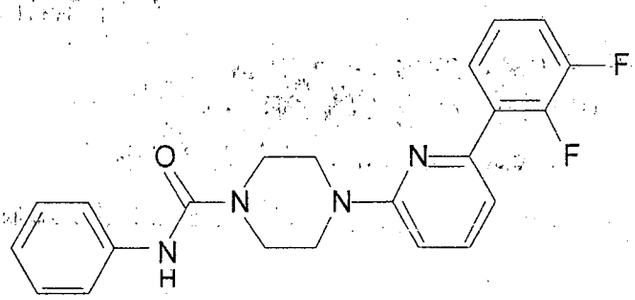
The title compound (158 mg, 55%) as a solid was

prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 - 3.64 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.29 - 7.31 (1H, m), 7.45 - 7.47 (1H, m), 7.55 - 7.58 (1H, m), 7.66 - 7.76 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 8.83 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 9.95 (1H, br s).

Example 55

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-phenylpiperazine-1-carboxamide

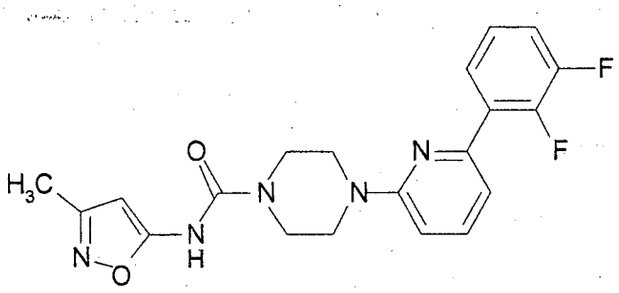


The title compound (130 mg, 45%) as a solid was prepared from 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine and phenyl isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.58 - 3.60 (8H, m), 6.91 - 6.95 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.22 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.42 - 7.47 (3H, m), 7.66 - 7.76 (2H, m), 8.57 (1H, br s).

Example 56

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(3-methylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

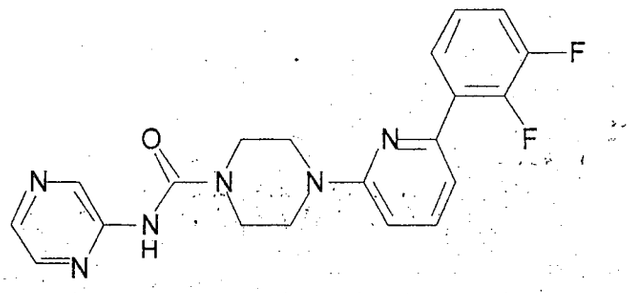


The title compound (130 mg, 45%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3-methylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61 - 3.64 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.29 - 7.31 (1H, m), 7.45 - 7.47 (1H, m), 7.55 - 7.58 (1H, m), 7.66 - 7.76 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 8.83 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 9.95 (1H, br s).

Example 57

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyrazin-2-ylpiperazine-1-carboxamide

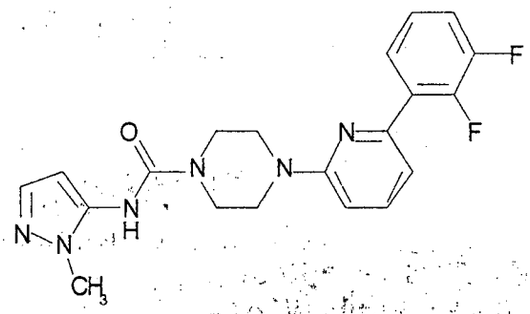


The title compound (130 mg, 45%) as a solid was prepared from 2-pyrazinecarboxylic acid and 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 36.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.60 - 3.63 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.27 - 7.31 (1H, m), 7.45 - 7.48 (1H, m), 7.67 - 7.76 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.62 (1H, br s).

Example 58

4-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

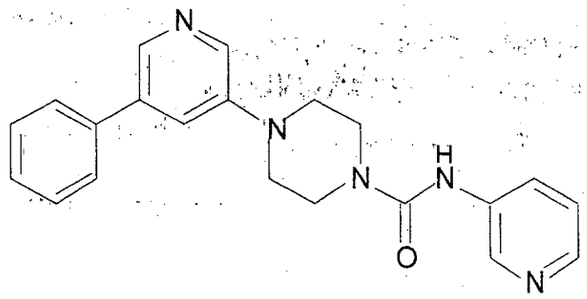


The title compound (150 mg, 52%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)carbamate and 1-[6-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.56 - 3.62 (11H, m), 5.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 7.28 - 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, q, J = 5.6 Hz), 7.66 - 7.76 (2H, m), 8.59 (1H, br s).

Example 59

4-(5-phenylpyridin-3-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(5-bromopyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 3,5-dibromopyridine (15.0 g, 63.8 mmol) and tert-butyl piperazine-1-carboxylate (11.9 g, 63.83 mmol) in anhydrous toluene (600 ml) was added sodium tert-butoxide (9.19 g, 95.8 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (1.48 g, 2.56 mmol) and trisdibenzylideneacetone dipalladium (366 mg, 0.64 mmol) under nitrogen atmosphere and the reaction was degassed, and heated under reflux for 5 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure, and to the residue was added ethyl acetate and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain the title compound

(10.0 g, 50%).

^{1}H NMR (MeOD) δ: 1.47 (9H, s), 3.20 - 3.30 (4H, m), 3.50 - 3.60 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, s).

(2) 1-(5-phenylpyridin-3-yl)piperazine dihydrochloride

To a mixture of tert-butyl 4-(5-bromopyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate (9.00 g, 26.4 mmol) and phenylboronic acid (4.19 g, 34.3 mmol) in 1,2-dimethoxyethane-water (300 ml, $V_{DME}:V_{H2O}$ = 10:1) was added sodium carbonate (5.59 g, 52.8 mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (914 mg, 0.790 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere and the reaction was degassed, and heated under reflux for 10 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure, and to the residue was added ethyl acetate and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain tert-butyl 4-(5-phenylpyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate (8.00 g, 90%).

A solution of tert-butyl 4-(5-phenylpyridin-3-yl)piperazine-1-carboxylate (8.00 g, 7.65 mmol) in 4N hydrogen chloride-ethyl acetate (100 ml) was stirred at room temperature for 14 hours and a solid was separated by filtration to obtain the title compound (6.00 g, 93%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.16 - 3.28 (4H, m), 3.71 - 3.82 (4H, m), 7.48 - 7.60 (3H, m), 7.89 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, s), 9.54 (2H, br s).

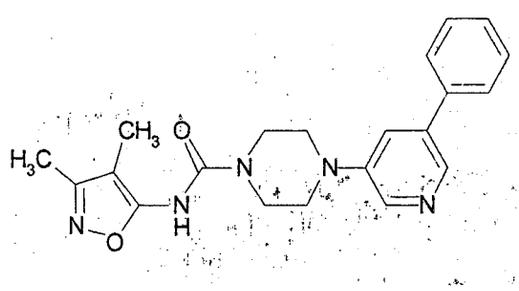
(3) 4-(5-phenylpyridin-3-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (185 mg, 60%) as a solid was prepared from 1-(5-phenylpyridin-3-yl)piperazine dihydrochloride and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.32 - 3.43 (4H, m), 3.57 - 3.72 (4H, m), 7.22 - 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.88 - 7.92 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.83 (1H, s).

Example 60

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-(5-phenylpyridin-3-yl)piperazine-1-carboxamide



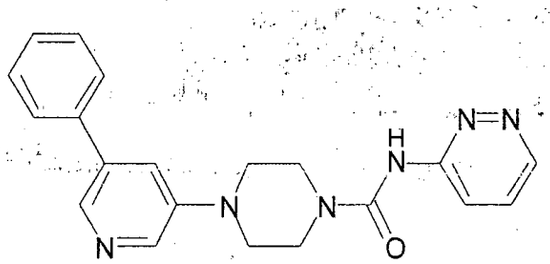
The title compound (147 mg, 49%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-

yl)carbamate and 1-(5-phenylpyridin-3-yl)piperazine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.29 - 3.35 (4H, m), 3.59 - 3.65 (4H, m), 7.38 - 7.42 (1H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.32 (2H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 61

4-(5-phenylpyridin-3-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

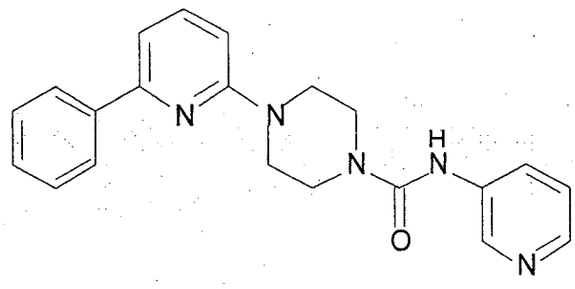


The title compound (80 mg, 21%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-(5-phenylpyridin-3-yl)piperazine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.30 - 3.54 (4H, m), 3.64 - 3.78 (4H, m), 7.38 - 7.61 (5H, m), 7.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.34 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.86 (1H, s), 10.01 (1H, s).

Example 62

4-(6-phenylpyridin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 1-(6-phenylpyridin-2-yl)piperazine dihydrochloride

To a mixture of tert-butyl 4-(6-bromopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (10.0 g, 29.3 mmol) and phenylboronic acid (5.01 g, 41.1 mmol) in 1,2-dimethoxyethane-water (300 ml, $V_{DME}:V_{H2O}$ = 10:1) was added sodium carbonate (6.22 g, 58.7 mmol) and tetrakistriphenylphosphine palladium (1.01 g, 0.880 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere and the reaction was degassed, and heated under reflux for 5 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure, and to the residue was added ethyl acetate and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain tert-butyl 4-(6-phenylpyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (8.00 g, 70%).

A solution of tert-butyl 4-(6-phenylpyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (8.00g) in 4N hydrogen chloride-ethyl acetate (100 ml) was stirred at room

temperature for 14 hours and a solid was separated by filtration to obtain the title compound (5.20 g, 81%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.12 - 3.22 (4H, m), 3.82 - 3.90 (4H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.38 - 7.47 (3H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.02 (2H, d, J = 7.2 Hz), 9.64 (2H, br s).

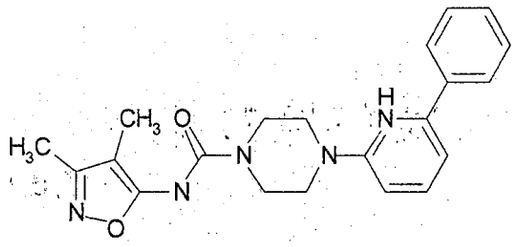
(2) 4-(6-phenylpyridin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (110 mg, 36%) as a solid was prepared from 1-(6-phenylpyridin-2-yl)piperazine dihydrochloride and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.58 - 3.73 (8H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 - 7.30 (2H, m), 7.37 - 7.50 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.82 (1H, s).

Example 63

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-(6-phenylpyridin-2-yl)piperazine-1-carboxamide

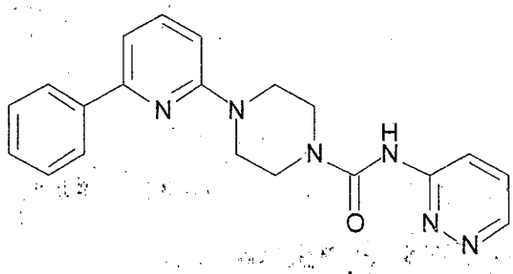


The title compound (260 mg, 84%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-(6-phenylpyridin-2-yl)piperazine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.54 - 3.68 (8H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.35 - 7.40 (1H, m), 7.40 - 7.48 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.03 (2H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 9.23 (1H, s).

Example 64

4-(6-phenylpyridin-2-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



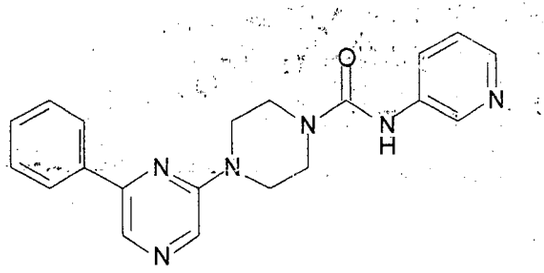
The title compound (109 mg, 35%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-(6-phenylpyridin-2-yl)piperazine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 - 3.72 (8H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 - 7.42 (1H, m), 7.43 - 7.50 (2H,m), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.99 - 8.07 (3H, m), 8.84 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.96 (1H, s).

173

Example 65

4-(6-phenylpyrazin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(6-chloropyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 2,6-dichloropyrazine (15.0 g, 0.100 mol) in acetonitrile (300 ml) was added tert-butyl piperazine-1-carboxylate (38.0 g, 0.22 mol) and heated under reflux for 14 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure and to the residue was added methylene chloride and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was crystallized from diethylether to obtain the title compound (20.0 g, 67%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 3.50 - 3.59 (8H, m), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, s).

(2) 2-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrazine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl 4-(6-chloropyrazin-2-

yl)piperazine-1-carboxylate (13.0 g, 43.6 mmol) and phenylboronic acid (8.00 g, 65.4 mmol) in anhydrous toluene (400 ml) was added potassium phosphate (18.5 g, 87.2 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (1.00 g, 1.74 mmol) and trisdibenzylideneacetone dipalladium (251 mg, 0.44 mmol) under nitrogen atmosphere, and the reaction was degassed and heated under reflux for 14 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure and to the residue was added methylene chloride and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain tert-butyl 4-(6-phenylpyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (6.23 g, 42%).

A solution of tert-butyl 4-(6-phenylpyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (6.23 g) in 4N hydrogen chloride-ethyl acetate (100 ml) was stirred at room temperature for 7 hours and a solid was separated by filtration to obtain the title compound (5.30 g, 93%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.10 - 3.29 (4H, m), 3.93 (4H, t, J = 4.2 Hz), 7.41 - 7.56 (3H, m), 8.09 (2H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 8.38 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.52 (2H, br s).

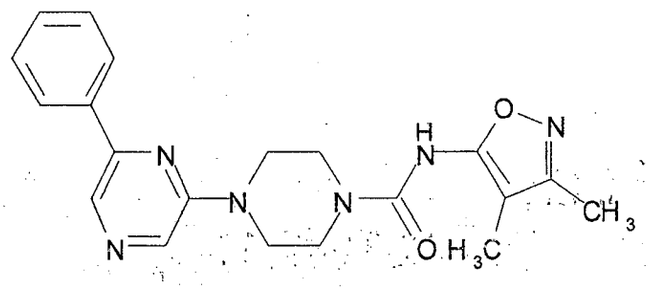
(3) 4-(6-phenylpyrazin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (330 mg, 85%) as a solid was prepared from 2-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrazine dihydrochloride and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.58 - 3.66 (4H, m), 3.66 - 3.75 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.38 - 7.52 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J =), 8.05 (2H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.31 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.80 (1H, s).

Example 66

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-(6-phenylpyrazin-2-yl)piperazine-1-carboxamide

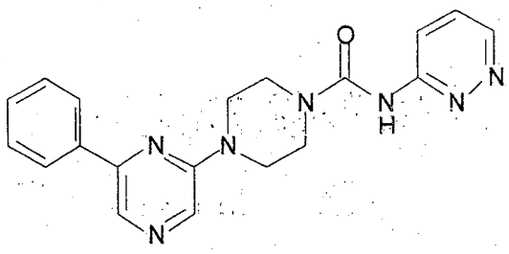


The title compound (300 mg, 64%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 2-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrazine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.51 - 3.61 (4H, m), 3.66 - 3.75 (4H, m), 7.41 - 7.49 (3H, m), 8.04 - 8.07 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.23 (1H, br s).

Example 67

4-(6-phenylpyrazin-2-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

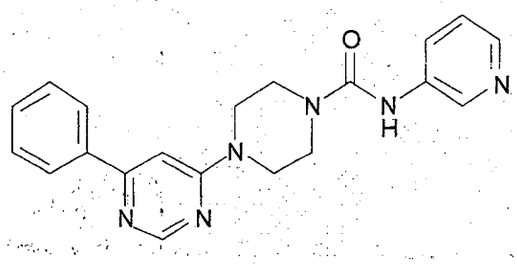


The title compound (340 mg, 57%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 2-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrazine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 - 3.75 (8H, m), 7.43 - 7.49 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.0, 1.4 Hz), 8.05 (2H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.30 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.82 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 9.96 (1H, s).

Example 68

4-(6-phenylpyrimidin-4-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 4,6-dichloropyrimidine (15.0 g, 0.100 mol) in N,N-dimethylformamide (150 ml) was added tert-butyl piperazine-1-carboxylate (22.0 g, 0.12 mol) and triethylamine (12.0 g, 0.12 mol), and the mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The reaction was poured into water and extracted with methylene chloride. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was crystallized from diethylether to obtain the title compound (15.0 g, 50%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 3.41 - 3.53 (4H, m), 3.55 - 3.65 (4H, m), 6.47 (1H, s), 8.35 (1H, s).

(2) 4-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl 4-(6-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (12.0 g, 40.3 mmol) and phenylboronic acid (7.37 g, 60.4 mmol) in anhydrous toluene (400 ml) was added potassium phosphate (17.0 g, 80.5 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (931 mg, 1.61 mmol) and trisdibenzylideneacetone dipalladium (232 mg, 0.40 mmol) under nitrogen atmosphere and the reaction was deaerated and heated under reflux for 14 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure and to the residue was added methylene chloride and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine,

dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain tert-butyl 4-(6-phenylpyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (5.50 g, 40%).

A solution of tert-butyl 4-(6-phenylpyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (5.50 g) in 4N hydrogen chloride-ethyl acetate (100 ml) was stirred at room temperature for 6 hours and a solid was separated by filtration to obtain the title compound (5.00 g, 99%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.20 - 3.30 (4H, m), 4.15 - 4.22 (4H, m), 7.57 - 7.67 (4H, m), 8.12 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.84 (1H, s), 9.84 (2H, br s).

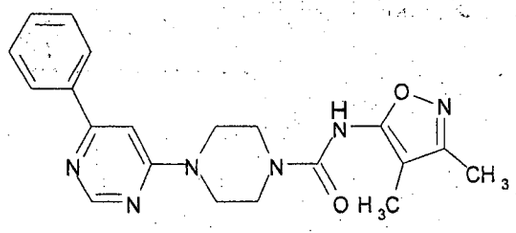
(3) 4-(6-phenylpyrimidin-4-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (410 mg, 91%) as a solid was prepared from 4-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.56 - 3.59 (4H, m), 3.76 - 3.79 (4H, m), 7.25 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.46 - 7.49 (3H, m), 7.85 - 7.88 (1H, m), 8.12 - 8.15 (3H, m), 8.58 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 69

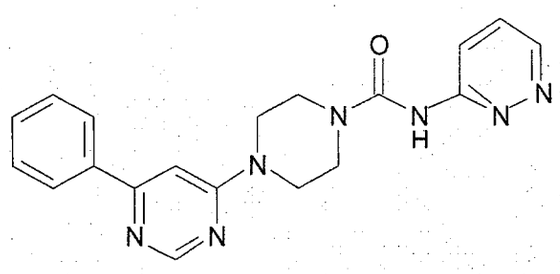
N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-(6-phenylpyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxamide



The title compound (380 mg, 81%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.50 - 3.58 (4H, m), 3.75 - 3.80 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.46 - 7.48 (3H, m), 8.12 - 8.15 (2H, m), 8.57 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.23 (1H, br s).

Example 70

4-(6-phenylpyrimidin-4-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



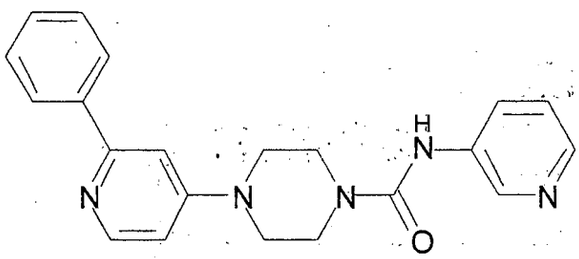
The title compound (220 mg, 49%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-phenyl-6-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in

a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.55 - 3.62 (4H, m), 3.72 - 3.80 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.45 - 7.47 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 9.0, 4.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.2, 1.2 Hz), 8.13 - 8.15 (2H, m), 8.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 - 8.82 (1H, m), 9.95 (1H, br s).

Example 71

4-(2-phenylpyridin-4-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(2-chloropyridin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 4-bromo-2-chloropyridine (15.0 g, 77.3 mmol) and tert-butyl piperazine-1-carboxylate (18.0 g, 77.3 mmol) in anhydrous toluene (400 ml) was added sodium tert-butoxide (11.0 g, 116 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (1.34 g, 2.32 mmol) and trisdibenzylideneacetone dipalladium (445 mg, 0.77 mmol) under nitrogen atmosphere, and the reaction was degassed and heated under reflux for 14 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure and to

the residue was added ethyl acetate and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine and dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain the title compound (16.0 g, 70%) as a solid.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 3.30 - 3.32 (4H, m), 3.52 - 3.54 (4H, m), 6.52 - 6.55 (1H, m), 6.01 (1H, s), 7.97 - 8.04 (1H, m).

(2) 1-(2-phenylpyridin-4-yl)piperazine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl 4-(2-chloropyridin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (16.0 g, 53.7 mmol) and phenylboronic acid (9.80 g, 80.5 mmol) in anhydrous toluene (500 ml) was added potassium phosphate (22.8 g, 107 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (1.24 g, 2.15 mmol) and trisdibenzylideneacetone dipalladium (309 mg, 0.54 mmol) under nitrogen atmosphere, and the reaction was degassed and heated under reflux for 20 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure and to the residue was added ethyl acetate and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum

ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain tert-butyl 4-(2-phenylpyridin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (8.00 g, 44%).

A solution of tert-butyl 4-(2-phenylpyridin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (8.00 g) in 4N hydrogen chloride-ethyl acetate (120 ml) was stirred at room temperature for 6 hours and a solid was separated by filtration to obtain the title compound (7.20 g, 98%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.73 - 3.93 (4H, m), 4.00 - 4.15 (4H, m), 7.26 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54 - 7.64 (3H, m), 8.02 (2H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.2 Hz), 10.01 (2H, br s).

(3) 4-(2-phenylpyridin-4-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

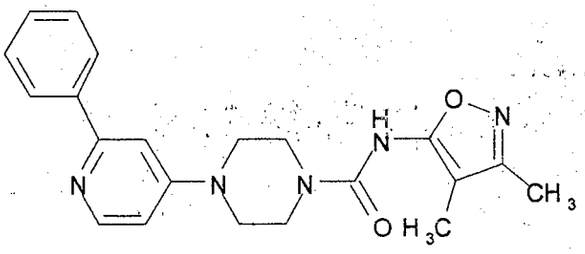
The title compound (200 mg, 44%) as a solid was prepared from 1-(2-phenylpyridin-4-yl)piperazine dihydrochloride and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.38 - 3.51 (4H, m), 3.55 - 3.67 (4H, m), 6.82 (1H, dd, J = 6.0, 2.4 Hz), 7.24 (1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.30 - 7.47 (4H, m), 7.86 (1H, dd, J = 5.6, 1.2 Hz), 8.04 (2H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, s).

Example 72

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-(2-phenylpyridin-4-

yl)piperazine-1-carboxamide

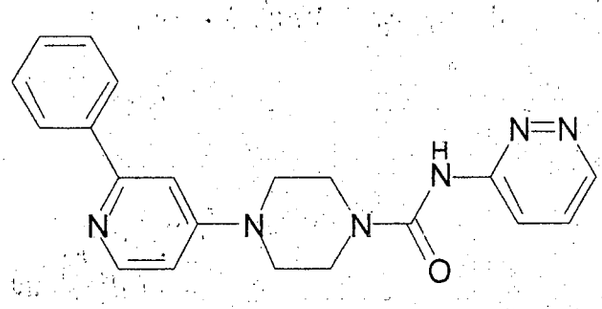


The title compound (350 mg, 74%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 1-(2-phenylpyridin-4-yl)piperazine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.40 - 3.50 (4H, m), 3.52 - 3.61 (4H, m), 6.80 (1H, dd, J = 6.0, 2.4 Hz), 7.30 - 7.45 (4H, m), 8.03 (2H, dd, J = 6.6, 1.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.27 (1H, br s).

Example 73

4-(2-phenylpyridin-4-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



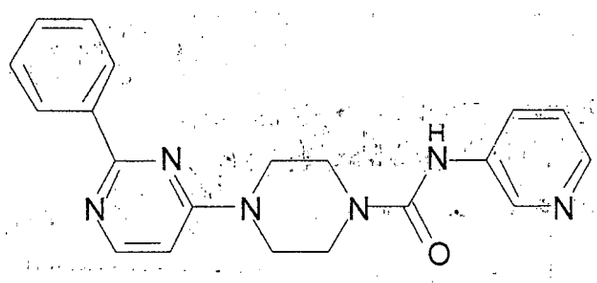
The title compound (100 mg, 33%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-(2-phenylpyridin-4-yl)piperazine dihydrochloride in a

manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.65 - 3.72 (4H, m), 3.81 - 3.92 (4H, m), 7.15 - 7.22 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 - 7.67 (4H, m), 7.83 - 7.91 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.6 Hz).

Example 74

4-(2-phenylpyrimidin-4-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(2-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 2,4-dichloropyrimidine (50.0 g, 0.338 mol) in ethanol (500 ml) was added tert-butyl piperazine-1-carboxylate (62.8 g, 0.338 mol) and sodium hydrogen carbonate (56.8 g, 0.676 mol) and heated under reflux for 1.5 hours. The reaction was filtered and the filtrate was concentrated. To the residue was added methylene chloride and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column

chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 10:1) to obtain the title compound (40.0 g, 40%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.46 - 3.53 (4H, m), 3.62 - 3.69 (4H, m), 6.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 6.4 Hz).

(2) 2-phenyl-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl 4-(2-chloropyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (13.0 g, 43.5 mmol) and phenylboronic acid (7.95 g, 65.2 mmol) in anhydrous toluene (500 ml) was added potassium phosphate (18.4 g, 87.0 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (1.00 g, 1.74 mmol) and trisdibenzylideneacetone dipalladium (250 mg, 0.43 mmol) under nitrogen atmosphere, and the reaction was degassed and heated under reflux for 14 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure and to the residue was added methylene chloride and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain tert-butyl 4-(2-phenylpyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (9.00 g, 61%).

A solution of tert-butyl 4-(2-phenylpyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxylate (9.00 g) in 4N hydrogen chloride-ethyl acetate (100 ml) was stirred at room

temperature fro 6 hours and a solid was separated by filtration to obtain the title compound (6.50 g, 78%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.19 - 3.32 (4H, m), 4.12 - 4.33 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 - 7.65 (2H, m), 7.69 - 7.73 (1H, m), 8.35 - 8.45 (3H, m), 9.95 (2H, br s).

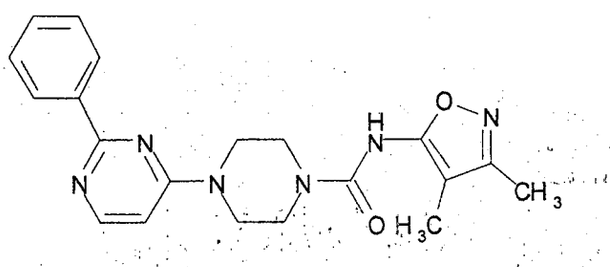
(3) 4-(2-phenylpyrimidin-4-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (287 mg, 96%) as a solid was prepared from 2-phenyl-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.53 - 3.62 (4H, m), 3.71 - 3.83 (4H, m), 6.80 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 7.40 - 7.48 (3H,m), 7.82 - 7.88 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 8.26 - 8.32 (3H, m), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 75

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-(2-phenylpyrimidin-4-yl)piperazine-1-carboxamide



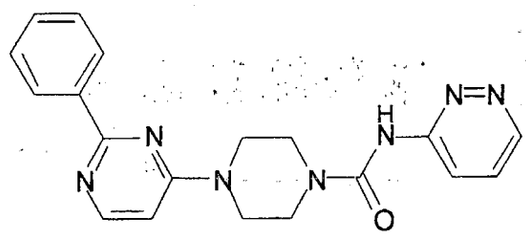
The title compound (150 mg, 48%) as a solid was

prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 2-phenyl-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.74 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.51 - 3.59 (4H, m), 3.70 - 3.80 (4H, m), 6.79 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.41 - 7.48 (3H, m), 8.28 - 8.33 (3H, m), 9.24 (1H, s).

Example 76

4-(2-phenylpyrimidin-4-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

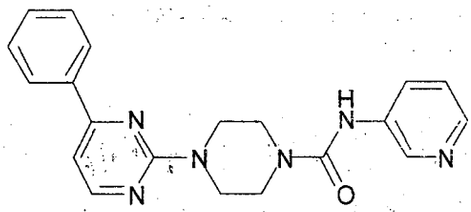


The title compound (95 mg, 32%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 2-phenyl-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.50 - 3.60 (4H, m), 3.72 - 3.86 (4H, m), 6.79 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.40 - 7.50 (3H,m), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 - 8.40 (3H, m), 8.82 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.56 (1H, s).

Example 77

4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

To a solution of 2,4-dichloropyrimidine (50.0 g, 0.338 mol) in ethanol (500 ml) was added tert-butyl piperazine-1-carboxylate (62.8 g, 0.338 mol) and sodium hydrogen carbonate (56.8 g, 0.676 mol) and heated under reflux for 1.5 hours. The reaction was filtered and the filtrate was concentrated. To the residue was added methylene chloride and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 10:1) to obtain the title compound (6.30 g, 6%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.45 - 3.52 (4H, m), 3.75 - 3.83 (4H, m), 6.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(2) 4-phenyl-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (6.30 g, 20.7 mmol) and phenylboronic acid (3.75 g, 31.1 mmol) in anhydrous toluene

(250 ml) was added potassium phosphate (9.20 g, 41.5 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (480 mg, 0.83 mmol) and trisdibenzylideneacetone dipalladium (119 mg, 0.21 mmol) under nitrogen atmosphere, and the reaction was degassed and heated under reflux for 14 hours. The reaction was distilled off under reduced pressure and to the residue was added methylene chloride and water followed by extracted. The extract was washed with saturated brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether:ethyl acetate = 5:1) to obtain tert-butyl 4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (5.00 g, 70%).

A solution of tert-butyl 4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (5.00 g) in 4N hydrogen chloride-ethyl acetate (100 ml) was stirred at room temperature for 6 hours and a solid was separated by filtration to obtain the title compound (4.50 g, 98%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.11 - 3.20 (4H, m), 4.05 - 4.13 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.47 - 7.55 (3H, m), 8.13 - 8.15 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.57 (2H, br s).

(3) 4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

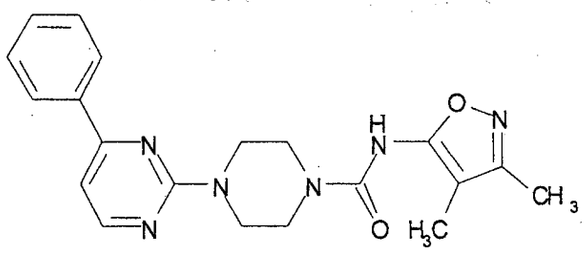
The title compound (273 mg, 91%) as a solid was prepared from 4-phenyl-2-piperazin-1-ylpyrimidine

dihydrochloride and 3-pyridine isocyanate in a manner similar to that of Example 31.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.58 - 3.62 (4H, m), 3.85 - 3.93 (4H, m), 7.21 - 7.30 (2H, m), 7.50 - 7.55 (3H, m), 7.82 - 7.90 (1H, m), 8.12 - 8.20 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.83 (1H, s).

Example 78

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxamide

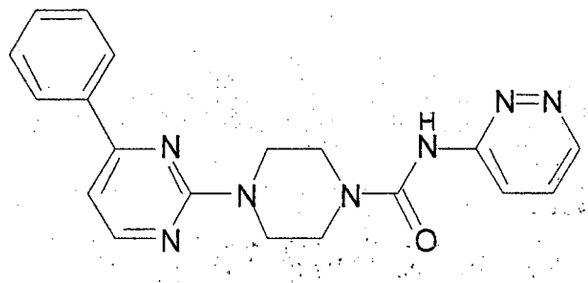


The title compound (250 mg, 80%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-phenyl-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.51 - 3.57 (4H, m), 3.80 - 3.88 (4H, m), 7.22 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.46 - 7.50 (3H, m), 8.06 - 8.13 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.21 (1H, br s).

Example 79

4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

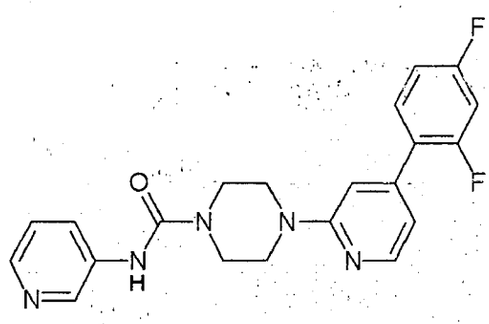


The title compound (140 mg, 37%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-phenyl-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 3.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 3.55 - 3.65 (4H, m), 3.81 - 3.89 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.45 - 7.50 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.2, 1.2 Hz), 8.09 - 8.13 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.92 (1H, br s).

Example 80

4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 2-chloro-4-(2,4-difluorophenyl)pyridine

To a solution of 4-bromo-2-choloropyridine (30 g, 156 mmol), 2,4-difluorophenylboronic acid (24.6 g, 156 mmol),

and sodium carbonate (43.1 g, 312 mmol) in methanol (195 ml) was added tetrakisphenylphosphine palladium (9.01 g, 7.79 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 50°C for 17 hours. The reaction was cooled to room temperature and the resulting solid was filtered. The filtrate was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:8) to obtain the title compound (31.9 g, 91%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 6.95 - 7.05 (2H, s), 7.37 - 7.39 (1H, m), 7.43 - 7.47 (1H, m), 7.49 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 13.2 Hz).

(2) Tert-butyl 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture of 2-chloro-4-(2,4-difluorophenyl)pyridine (15.0 g, 66.5 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (12.4 g, 66.6 mmol), palladium acetate (746 mg, 3.32 mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphthyl (3.31 g, 5.32 mmol), sodium tert-butoxide (13.0 g, 133 mmol), and 1,4-dioxane (133 ml) was stirred at 85°C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was distilled off under reduced pressure. To the residue was added ethyl acetate, washed with distilled water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was

distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (dichloromethane:hexane = 1:1) to obtain the title compound (19.0 g, 76%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.57 (8H, s), 6.75 - 6.78 (2H, m), 6.90 - 6.98 (2H, m), 7.39 - 7.45 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(3) 1-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (19.0 g, 50.6 mmol) in methanol (63 ml) was added 4N hydrogen chloride-methanol solution (50.6 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The resulting solid was filtered, washed with methanol, and dried under reduced pressure to obtain the title compound (15.5 g, 98%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.22 (4H, s), 3.91 (4H, s), 7.01 - 7.02 (1H, m), 7.23 (1H, br s), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.44 - 7.50 (1H, m), 7.72 - 7.78 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.40 (2H, br s).

(4) 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

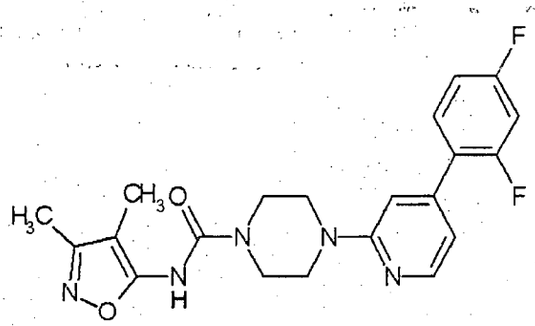
To a solution of 1-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine dihydrochloride (500 mg, 1.60 mmol) in

methylene chloride (2.2 ml) was added triethylamine (0.564 ml, 4.01 mmol) and 3-pyridine isocyanate (231 mg, 1.93 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate = 1:6) to obtain the title compound (453 mg, 71%) as a solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 (8H, s), 6.82 - 6.84 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.22 - 7.29 (2H, m), 7.39 - 7.44 (1H, m), 7.66 - 7.72 (1H, m), 7.88 - 7.92 (1H, m), 8.15 - 8.17 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 81

4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



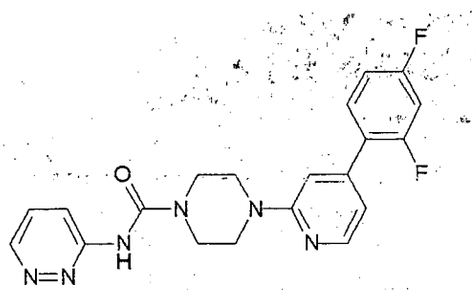
To a solution of 1-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine dihydrochloride (500 mg, 1.60 mmol) in dimethylsulfoxide (2.2 ml) was added N,N-diisopropylethylamine (0.698 ml, 4.01 mmol) at room

temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate (507 mg, 1.76 mmol) was added and the mixture was stirred at 45°C for 12 hours, cooled to room temperature, and the reaction was poured into water, followed by the mixture was stirred for further 1 hour. The resulting solid was filtered, washed with water and ethyl acetate, and dried under reduced pressure to obtain the title compound (155 mg, 23%) as a solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.55 - 3.61 (8H, m), 6.82 - 6.84 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, m), 7.66 - 7.72 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.24 (1H, br s).

Example 82

4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridazine-3-ylpiperazine-1-carboxamide



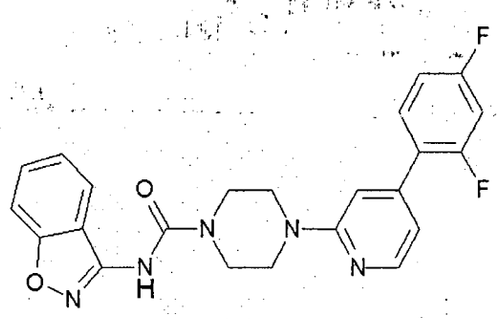
To a solution of 1-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine dihydrochloride (500 mg, 1.60 mmol) in dimethylsulfoxide (2.2 ml) was added N,N-diisopropylethylamine (0.698 ml, 4.01 mmol) at room

temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate (477 mg, 1.76 mmol) was added, and the mixture was stirred at 45°C for 12 hours. The reaction was poured into water and extracted with ethyl acetate, followed by the extract was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:dichloromethane:methanol = 3:1:0.5) to obtain the title compound (199 mg, 31%) as a solid.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ: 3.63 (8H, s), 6.82 - 6.84 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.38 - 7.44 (1H, m), 7.56 - 7.60 (1H, m), 7.66 - 7.72 (1H, m), 8.00 - 8.03 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 9.96 (1H, s).

Example 83

N-1,2-benzoisoxazol-3-yl-4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperadine-1-carboxamide



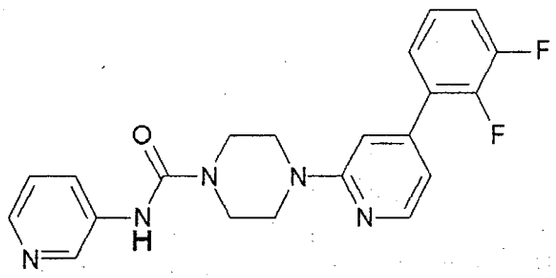
The title compound (176 mg, 42%) as a solid was

prepared from 2,2,2-trichloroethyl 1,2-bnzoisoxazol-3-ylcarbamate and 1-[4-(2,4-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 81.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ: 3.66 (8H, s), 6.83 - 6.85 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.22 - 7.27 (1H, m), 7.29 - 7.33 (1H, m), 7.39 - 7.44 (1H, m), 7.59 - 7.73 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.99 (1H, s).

Example 84

4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 2-chloro-4-(2,3-difluorophenyl)pyridine

To a solution of 4-bromo-2-chloropyridine (10.0 g, 52.0 mmol), 2,3-difluorophenylboronic acid (8.21 g, 52.0 mmol), and sodium carbonate (14.4 g, 104 mmol) in methanol (104 ml) was added tetrakisphenylphosphine palladium (3.00 g, 2.60 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 50°C for 17 hours. The reaction was cooled to room temperature and the resulting solid was filtered. The filtrate was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was distilled off under

reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:8) to obtain the title compound (11.2 g, 96%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.21 - 7.24 (2H, m), 7.26 - 7.31 (1H, m), 7.41 - 7.43 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

(2) Tert-butyl 4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture of 2-chloro-4-(2,3-difluorophenyl)pyridine (10.0 g, 44.3 mmol), tert-butyl piperazine-1-carboxylate (9.91 g, 53.2 mmol), palladium acetate (498 mg, 2.22 mmol), 2,2-bis(diphenylphosphino)-1,1-binaphtyl (2.21 g, 3.55 mmol), sodium tert-butoxide (8.69 g, 89.0 mmol), and 1,4-dioxane (89 ml) was stirred at 85°C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was distilled off under reduced pressure. To the residue was added ethyl acetate, wished with distilled water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate:hexane = 1:3) to obtain the title compound (13.4 g, 81%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.58 (8H, s), 6.78 - 6.81 (2H, m), 7.15 - 7.22 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(3) 1-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine

To a solution of tert-butyl 4-[4-(2,3-

difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (13.4 g, 35.8 mmol) in methanol (36 ml) was added 4N hydrogen chloride-methanol solution (44.8 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours, and the resulting solid was filtered. The solid was dissolved in water, neutralized by adding 1N aqueous sodium hydroxide solution, and extracted with ethyl acetate. The extract was wished with water, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (6.50 g, 66%) as a solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.78 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.45 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.90 (1H, s), 7.29 - 7.35 (1H, m), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.47 - 7.54 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.2 Hz).

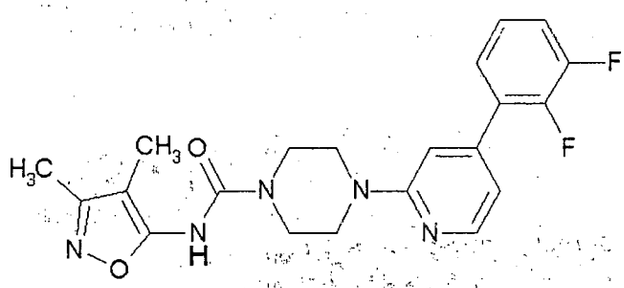
(4) 4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

To a solution of 1-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine (300 mg, 1.09 mmol) in methylene chloride (1.2 ml) was added triethylamine (0.184 ml, 1.31 mmol) and 3-pyridine isocyanate (157 mg, 1.31 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (methanol:ethyl acetate = 1:3) to obtain the title compound (285 mg, 66%) as a solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.62 - 3.63 (8H, m), 6.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.28 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.37 (1H, m), 7.42 - 7.46 (1H, m), 7.50 - 7.56 (1H, m), 7.89 - 7.97 (1H, m), 8.16 - 8.17 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.82 (1H, s).

Example 85

4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

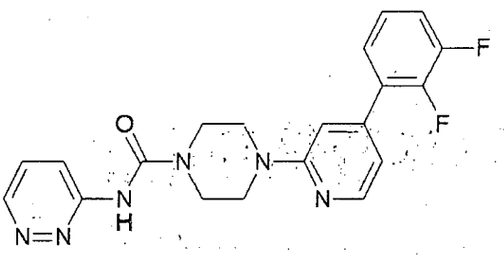


To a solution of 1-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine (300 mg, 1.09 mmol) in dimethylsulfoxide was added N,N-diisopropylethylamine (0.200 ml, 1.20 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate (345 mg, 1.20 mmol) was added and the mixture was stirred 45°C for 12 hours, cooled to room temperature, and the reaction was poured into water, followed by the mixture was stirred for further 1 hour. The resulting solid was filtered, washed with water and ethyl acetate, and dried under reduced pressure to obtain the title compound (310 mg, 69%) as a solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.56 - 3.62 (8H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.31 - 7.36 (1H, m), 7.42 - 7.45 (1H, m), 7.49 - 7.55 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.24 (1H, br s).

Example 86

4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

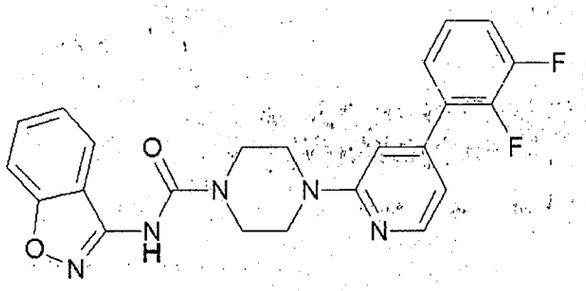


The title compound (315 mg, 73%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 1-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 85.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ: 3.64 (8H, s), 6.85 - 6.87 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 - 7.37 (1H, m), 7.42 - 7.46 (1H, m), 7.49 - 7.60 (2H, m), 8.00 - 8.03 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.84 - 8.85 (1H, m), 9.97 (1H, br s).

Example 87

N-1,2-benzoisoxazol-3-yl-4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxamide

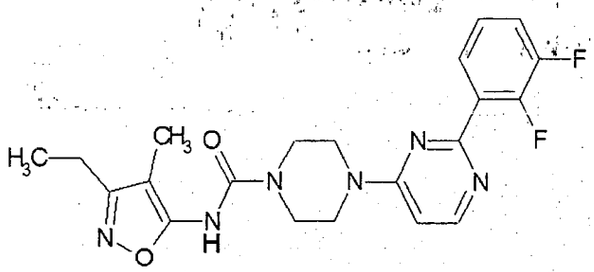


The title compound (235 mg, 50%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl 1,2-benzoisoxazol-3-ylcarbamate and 1-[4-(2,3-difluorophenyl)pyridin-2-yl]piperazine in a manner similar to that of Example 85.

^{1}HNMR (DMSO-d_6) δ: 3.67 (8H, s), 6.86 - 6.89 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.29 - 7.37 (2H, m), 7.42 - 7.47 (1H, m), 7.49 - 7.56 (1H, m), 7.58 - 7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.99 (1H, br s).

Example 88

4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3-ethyl-4-methylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide



(1) 2,2,2-trichloroethyl (3-ethyl-4-methylisoxazol-5-yl)carbamate

To a solution of 3-ethyl-4-methyl-5-aminoisoxazol (1.93 g, 9.12 mmol) and pyridine (0.75 g, 9.51 mmol) in

acetonitrile (10 ml) under ice-colding was added dropwise ethyl 2,2,2-trichloroformate and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was diluted with ethyl acetate, added 0.5N hydrochloride (25 ml), and extracted. The extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (2.4 g, 100%) as colorless oil.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.94 (3H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.83 (2H, s), 6.83 (1H, br s).

(2) 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3-ethyl-4-methylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide

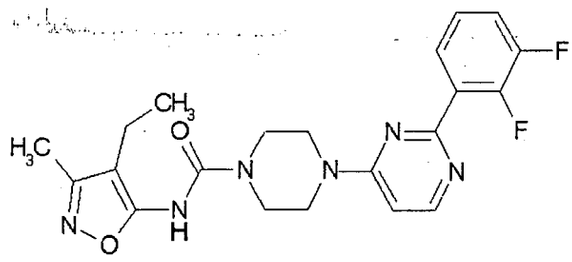
To a suspension of 2,2,2-trichloroethyl (3-ethyl-4-methylisoxazol-5-yl)carbamate (0.36 g, 1.20 mmol), 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride (0.35 g, 1.00 mmol) was added dropwise triethylamine (0.40 g, 4.00 mmol) at room temperature and the reaction was stirred at 40°C for 2 hours. To the reaction was added dropwise water (4 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting crystal was filtered, washed with water to obtain a crude crystal as a solid. The resulting crude crystal was recrystallized from ethyl acetate to obtain the title compound (230 mg, 54%) as a white crystal. Melting point: 188-189°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.17 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.78 (3H, s),

2.56 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.55-3.59 (4H, m), 3.73-3.80 (4H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.24 (1H, s).

Example 89

4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(4-ethyl-3-methylisoxazol-5-yl)piperadine-1-carboxamide



(1) 2,2,2-trichloroethyl (4-ethyl-3-methylisoxazol-5-yl)carbamate

To a solution of 4-ethyl-3-methyl-5-aminoisoxazol (1.93 g, 9.12 mmol) and pyridine (0.75 g, 9.51 mmol) in acetonitrile (10 ml) under ice-colding was added dropwise ethyl 2,2,2-trichloroformate (1.93 g, 9.12 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was diluted with ethyl acetate, added 0.5N hydrochloride (25 ml) and extracted. The extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (2.1 g, 89%) as a pale brown oily material.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.26 (3H, s), 2.39 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.83 (2H, s), 6.85 (1H, br s).

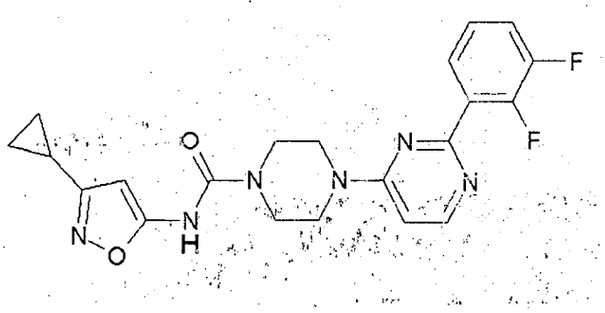
(2) 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(4-ethyl-3-methylisoxazol-5-yl)piperadine-1-carboxamide

The title compound (310 mg, 72%) as a white crystal was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (4-ethyl-3-methylisoxazol-5-yl)carbamate and 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 176-177°C (ethyl acetate).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.56-3.59 (4H, m), 3.76 (4H, br s), 6.90 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.94-7.59 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 9.16 (1H, s).

Example 90

N-(3-cyclopropyl-4-isoxazol-5-yl)-4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperadine-1-carboxamide



(1) 2,2,2-trichloroethyl (3-cyclopropylisoxazol-5-yl)carbamate

To a solution of 3-cyclopropyl-5-aminoisoxazole (1.93 g, 9.12 mmol) and pyridine (0.75 g, 9.51 mmol) in acetonitrile (10 ml) under ice-colding was added dropwise ethyl 2,2,2-trichloroformate (1.93 g, 9.12 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was diluted with ethyl acetate, added 0.5N hydrochloride (25 ml) and extracted. The extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off to obtain the title compound (1.60 g, 67%) as a yellow solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.81-0.86 (2H, m), 1.01-1.05 (2H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 4.85 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.74 (1H, br s).

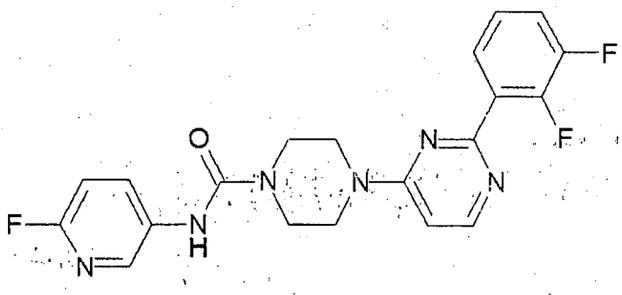
(2) N-(3-cyclopropyl-4-isoxazol-5-yl)-4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperadine-1-carboxamide

The desired product (180 mg, 42%) as a white crystal was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3-cyclopropylisoxazol-5-yl)carbamate and 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazine-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 180-181°C (ethyl acetate).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.69-0.75 (2H, m), 0.94-1.00 (2H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 3.61 (4H, br s), 3.81 (4H, br s), 7.03 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 6.6 Hz), 10.35 (1H, s).

Example 91

4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(6-fluoropyridin-3-yl)piperazine-1-carboxamide



(1) 2,2,2-trichloroethyl (6-fluoropyridin-3-yl)carbamate

To a solution of 6-fluoropydine-3-amine (1.0 g, 8.92 mmol) and pyridine (0.85 g, 10.7 mmol) in acetnitrile (10 ml) under ice-colding was added dropwise ethyl 2,2,2-trichloroformate (2.18 g, 10.26 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was diluted with ethyl acetate, added 0.5N hydrochloride (25 ml) and extracted. The extract was wished with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain the title compound (2.14 g, 83%) as a purple solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.84 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.05-8.10 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m).

(2) 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(6-fluoropyridin-3-yl)piperazine-1-carboxamide

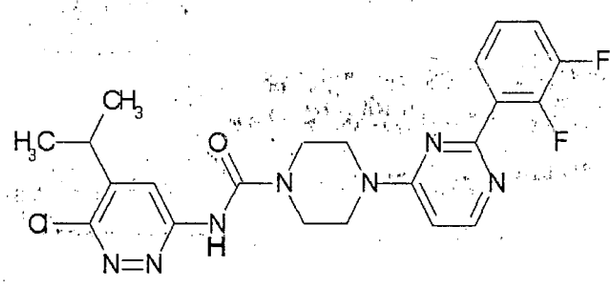
The title compound (310 mg, 75%) as a white crystal

was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (6-fluoropyridin-3-yl)carbamate and 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 192-193°C (ethyl acetate).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.61-3.65 (4H, m), 3.83 (4H, br s), 6.99 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.12 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.94 (1H, s).

Example 92

N-(6-chloro-5-isopropylpyridazin-3-yl)-4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxamide



(1) 2,2,2-trichloroethyl (6-chloro-5-isopropylpyridazin-3-yl)carbamate

To a solution of 6-chloro-5-isopropyl-3-aminopyridazine (1.53 g, 8.92 mmol) and pyridine (0.85 g, 10.7 mmol) in acetonitrile (70 ml) under ice-colding was added dropwise ethyl 2,2,2-trichloroformate (2.18 g, 10.26 mmol) and the reaction was stirred at room temperature for 168 hours. The precipitate was separated by filtration to obtain the title compound (640 mg, 21%) as a white solid.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.22-3.35 (1H, m), 4.87 (2H, s), 8.19 (1H, s), 8.44 (1H, br s).

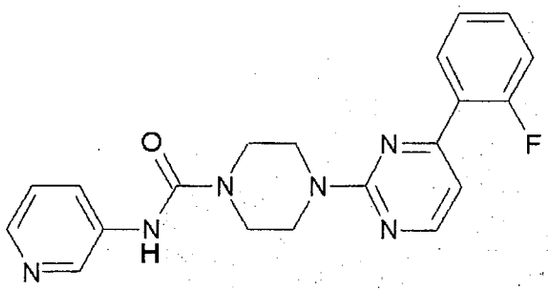
(2) N-(6-chloro-5-isopropylpyridazin-3-yl)-4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]piperazine-1-carboxamide

The title compound (320 mg, 67%) as a white crystal was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (6-chloro-5-isopropylpyridazin-3-yl)carbamate and 2-(2,3-difluorophenyl)-4-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 192-193°C (ethyl acetate).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 3.60-3.80 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 8.1 Hz), 8.09 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.94 (1H, s), 10.15 (1H, s).

Example 93

4-[4-(2-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 4-(2-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

To a solution of tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (10 g, 33.5 mmol), 2-fluorophenylboronic acid (7.02 g, 50.2 mmol), and 2N aqueous sodium carbonate solution (45 ml) in 1,2-dimethoxyethane (300 ml) was added tetrakistriphenylphosphine palladium (4.64 g, 40.2 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 95°C overnight. The reaction was poured into the saturated saline, and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure to obtain tert-butyl 4-[4-(2-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate. The obtained tert-butyl 4-[4-(2-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in ethyl acetate (70 ml) and methanol (100 ml), and to the solution was added 4N hydrogen chloride-ethyl acetate solution (42 ml, 167 mmol), stirred at room temperature overnight, and the reaction was distilled off under reduced pressure. To the residue was added ethyl acetate (300 ml) and methanol (60 ml), stirred at room temperature for 2 hours, followed by the crystal was filtered to obtain the title compound (7.90 g, 95%) as a solid.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.15 - 3.22 (4H, m), 4.02 - 4.08 (4H, m), 7.14 - 7.17 (1H, m), 7.33 - 7.40 (2H, m), 7.55 - 7.61

(1H, m), 8.05 - 8.10 (1H, m), 8.52 - 8.55 (1H, m).

(2) 4-[4-(2-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

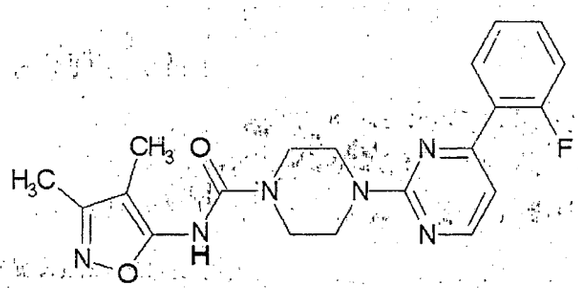
The title compound (134 mg, 59%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(2-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 200-201°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 3.52 - 3.68 (4H, m), 3.79 - 3.94 (4H, m), 7.06 - 7.11 (1H, m), 7.22 - 7.44 (3H, m), 7.51 - 7.63 (1H, m), 7.85 - 7.95 (1H, m), 8.02 - 8.12 (1H, m), 8.13 - 8.21 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 94

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(2-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide



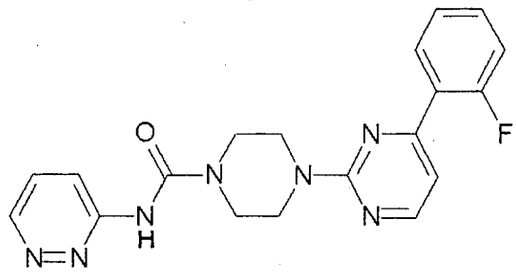
The title compound (185 mg, 77%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of

Example 88. Melting point: 194-195°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.46 - 3.66 (4H, m), 3.73 - 3.95 (4H, m), 7.06 - 7.11 (1H, m), 7.31 - 7.41 (2H, m), 7.52 - 7.62 (1H, m), 8.03 - 8.11 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 95

4-[4-(2-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



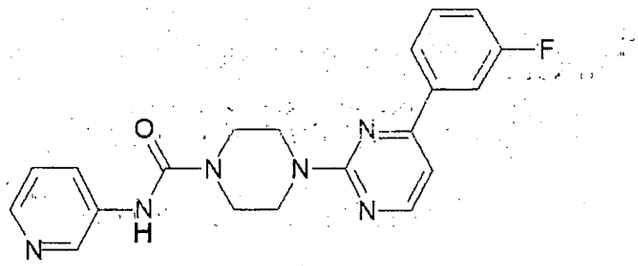
The title compound (183 mg, 80%) was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(2-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 228-229°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.54 - 3.72 (4H, m), 3.77 - 3.98 (4H, m), 7.03 - 7.13 (1H, m), 7.29 - 7.43 (2H, m), 7.51 - 7.63 (2H, m), 7.95 - 8.14 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.79 - 8.90 (1H, m), 9.96 (1H, s).

Example 96

4-[4-(3-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-

ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 4-(3-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

The title compound as a solid was prepared from tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 3-fluorophenylboronic acid in a manner similar to that of Example 93. Yield 97%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.17 - 3.23 (4H, m), 4.04 - 4.10 (4H, m), 7.36 - 7.42 (2H, m), 7.54 - 7.61 (1H, m), 7.97 - 8.04 (2H, m), 8.53 - 8.56 (1H, m).

(2) 4-[4-(3-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (63.7 mg, 28%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(3-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

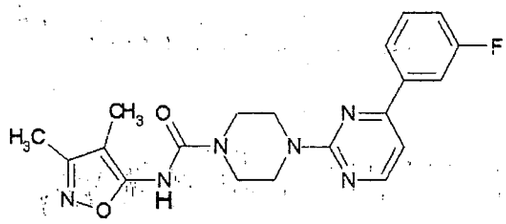
Melting point: 210-211°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.54 - 3.69 (4H, m), 3.83 - 3.97 (4H, m), 7.24 - 7.33 (2H, m), 7.33 - 7.42 (1H, m), 7.52 - 7.63 (1H, m), 7.86 - 7.94 (1H, m), 7.94 - 8.05 (2H, m), 8.13 -

8.19 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, s).

Example 97

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(3-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide

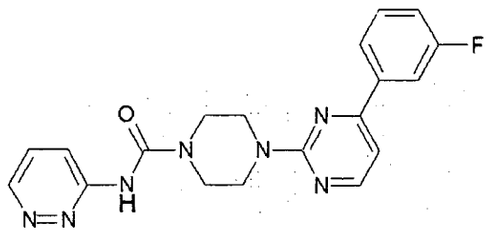


The title compound (144 mg, 60%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(3-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 161-162°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.45 - 3.68 (4H, m), 3.75 - 4.00 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.33 - 7.44 (1H, m), 7.51 - 7.65 (1H, m), 7.91 - 8.06 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.26 (1H, s).

Example 98

4-[4-(3-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



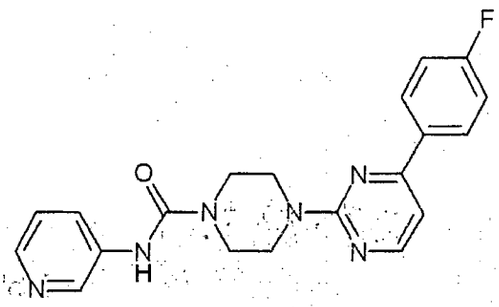
The title compound (183 mg, 80%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(3-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 238-239°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.59 - 3.71 (4H, m), 3.82 - 3.99 (4H, m), 7.30 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.33 - 7.43 (1H, m), 7.51 - 7.64 (2H, m), 7.91 - 8.07 (3H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.81 - 8.89 (1H, m), 9.98 (1H, s).

Example 99

4-[4-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 4-(4-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

The title compound as a solid was prepared from tert-

butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 4-fluorophenylboronic acid in a manner similar to that of Example 93. Yield 92%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.14 - 3.23 (4H, m), 4.04 - 4.12 (4H, m), 7.34 - 7.40 (3H, m), 8.21 - 8.28 (2H, m), 8.49 - 8.53 (1H, m).

(2) 4-[4-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

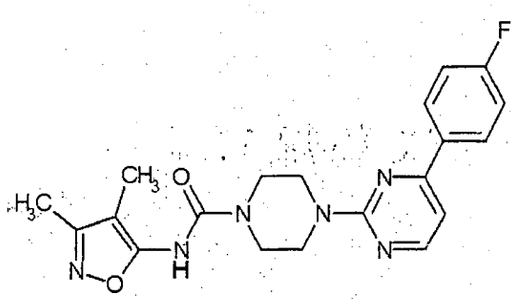
The title compound (142 mg, 62%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(4-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 233-234°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.53 - 3.68 (4H, m), 3.82 - 3.97 (4H, m), 7.21 - 7.41 (4H, m), 7.85 - 7.94 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.19 - 8.28 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 100

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide

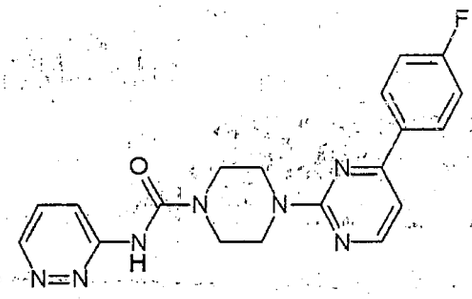


The title compound (171 mg, 71%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(4-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 226-227°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.49 - 3.64 (4H, m), 3.80 - 3.94 (4H, m), 7.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.30 - 7.40 (2H, m), 8.17 - 8.27 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 101

4-[4-(4-fluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



The title compound (176 mg, 77%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(4-fluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 168-169°C (tetrahydrofuran-hexane).

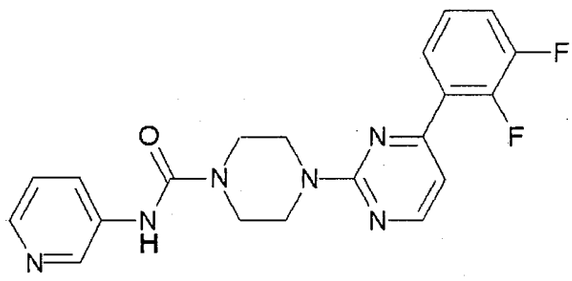
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.53 - 3.72 (4H, m), 3.80 - 3.98 (4H, m), 7.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.30 - 7.41 (2H, m), 7.58 (1H,

219

dd, J = 9.1, 4.9 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.16 - 8.28 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 9.96 (1H, s).

Example 102

4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 4-(2,3-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

The title compound as a solid was prepared from tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 2,3-difluorophenylboronic acid in a manner similar to that of Example 93. Yield 94%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.15 - 3.23 (4H, m), 4.01 - 4.08 (4H, m), 7.15 - 7.18 (1H, m), 7.34 - 7.41 (1H, m), 7.58 - 7.65 (1H, m), 7.81 - 7.86 (1H, m), 8.57 - 8.59 (1H, m).

(2) 4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

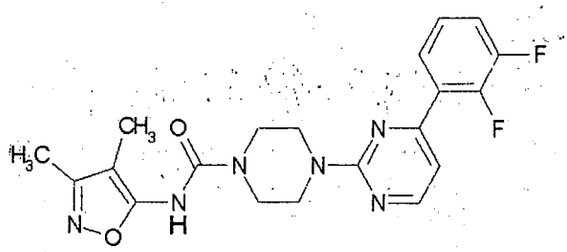
The title compound (57.1 mg, 25%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate

and 4-(2,3-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 232-233°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.48 - 3.69 (4H, m), 3.75 - 3.99 (4H, m), 7.09 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.32 - 7.43 (1H, m), 7.54 - 7.66 (1H, m), 7.79 - 7.95 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 103

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide



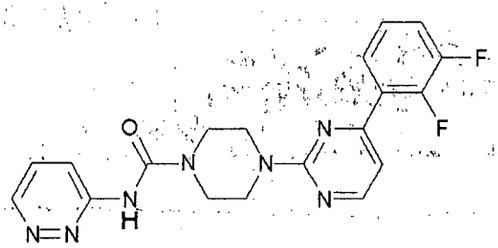
The title compound (137 mg, 58%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2,3-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 193-194°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.51 - 3.64

(4H, m), 3.78 - 3.92 (4H, m), 7.04 - 7.13 (1H, m), 7.31 - 7.43 (1H, m), 7.53 - 7.67 (1H, m), 7.79 - 7.90 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.24 (1H, s).

Example 104

4-[4-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



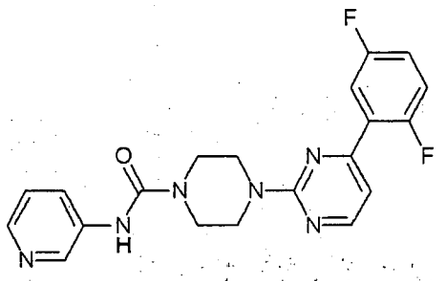
The title compound (206 mg, 91%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(2,3-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 248-249°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.54 - 3.72 (4H, m), 3.77 - 3.98 (4H, m), 7.09 (1H, dd, J = 5.0, 2.5 Hz), 7.32 - 7.43 (1H, m), 7.52 - 7.67 (2H, m), 7.79 - 7.91 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.5, 1.3 Hz), 9.97 (1H, s).

Example 105

4-[4-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 4-(2,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

The title compound as a solid was prepared from tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 2,5-difluorophenylboronic acid in a manner similar to that of Example 93. Yield 95%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.13 - 3.23 (4H, m), 4.01 - 4.08 (4H, m), 7.17 - 7.20 (1H, m), 7.42 - 7.48 (2H, m), 7.87 - 7.93 (1H, m), 7.81 - 7.86 (1H, m), 8.57 - 8.59 (1H, m).

(2) 4-[4-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

The title compound (95.5 mg, 42%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(2,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

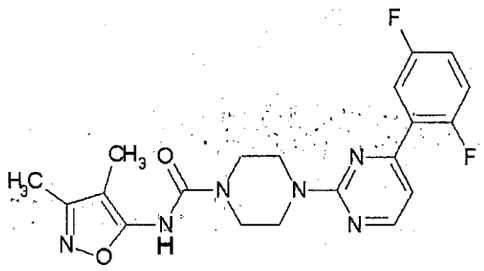
Melting point: 270-271°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.51 - 3.69 (4H, m), 3.80 - 3.94 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 4.9, 2.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.38 - 7.49 (2H, m), 7.82 - 7.94 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.67

(1H, d, J = 2.7 Hz), 8.81 (1H, s).

Example 106

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide

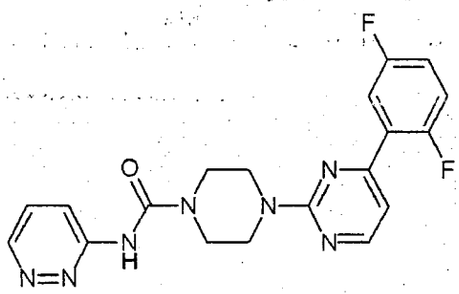


The title compound (204 mg, 86%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 218-219°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.48 - 3.65 (4H, m), 3.77 - 3.93 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.37 - 7.49 (2H, m), 7.82 - 7.93 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.24 (1H, s).

Example 107

4-[4-(2,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



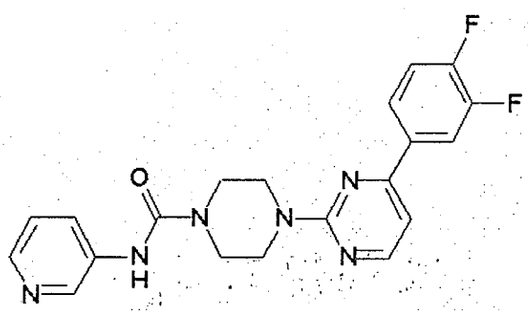
The title compound (101 mg, 44%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(2,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 271-272°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.55 - 3.72 (4H, m), 3.79 - 3.96 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 5.1, 2.4 Hz), 7.38 - 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, dd, d, J = 9.0, 4.7 Hz), 7.82 - 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, dd, d, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 9.97 (1H, s).

Example 108

4-[4-(3,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 4-(3,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

The title compound as a solid was prepared from tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 3,4-difluorophenylboronic acid in a manner similar to that of Example 93. Yield 98%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.14 - 3.23 (4H, m), 4.03 - 4.11 (4H, m), 7.37 - 7.40 (1H, m), 7.56 - 7.64 (1H, m), 8.04 - 8.10 (1H, m), 8.22 - 8.30 (1H, m), 8.53 - 8.56 (1H, m).

(2) 4-[4-(3,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

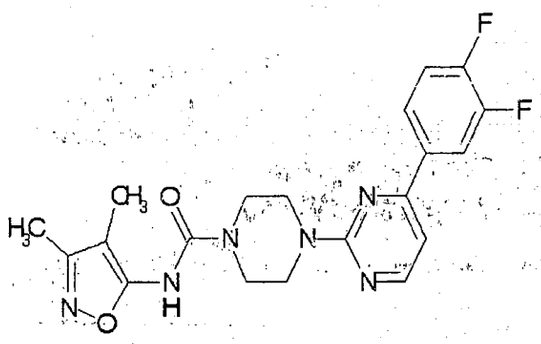
The title compound (47.8 mg, 21%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(3,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 231-232°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.48 - 3.70 (4H, m), 3.78 - 3.99 (4H, m), 7.23 - 7.33 (2H, m), 7.53 - 7.65 (1H, m), 7.86 - 7.94 (1H, m), 8.01 - 8.11 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.19 - 8.29 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, s).

Example 109

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(3,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide

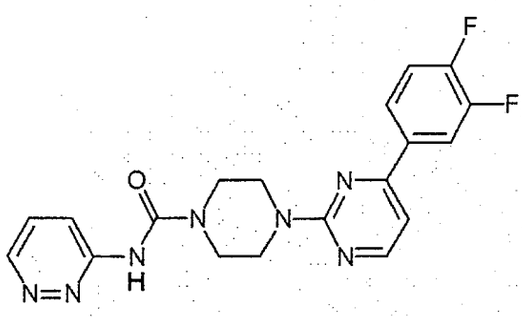


The title compound (162 mg, 68%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(3,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 214-215°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 - 3.63 (4H, m), 3.80 - 3.96 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.52 - 7.66 (1H, m), 8.01 - 8.11 (1H, m), 8.17 - 8.30 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.26 (1H, s).

Example 110

4-[4-(3,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazin-1-carboxamide



The title compound (188 mg, 83%) as a solid was

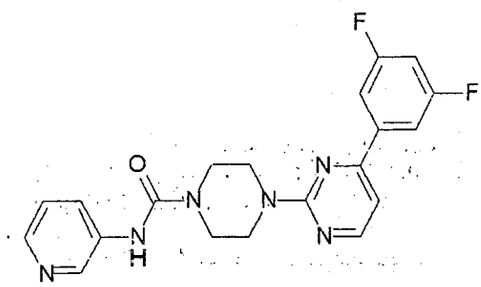
prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(3,4-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 218-219°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.56 - 3.73 (4H, m), 3.80 - 3.99 (4H, m), 7.30 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.51 - 7.66 (2H, m), 7.96 - 8.11 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 9.97 (1H, s).

Example 111

4-[4-(3,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



(1) 4-(3,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

The title compound as a solid was prepared from tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 3,5-difluorophenylboronic acid in a manner similar to that of Example 93. Yield 95%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.14 - 3.23 (4H, m), 4.04 - 4.10 (4H, m), 7.41 - 7.49 (2H, m), 7.88 - 7.96 (2H, m), 8.55 - 8.59 (1H, m).

(2) 4-[4-(3,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

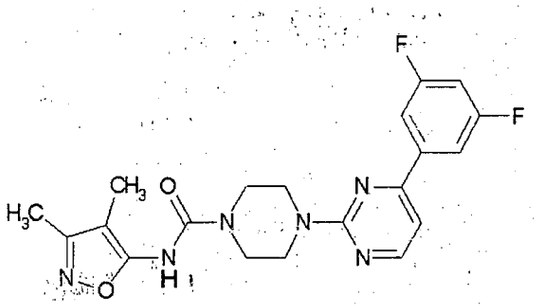
The title compound (146 mg, 64%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(3,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 231-232°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.51 - 3.70 (4H, m), 3.78 - 4.00 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.38 - 7.48 (1H, m), 7.85 - 7.96 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, s).

Example 112

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(3,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide



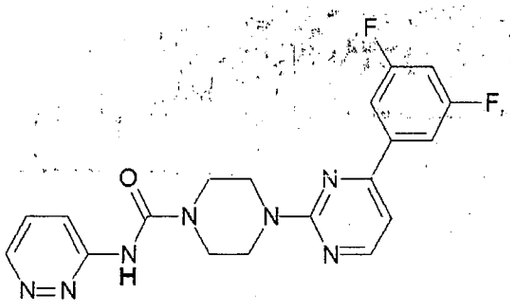
The title compound (188 mg, 79%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(3,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 241-242°C (tetrahydrofuran-

hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.46 - 3.66 (4H, m), 3.76 - 4.00 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.38 - 7.49 (1H, m), 7.83 - 7.96 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.25 (1H, s).

Example 113

4-[4-(3,5-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



The title compound (89.0 mg, 39%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(3,5-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

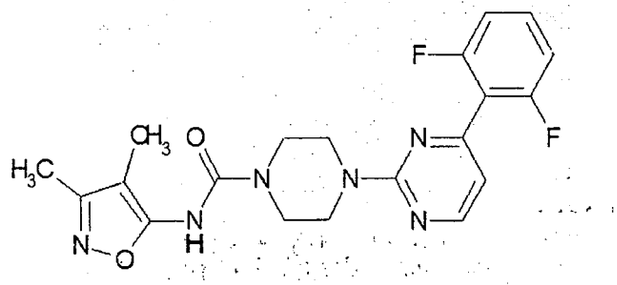
Melting point: 270-271°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.53 - 3.75 (4H, m), 3.78 - 4.00 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.38 - 7.49 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 4.5 Hz), 7.82 - 7.95 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.1, 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 9.97 (1H, s).

Example 114

4-[4-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-

ylpiperazine-1-carboxamide



(1) Tert-butyl 4-[4-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

To a solution of tert-butyl 4-(4-chloropyrimidin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (6.00 g, 20.1 mmol), 2,6-difluorophenylboronic acid (3.80 g, 24.1 mmol), potassium fluoride (3.5 g, 60.3 mmol) in tetrahydrofuran-water (10:1)(66 ml) was added trisdibenzylideneacetone dipalladium (1.80 g, 2.01 mmol) and tri-tert-butylphosphine (10 wt% in hexane) (8.4 g, 4.02 mmol) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at 60°C for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature, and concentrated. The residue was poured into water, and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was distilled off under reduced pressure. The residue was purified by a column chromatography on silica gel (ethyl acetate:hexane = 1:5) to obtain the title compound (6.60 g, 87%) as a solid.

231

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 3.32 - 3.42 (4H, m), 3.72 - 3.75 (4H, m), 6.84 - 6.85 (1H, m), 7.22 - 7.26 (2H, m), 7.54 - 7.62 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 4.9 Hz).

(2) 4-(2,6-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride

The title compound as a solid was prepared from tert-butyl 4-[4-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxylate in a manner similar to that of Example 93. Yield 87%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.11 - 3.21 (4H, m), 3.98 - 4.02 (4H, m), 6.93 - 6.96 (1H, m), 7.23 - 7.29 (2H, m), 7.55 - 7.63 (1H, m), 8.55 - 8.59 (1H, m).

(3) 4-[4-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide

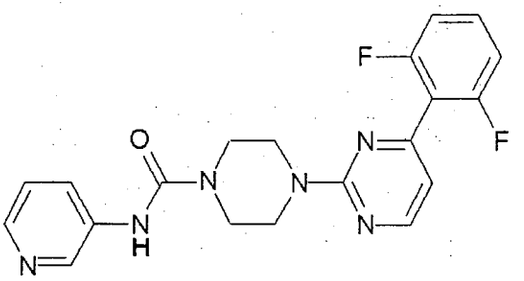
The title compound (158 mg, 69%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridin-3-ylcarbamate and 4-(2,6-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 185-186°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.51 - 3.65 (4H, m), 3.73 - 3.90 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.19 - 7.33 (3H, m), 7.51 - 7.66 (1H, m), 7.84 - 7.94 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.80 (1H, s).

Example 115

N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)-4-[4-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]piperazine-1-carboxamide

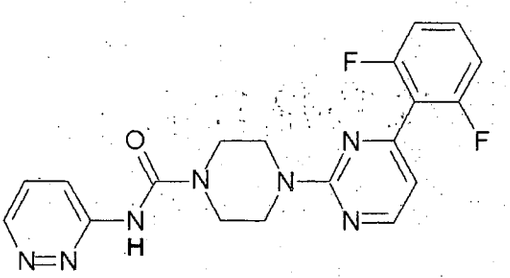


The title compound (166 mg, 67%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl (3,4-dimethylisoxazol-5-yl)carbamate and 4-(2,6-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88. Melting point: 189-190°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.43 - 3.64 (4H, m), 3.71 - 3.89 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.18 - 7.32 (2H, m), 7.51 - 7.65 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.23 (1H, s).

Example 116

4-[4-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide



The title compound (105 mg, 46%) as a solid was prepared from 2,2,2-trichloroethyl pyridazin-3-ylcarbamate and 4-(2,6-difluorophenyl)-2-piperazin-1-ylpyrimidine dihydrochloride in a manner similar to that of Example 88.

Melting point: 228-229°C (tetrahydrofuran-hexane).

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.54 - 3.69 (4H, m), 3.74 - 3.90 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.18 - 7.32 (2H, m), 7.52 - 7.66 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.84 (1H, d, J = 3.8 Hz), 9.94 (1H, s).

Formulation Example 1

(1) Compound of Example 1	10 mg
(2) Lactose	60 mg
(3) Corn starch	35 mg
(4) Hydroxypropylmethyl cellulose	3 mg
(5) Magnesium stearate	2 mg

A mixture of 10 mg of the compound obtained in Example 1, 60 mg of lactose and 35 mg of corn starch is granulated using 0.03 mL of 10wt% aqueous hydroxypropylmethyl cellulose solution (3 mg in terms of hydroxypropylmethyl cellulose), dried at 40°C and sieved. The resulting granule is mixed with 2 mg of magnesium stearate and compressed. The resulting uncoated tablets are sugar-coated with a suspension of sucrose, titanium dioxide, talc and gum Arabic in water, and the coated tablets are lusetred with beeswax to obtain coated tablets.

Experimental Example 1

Measurement of FAAH inhibitory activity

(1) Preparation of enzyme fraction

The FAAH gene was cloned by PCR. That is, an amplified fragment was obtained by carrying out 45 cycles the reaction carried out at 95°C for 30 sec, at 55°C for 30 sec , and at 72°C for 2 min in one cycle using a human brain library as cDNA library, 5'-AAAAGAATTCGCCACCATGGTGCAGTACGAGCTGTG-3' [SEQ ID NO:1] and 5'-TTTTGTCGACTCAGGATGACTGCTTTT-3' [SEQ ID NO:2] as primer set, and KOD DNA polymerase (Toyobo Co., Ltd.) as DNA polymerase. The amplified fragment was cleaved with restriction enzymes EcoRI and SalI and collected, and then was inserted into pMSRα vector which was cleaved with the restriction enzymes EcoRI and SalI and collected similarily, thereby to obtain pMSRα-human FAAH. A cell line CHO-K1/human FAAH was prepared, in which human FAAH was stably expressed in the cell line CHO-K1 by a method known per se, using the resulting plasmid. CHO-K1/human FAAH was incubated using a medium (in which fetal bovine serum (FBS) and G418 were added to Ham's F-12 medium to final concentrations of 10% and 800 μg/ml, respectively) in a CO_2 incubator at 37°C and the cells were harvested. Cells were washed with PBS, suspended in a buffer (10 mM Tris, 1 mM EDTA and 10 mM $MgCl_2$ as each final concentration), and

disrupted with a Polytron homogenizer. After centrifugation at 900g, the supernatant was collected and further centrifuged at 10000g. A pellet obtained therefrom was suspended in M-PER (Catalog No. 78501; Pierce Biotechnology, Inc.) to give an enzyme fraction.

(2) Enzymatic reaction

Using a 96-well plate (Costar Corp.), various concentration of test compounds, the enzymatic fraction (final concentration of 150 ng) and AMC arachidonyl amide substrate (AMCAA: manufactured by CAYMAN CHEMICAL: final concentration of 3 uM) were reacted in a 50uL reaction buffer (125 mM Tris-HCl (pH 9.0), 1 mM EDTA, 0.4 mM HEPES, 0.2% glycerol and 0.02% Triton X-100 as each final concentration) at 37°C for 90 minutes. After the reaction, the fluorescent count of the plate was measured by an ARVO SX 1420 MULTILABEL COUNTER (manufactured by WALLAC) under excitation at 355 nm and emission at 460 nm. The count of a sample containing solvent insted of the test compound was taken as 100%, and the count at zero time was taken as 0%, to calculate the inhibitory activity of the compound.

Table 1

Example numbers that gave compounds whose human FAAH inhibitory ratio (%) was 90% or more at a concentration of 1 μM.
1-11, 15-33, 34, 37-40, 42-47, 57, 59-61, 68-82, 85, 88-116

It can be seen from the results of Table 1 that the compound of the present invention has excellent FAAH

inhibitory activity.

Experimental Example 2

Analgesic effect in acetic acid writhing test in mice

A suspension of the test compound (10 mg/kg) was orally administered to a mouse. At 60 minutes after the administration, 0.6% aqueous acetic acid solution was intraperitoneally administered in an amount of 10 ml/kg body weight. The mouse was accommodated in a special cage from immediately after the administration until 20 minutes later, and the writhing response was counted. A test of mean difference between two groups (Student's t-test) was performed compared to control group and the analgesic effect was evaluated.

Table 2

Example No.	Writhing count (%)
5	42.2
14	67.2
15	66.7
17	56.9
19	51.9
77	46.8
79	38.9
110	34.7

It can be seen from the results of Table 2 that the compound of the present invention has excellent analgesic effect.

Experimental Example 3

Effect on inflammatory pain (formalin test)

Formalin test was performed according to the method by Dudhgaonkar et al (Eur. J. Pharmacol., 492, 117-122, 2004). Formalin was injected subcutaneously (20μL/site) in the subplantar region of mouse right hind paw, and the effect of a test compound for pseudo-escape response in 5 minutes from immediately after the administration and between 10 minutes and 30 minutes after injection was examined.

Experimental Example 4

Effect on inflammatory pain (yeast-induced hyperalgesia)

Randall-Selitto method was performed according to the method by Randall, L.D. and Selitto, J.J (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 111(4), 409-419, 1957). Yeast was injected subcutaneously in the subplantar region of rat right hind paw and thus induced inflammation, and the effect of a test compound for pain response to a pressure stimulus was examined.

Experimental Example 5

Effect on inflammatory pain (Adjuvant arthritis pain method)

Adjuvant arthritis method was performed according to the method by Newbould,B.B. (Br. J Pharmacol. Chemother., 21, 127-136, 1963). Complete Freund's adjuvant was injected in the subplantar region of rat left hind paw and thus induced polyarthritis. After a certain period of time, the abnormal phonation by flexural stimulus in tarsal-tibia

joints of opposite hind paw is regarded as a pain response, and the effect of a test compound was examined.

Experimental Example 6

Anti-inflammatory effect (carrageenin edema acute inflammation model)

Carrageenin edema test was performed according to the method by Winter et. al (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544-547, 1962). A carrageenin solution was injected subcutaneously in the footpad site of rat right hind paw and thus induced edema. After the administration of a test compound, the volume of the footpad site of the right hind paw was measured over time and the effect for edema was examined.

Experimental Example 7

Effect on inflammatory pain (hyperalgesia by TNFα)

Randall & Selitto modified method was performed according to the method by Randall, L.D. and Selitto, J.J. (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 111(4), 409-419, 1957). TNFα was injected subcutaneously in the footpad site of rat right hind paw and thus induced inflammation, and the effect of a test compound to pain response for pressure stimulus was examined.

Effect on neuropathic pain (SNI model)

SNI (spared nerve injury) modeling was performed according to the method by Decosterd I. and Woolf C.J.Pain

(Pain, 87, 149-58, 2000). After a certain period of time, the effect of a test compound to pain response for tactile stimulus was examined.

Experimental Example 8

Effect on neuropathic pain (ZDF model)

Using ZDF (Zucker Diabetic Rat), the effect of a test compound to pain response for tactile stimulus was examined.

Experimental Example 9

Effect on inflammatory pain (hyperalgesia by TNFα)

Randall & Selitto modified method was performed according to the method by Randall, L.D. and Selitto, J.J. (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 111(4), 409-419, 1957). TNFα was injected subcutaneously in the footpad of rat right hind paw and thus induced inflammation, and the effect of a test compound to pain response for pressure stimulus was examined.

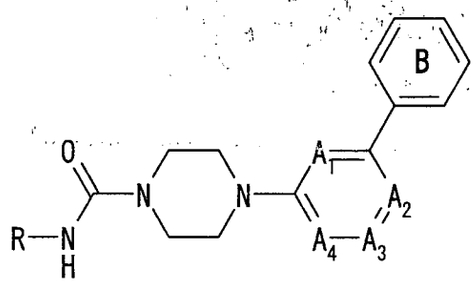
From Experimental Example 3-8, the compound of the present invention indicated excellent analgesic effect on pain. In addition, from Experimental Example 9, the effect on inflammatory pain can be tested.

Industrial Applicability

According to the present invention, there can be provided a novel fused-ring compound which has a FAAH

CLAIMS

1. A compound represented by formula (I):

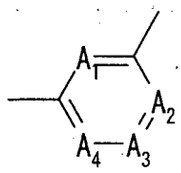


wherein R is an aromatic hydrocarbon or aromatic heterocyclic group each of which may be substituted by one or more substituents (excluding C_{1-6} alkoxy, phenoxy, carboxyl and tetrazolyl);

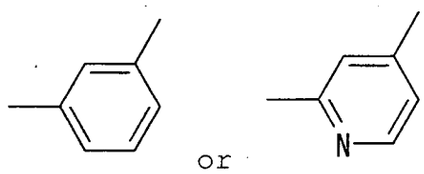
A_1, A_2, A_3 and A_4 are each independently CH or N;

ring B is a phenyl group which may be substituted by one or more halogen atoms;

provided that when the moiety represented by formula:



is



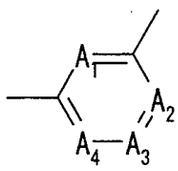
ring B is a phenyl group substituted by one or more halogen atoms, or a salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R is an

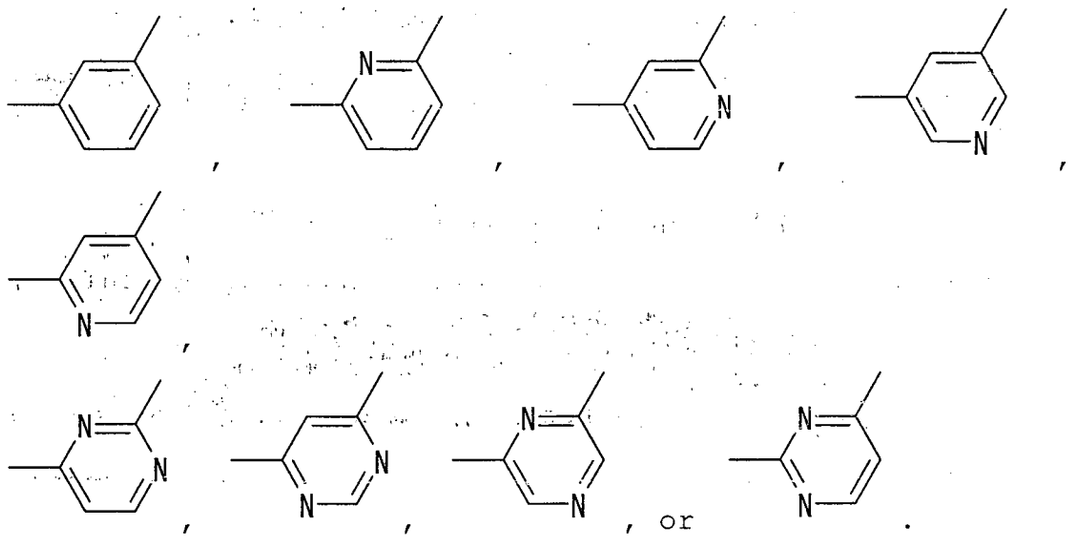
aromatic hydrocarbon or aromatic heterocyclic group which may be substituted by one or more substituents selected from halogen and a C_{1-6} alkyl group which may be halogenated.

3. The compound according to claim 1, wherein R is a phenyl or 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group each of which may be substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups.

4. The compound according to claim 1, wherein the moiety represented by the formula:



in formula (I) is

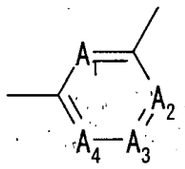


5. The compound according to claim 1, wherein ring B is a phenyl group substituted by one or more halogen atoms.

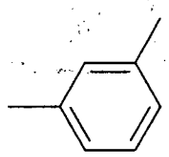
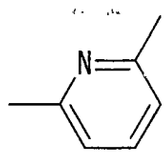
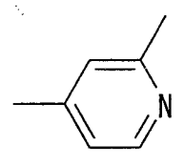
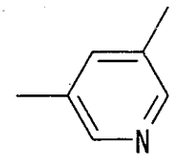
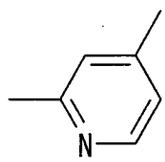
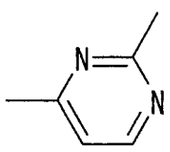
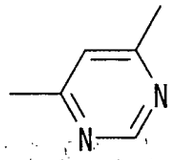
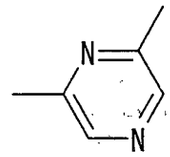
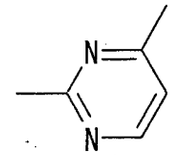
6. The compound according to claim 1, wherein R is a phenyl or 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group

each of which may be substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups,

the moiety represented by the formula:



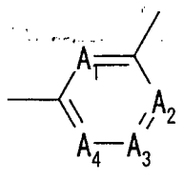
in formula (I) is

and ring B is a phenyl group substituted by one or more halogen atoms.

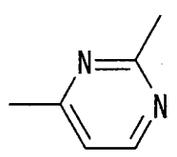
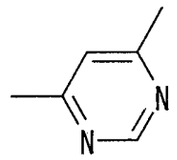
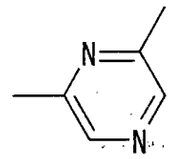
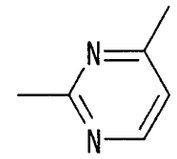
7. The compound according to claim 1, wherein R is an isoxazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, or phenyl group each of which may be substituted by one or more methyl groups,

the moiety represented by the formula:



in formula (I) is

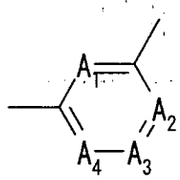
244


, 
, 
, or 

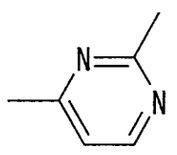
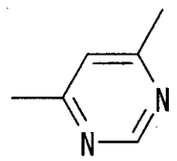
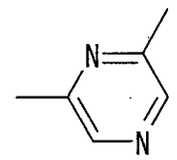
and ring B is a phenyl group substituted by one or more fluorine atoms.

8. The compound according to claim 1, wherein R is an isoxazolyl group which may be substituted by one or more methyl groups,

the moiety represented by the formula:

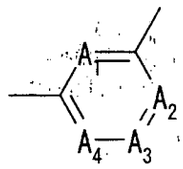


in formula (I) is

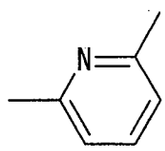
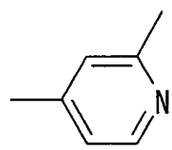
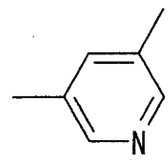
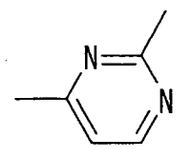
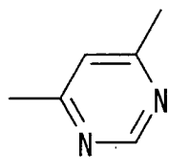
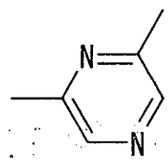
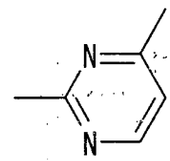

, 
, or 

and ring B is a phenyl group substituted by two fluorine atoms.

9. The compound according to claim 1, wherein the moiety represented by the formula:



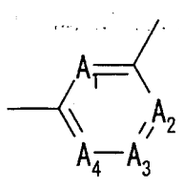
in formula (I) is


,

,

,

,

,

, or


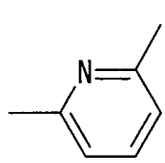
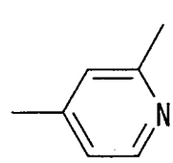
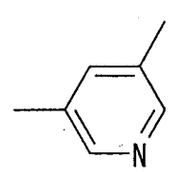
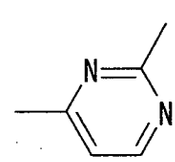
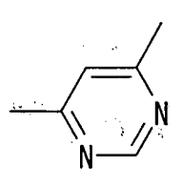
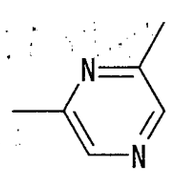
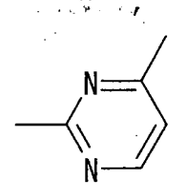
and ring B is a non-substituted phenyl group.

10. The compound according to claim 1, wherein R is a phenyl or 5- to 10-membered aromatic heterocyclic group each of which may be substituted by one or more C_{1-6} alkyl groups,

the moiey represented by the formula:



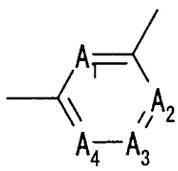
in formula (I) is


,

,

,

,

,

, or


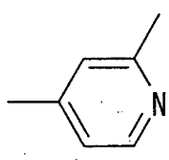
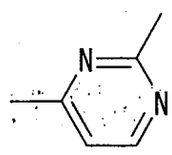
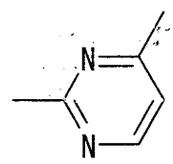
and ring B is a non-substituted phenyl group.

11. The compound according to claim 1, wherein R is an isoxazolyl, pyridazinyl, pyridinyl, or phenyl group each of which may be substituted by one or more methyl groups,

the moiety represented by the formula:



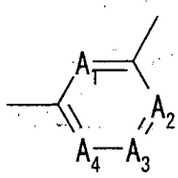
in formula (I) is

 ,  , or 

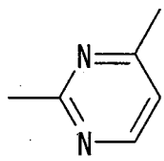
and ring B is a non-substituted phenyl group.

12. The compound according to claim 1, wherein R is a pyridazinyl or pyridinyl group,

the moiety represented by the formula:



in formula (I) is



and ring B is a non-substituted phenyl group.

13. 4-[2-(2,3-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide or a salt thereof.

14. 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrazin-2-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide or a salt

thereof.

15. 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof.

16. 4-[4-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-yl]-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof.

17. 4-[6-(2,4-difluorophenyl)pyrimidin-4-yl]-N-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)piperazine-1-carboxamide or a salt thereof.

18. 4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-N-pyridin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof.

19. 4-(4-phenylpyrimidin-2-yl)-N-pyridazin-3-ylpiperazine-1-carboxamide or a salt thereof.

20. A prodrug of the compound according to claim 1.

21. A medicine comprising the compound according to claim 1 or the prodrug according to claim 20.

22. The medicine according to claim 21, which is a FAAH inhibitor.

23. The medicine according to claim 21, which is a prophylatic or therapeutic agent for anxiety or depression, or an analgesic.

24. The medicine according to claim 21, which is a prophylactic or therapeutic agent for inflammatory pain or neuropathic pain.

25. A FAAH inhibitory method characterized by administering to a mammal the effective amount of compound

according to claim 1, or a prodrug thereof.

26. A method of prophylaxis or treatment for anxiety, or depression, or of pain relief characterized by administering to a mammal the effective amount of compound according to claim 1, or a prodrug thereof.

27. A method of prophylaxis or treatment for inflammatory pain or neuropathic pain characterized by administering to a mammal the effective amount of compound according to claim 1, or a prodrug thereof.

28. Use of the compound according to claim 1, or a prodrug thereof, for the manufacture of a FAAH inhibitor.

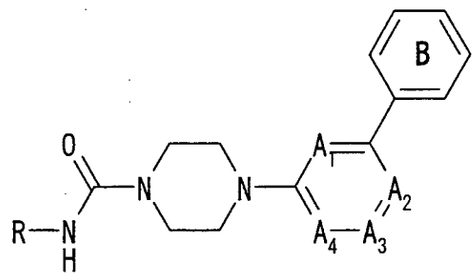
29. Use of the compound according to claim 1, or a prodrug thereof, for the manufacture of a prophylactic or therapeutic agent for anxiety or depression, or an analgesic.

30. Use of the compound according to claim 1, or a prodrug thereof, for the manufacture of a prophylactic or therapeutic agent for inflammatory pain or neuropathic pain.

ABSTRACT

An object of the present invention is to provide a novel fused-ring compound which has a FAAH inhibitory effect and is useful as an analgesic.

The present invention relates to a compound represented by formula (I):



wherein symbols are as defined in the specification, or salt thereof.

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
<120> Amide Compound
<130> 668505
<150> JP 2007-264381
<151> 2007-10-10
<160> 2
<210> 1
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> primer
<400> 1
aaaagaattc gccaccatgg tgcagtacga gctgtg 36

<210> 2
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> primer
<400> 2
ttttgtcgac tcaggatgac tgctttt 27

COMPUESTO DE AMIDA

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un novedoso compuesto de amida que tiene un efecto inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH).

Técnica Antecedente

El dolor es una enfermedad que es seria para los pacientes, disminuye la calidad de vida (QOL), y también conduce a dificultades en la vida social. El dolor se clasifica en dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor nociceptivo, y dolor psicogénico, etc. de acuerdo con la causa. El dolor inflamatorio es el dolor asociado con una inflamación que es causada por un estímulo mecánico nociceptivo, un estímulo de calor, o un estímulo químico que se presente *in vitro*. Se sabe que no solamente el sitio de la inflamación sino también las citoquinas inflamatorias y la ciclo-oxigenasa en la médula espinal tienen una función importante con respecto a la expresión del dolor inflamatorio. El dolor neuropático es un dolor patológico generado por la disfunción de un sistema nervioso periférico o central mismo. El dolor nociceptivo es el dolor generado cuando se dañan los tejidos normales o se aplica un estímulo nociceptivo como un causante, y se clasifica en dolor somático y dolor visceral.

Un inhibidor de ciclo-oxigenasa (COX), tal como indometacina, un inhibidor de ciclo-oxigenasa II (COX-II), tal como celecoxib, un analgésico central, tal como tramadol, y un analgésico anti-pirético,

tal como acetaminofeno, se utilizan como un agente terapéutico para el dolor inflamatorio. Sin embargo, cuando se utiliza el inhibidor de ciclo-oxigenasa durante un largo período de tiempo, se presenta el problema de que se provocan efectos secundarios, tales como alteración gastrointestinal. También se reporta que el inhibidor de ciclo-oxigenasa II provoca úlcera gástrica, y recientemente, efectos secundarios del sistema cardiocirculatorio, tales como infarto de miocardio e infarto cerebral, que también son un problema.

Un analgésico opioide, tal como morfina, y un anti-convulsionante, tal como gabapentina o pregabalina, se utilizan como un agente terapéutico para el dolor neuropático, pero se sabe que se puede requerir un aumento en la cantidad de los mismos mediante el uso a largo plazo, y que provocan efectos secundarios, tales como sedación, y todavía no está disponible un agente que se pueda utilizar sin provocar efectos secundarios y con seguridad.

Mientras tanto, los receptores cannabinoides se han identificado desde la década de 1990 como receptores para el Δ9-tetrahidro-cannabinol (Δ9-THC), el cual es un material activo obtenido a partir de la planta de marihuana. En el presente, se conocen el receptor CB1 (véase *Nature*, Volumen 346, página 561 (1990)), su variante de empalme CB1a (véase J. *Biol. Chem.*, Volumen 270, página 3726 (1995)), y el receptor CB2 (véase *Eur. J. Biochem.*, Volumen 232, página 54 (1995)). Casi alrededor del mismo tiempo, se encontró la N-araquidonoil-etanolamina (anandamida) en el cerebro de un cerdo como un ligando endógeno para el receptor

133

CB1 (véase *Science*, Volumen 258, página 1946 (1992)). La anandamida pertenece a la familia de etanolamina N-acilada, así como la N-palmitoil-etanolamina o la N-oleoil-etanolamina. Se encuentra que las amidas de ácidos grasos, incluyendo estas etanolaminas N-aciladas, tienen efecto sobre las funciones fisiológicas, tales como como el dolor (véase *Nature*, Volumen 394, página 277 (1998); y *Pain*, Volumen 76, página 189 (1998)), la regulación dietética (véase *Nature*, Volumen 414, página 209 (2001)), y la promoción del sueño (véase *Science*, Volumen 268, página 1506 (1995)). La ruta para la biosíntesis o la descomposición de las amidas de ácidos grasos se ha investigado desde la década de 1980. Primeramente, una transacilasa dependiente del calcio produce anandamida, la cual es la N-acil-fosfatidil-etanolamina (véase *J. Neurochem.*, Volumen 41, página 1303 (1983)), y entonces se libera una amida de ácido graso a partir de la misma mediante la acción de la fosfolipasa D (véase *J. Neurochem.*, Volumen 42, página 1613 (1984)). Anteriormente se sugirió la existencia de un actividad enzimática que hidroliza una amida de ácido graso hasta el ácido graso correspondiente, eliminando de esta manera su actividad fisiológica, pero se confirmó solamente en la última mitad de la década de 1990. Se aisló un material activo que hidroliza la oleamida a partir de una rata, y se clonó su ADNc (véase *Nature*, Volumen 384, página 83 (1996)). La enzima producida mediante la recombinación genética del ADNc fue capaz de hidrolizar diferentes amidas de ácidos grasos, incluyendo la oleamida y la anandamida, y

se denominó como la hidrolasa de amida de ácido graso (posteriormente en la presente, algunas veces abreviada como "FAAH" en la presente memoria descriptiva). Todavía no existe suficiente claridad acerca de la enzima responsable de la biosíntesis de las amidas de ácidos grasos. Sin embargo, el hecho de que las amidas de ácidos grasos se produzcan a partir de las células neuronales de una manera dependiente del calcio, es decir, de una manera dependiente de la actividad neuronal (véase *Nature*, Volumen 372, página 686 (1994)), es altamente significativo para el desarrollo de un agente terapéutico. Adicionalmente, se ha producido un ratón con eliminación genética de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH), y se ha descubierto un agente inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH), de tal manera que se está revelando el significado fisiológico de la inhibición de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH). En el ratón con eliminación genética de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH), el contenido de amidas de ácidos grasos, incluyendo anandamida, en el cerebro, aumentó por 10 a 15 veces, pero la movilidad, el peso corporal, y la temperatura corporal del ratón fueron normales. Sin embargo, se observó una disminución en la posibilidad de respuesta al dolor, y esto se correlacionó con el contenido de amidas de ácidos grasos en el cerebro (véase *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, Volumen 98, página 9371 (2001)). Para los inhibidores de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH), se conocen los derivados de trifluoro-metil-cetona (véase *J. Am. Chem.*

JSS

Soc., 118, 5938 (1996)), los derivados de anillos alfa-ceto-heterocíclicos (véase *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, Volumen 97, página 5044 (2000)), los derivados de fluoruro de sulfonilo (véase *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Volumen 231, página 217 (1997)), los derivados de fluorofosfonato (véase *Biochem. Pharmacol.*, Volumen 53, página 255 (1997)), y los derivados de carbamato de arilo (véase *Nat. Med.*, Volumen 9, página 76 (2003)).

En adición a esto, se ha reportado que la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) o la anandamida, está involucrada en diferentes enfermedades. Hemos encontrado que un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) tiene un efecto cerebro-neuroprotector, y es útil como un agente terapéutico para los trastornos cerebrovasculares. También, se ha reportado que se encuentran grandes cantidades de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) en el cerebro de los pacientes de la enfermedad de Alzheimer (véase *The Journal of Neuroscience*, Volumen 23, página 1136 (2003)). También se ha descubierto, mediante una prueba que utiliza ratas, que un aumento en la cantidad de anandamida da como resultado una actividad anti-Parkinsoniana (véase *Neuropsychopharmacology*, Volumen 29, página 1134 (2004)). También se ha reportado que las mujeres que tienen aborto, muestran niveles reducidos de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) (véase *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 5168 (2004)). Se reporta que la anandamida inhibe la propagación del cáncer rectal (véase *Gastroenterology*, Volumen 125, página 677 (2003)). Se

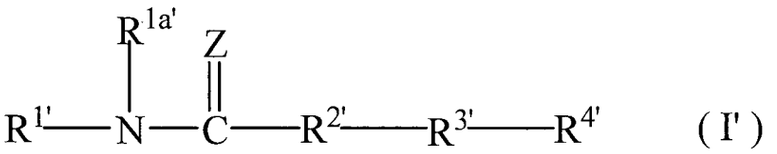
reporta que un ratón con eliminación genética de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) no es susceptible a la colonitis o colitis (véase *J. Clin. Invest.*, Volumen 113, página 1202 (2004)). Se reporta que un fármaco inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) exhibe un efecto ansiolítico (véase *Nature Medicine*, Volumen 9, página 76 (2003)). Se reporta que la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) es una enzima hidrolítica para la oleil-etanolamida, que es un factor de saciedad presente en el intestino delgado (véase *Nature*, Volumen 414, página 209 (2001)). La hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) es una enzima hidrolítica para la estearoil-etanolamida, y se reporta que la administración de estearoil-etanolamida a un ratón, suprime el comer (véase *FASEB Journal*, Volumen 18, página 1580 (2004)). Debido a que la anandamida es un agonista del receptor de vanilloides, el cual es un nociceptor, se espera que el agente inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) tenga la misma actividad que aquélla del agonista del receptor de vanilloides (por ejemplo, una actividad profiláctica y/o terapéutica para la micción frecuente, la incontinencia urinaria, la cistitis intersticial) (véase la Patente Japonesa Número JP 2002-202204 A).

Debido a que la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) es una enzima que hidroliza una sustancia endógena del sueño, la oleamida, un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) suprime la descomposición de la oleamida con el objeto de inducir el sueño (Patente de los Estados Unidos de Norteamérica

287

Número US 2003/0092734 A).

La Publicación Internacional Número WO 2007/020888 describe, como un compuesto de amida que tiene una actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH), un compuesto representado por la siguiente fórmula:



(I')

en donde Z es oxígeno o azufre; $R^{1'}$ es un arilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; $R^{1a'}$ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un alcoxilo opcionalmente sustituido, un ariloxilo opcionalmente sustituido, un amino opcionalmente sustituido, o un amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; $R^{2'}$ es un piperidin-1,4-di-ilo opcionalmente sustituido o un piperazin-1,4-di-ilo opcionalmente sustituido; $R^{3'}$ es un grupo divalente formado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno a partir de un anillo de benceno, el cual puede estar adicionalmente sustituido, o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de oxígeno, de azufre y de nitrógeno en adición a los átomos de carbono, el cual puede estar adicionalmente sustituido; y $R^{4'}$ es un grupo formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno

a partir de un anillo de benceno opcionalmente sustituido o un heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de oxígeno, de azufre y de nitrógeno en adición a los átomos de carbono, o una sal del mismo.

Descripción de la Invención

Problema que será resuelto por la invención

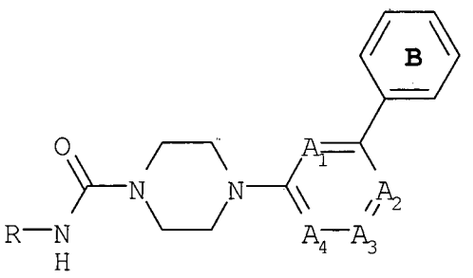
Actualmente se utilizan los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) y los analgésicos narcóticos como agentes terapéuticos para el dolor inflamatorio y el dolor neuropático, y hay una gran necesidad de desarrollar un agente terapéutico más seguro para el dolor sin provocar efectos secundarios, comparándose con estos fármacos. Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente profiláctico o terapéutico seguro y excelente para el dolor.

Los presentes inventores han estudiado intensamente con el fin de alcanzar el objeto anteriormente descrito, y han encontrado que los compuestos representados por la siguiente fórmula (I), o las sales de los mismos (posteriormente en la presente referidos algunas veces como el compuesto (I)) tienen una actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) y ejercen un excelente efecto analgésico en diferentes modelos de dolor y, por consiguiente, realizaron la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona:

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I):

259

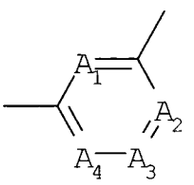


en donde R es un hidrocarburo aromático, o un grupo heterocíclico aromático, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (excluyendo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxilo, carboxilo y tetrazolilo);

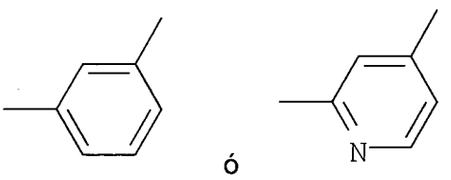
A_1, A_2, A_3 y A_4 son cada uno independientemente CH o N;

el anillo B es un grupo fenilo, el cual puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno;

en el entendido de que, cuando la fracción representada por la fórmula:



es:



el anillo B es un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno, o una sal del mismo;

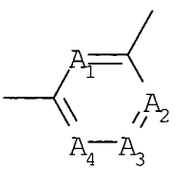
(2) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un

260

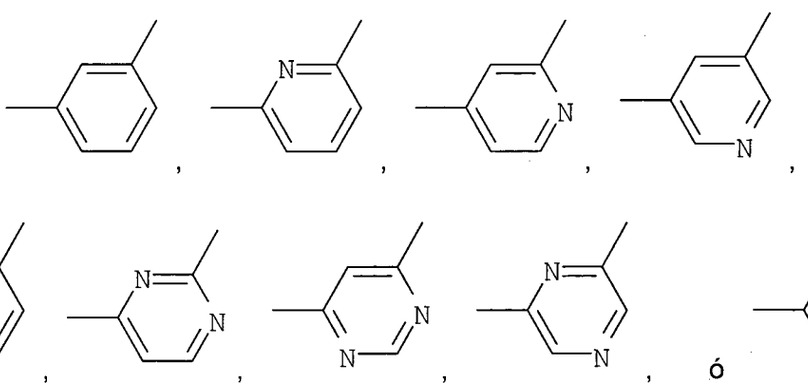
hidrocarburo aromático, o un grupo heterocíclico aromático, el cual puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno y un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar halogenado;

(3) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

(4) El compuesto de acuerdo con (1), en donde la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:



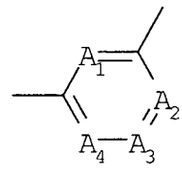
(5) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el anillo B es

261

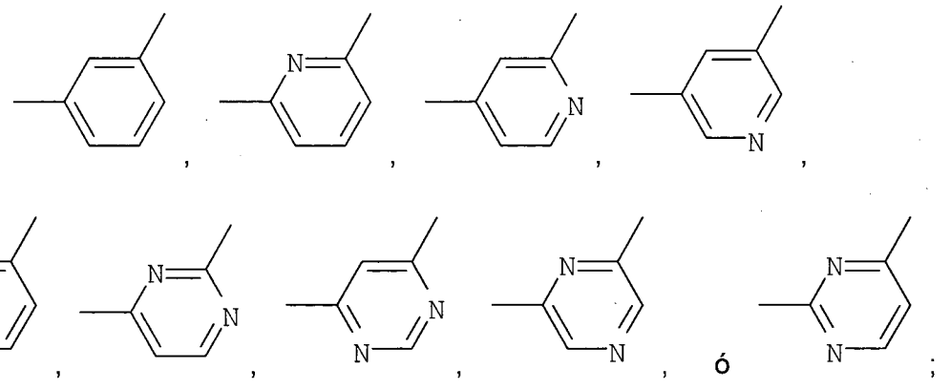
un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno;

(6) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:



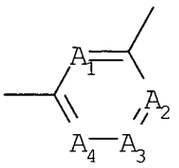
y el anillo B es un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno;

(7) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un grupo isoxazolilo, piridazinilo, piridinilo, o fenilo, cada uno de los

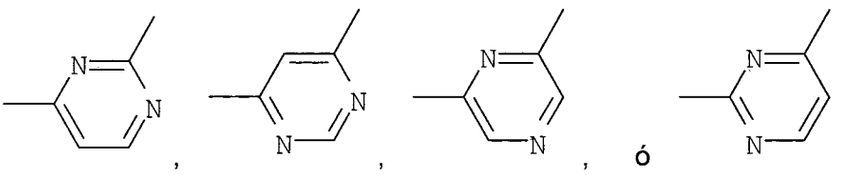
262

cuales puede estar sustituido por uno o más grupos metilo,

la fracción representada por la fórmula:



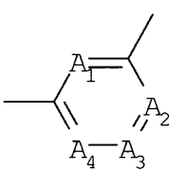
en la fórmula (I) es:



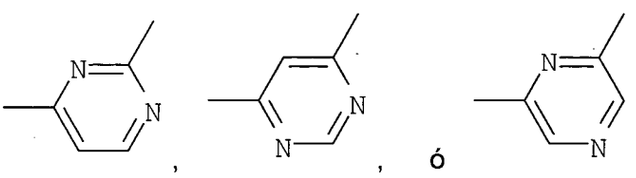
y el anillo B es un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos de flúor;

(8) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un grupo isoxazolilo, el cual puede estar sustituido por uno o más grupos metilo,

la fracción representada por la fórmula:

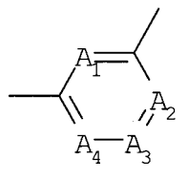


en la fórmula (I) es:

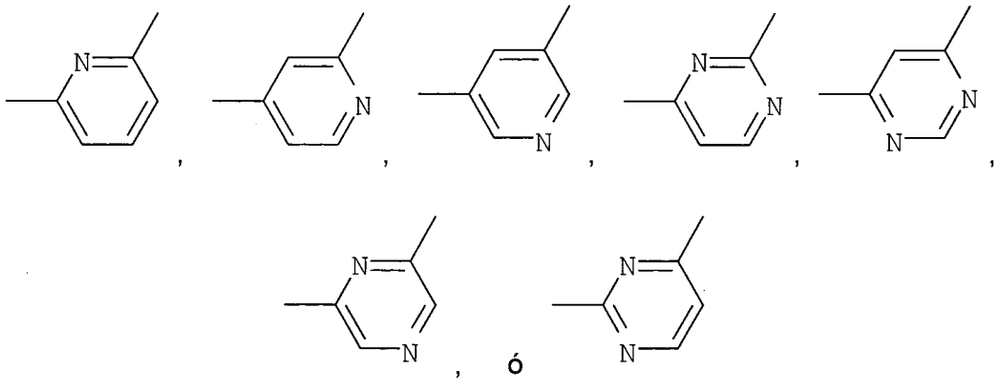


y el anillo B es un grupo fenilo sustituido por dos átomos de flúor;

(9) El compuesto de acuerdo con (1), en donde la fracción representada por la fórmula:



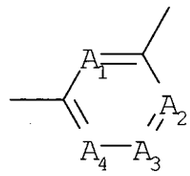
en la fórmula (I) es:



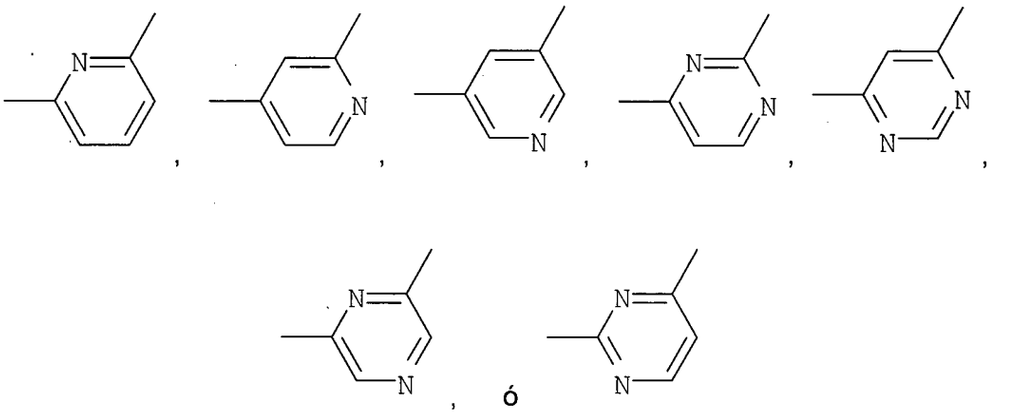
y el anillo B es un grupo fenilo insustituido;

(10) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

la fracción representada por la fórmula:



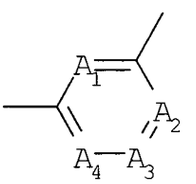
en la fórmula (I) es:



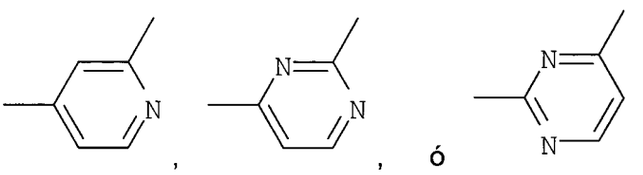
y el anillo B es un grupo fenilo insustituido;

(11) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un grupo isoxazolilo, piridazinilo, piridinilo, o fenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos metilo,

la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:

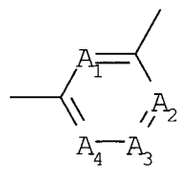


y el anillo B es un grupo fenilo insustituido;

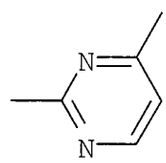
185

(12) El compuesto de acuerdo con (1), en donde R es un grupo piridazinilo o piridinilo,

la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:



y el anillo B es un grupo fenilo insustituido;

(13) 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma;

(14) 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma;

(15) 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma;

(16) 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma;

(17) 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma;

(18) 4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma;

(19) 4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-

carboxamida, o una sal de la misma;

(20) Un pro-fármaco del compuesto de acuerdo con (1);

(21) Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con (1) o el pro-fármaco de acuerdo con (20);

(22) El medicamento de acuerdo con (21), el cual es un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH);

(23) El medicamento de acuerdo con (21), el cual es un agente profiláctico o terapéutico para la ansiedad o la depresión, o un analgésico;

(24) El medicamento de acuerdo con (21), el cual es un agente profiláctico o terapéutico para el dolor inflamatorio o el dolor neuropático;

(25) Un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) y un método caracterizado por administrar a un mamífero, una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con (1), o un pro-fármaco del mismo;

(26) Un método de profilaxis o tratamiento para la ansiedad o la depresión, o para el alivio de dolor, caracterizado por administrar a un mamífero, una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con (1), o un pro-fármaco del mismo;

(27) Un método de profilaxis o tratamiento para el dolor inflamatorio o el dolor neuropático, caracterizado por administrar a un mamífero, una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con (1), o un pro-fármaco del mismo.

(28) El uso del compuesto de acuerdo con (1), o un pro-

fármaco del mismo, para la elaboración de un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH);

(29) El uso del compuesto de acuerdo con (1), o un profármaco del mismo, para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico para la ansiedad o la depresión, o un analgésico;

(30) El uso del compuesto de acuerdo con (1), o un profármaco del mismo, para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico para el dolor inflamatorio o el dolor neuropático.

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un novedoso compuesto de anillos fusionados, el cual tiene un efecto inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) y es útil como un analgésico.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Como se utiliza en la presente, "que tiene una actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH)" se refiere a "que tiene una actividad que disminuye, directa o indirectamente, una actividad de hidrolasa de amida de ácido graso".

Como se utilizan en la presente, los ejemplos de "(átomo de) halógeno" incluyen (átomo de) flúor, (átomo de) cloro, (átomo de) bromo, (átomo de) yodo.

Como se utilizan en la presente, los ejemplos de "grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, y similares.

Las definiciones de cada símbolo en la fórmula (I) se

268

describirán con detalle en lo siguiente.

En la fórmula (I) anteriormente descrita, R representa un hidrocarburo aromático, o un grupo heterocíclico aromático, el cual puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (excluyendo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxilo, carboxilo y tetrazolilo).

Los ejemplos de "grupo hidrocarburo aromático" representados por R incluyen los grupos arilo de 6 a 14 átomos de carbono, tales como fenilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, ciclo-octatetraenilo, y similares. Entre éstos, se prefiere fenilo.

Este "grupo hidrocarburo aromático" puede tener de 1 a 5, de preferencia de 1 a 3 sustituyentes sobre las posiciones sustituibles. También se prefiere un grupo hidrocarburo aromático insustituido.

Los ejemplos de este sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, hidroxilado u oxolado (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, etc.; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente halogenado, tal como fluoro-metilo, cloro-metilo, difluoro-metilo, dicloro-metilo, trifluoro-metilo, tricloro-metilo, etc.; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente hidroxilado, tal como hidroxi-metilo, hidroxi-etilo, etc.; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente oxolado, tal como 2-oxo-propilo, 2-oxo-butilo, etc.); un grupo cicloalquilo (por ejemplo,

un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.); un grupo alquinilo inferior (por ejemplo, un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, tal como etinilo, 1-propinilo, propargilo, etc.); un grupo alquenilo inferior (por ejemplo, un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, tal como vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, etc.); un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo de 7 a 11 átomos de carbono, tal como bencilo, α-metil-bencilo, fenetilo, etc.), un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, etc., de preferencia un grupo fenilo); un grupo ariloxilo (por ejemplo, un grupo ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono (excluyendo fenoxilo)); un grupo alcanoílo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.); un grupo aril-carbonilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-carbonilo, tal como benzoílo, naftoílo, etc.); un grupo alcanoiloxilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carboniloxilo, tal como formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, etc.); un grupo aril-carboniloxilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-carboniloxilo, tal como benzoiloxilo, naftoiloxilo, etc.); un grupo alcoxilo inferior-carbonilo (por ejemplo, un grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, tal como metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, isopropoxi-carbonilo, butoxi-carbonilo, isobutoxi-carbonilo, terbutoxi-carbonilo, etc.); un grupo aralquiloxi-

270

carbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxilo de 7 a 11 átomos de carbono-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo, etc.); un grupo carbamoílo; un grupo mono-, di- o tri-halo-alquilo inferior (por ejemplo, un grupo mono-, di- o tri-halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como cloro-metilo, dicloro-metilo, trifluoro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, etc.); un grupo oxo; un grupo amidino; un grupo imino, un grupo amino; un grupo mono-alquilo inferior-amino (por ejemplo, un grupo mono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tal como metil-amino, etil-amino, propil-amino, isopropil-amino, butil-amino, etc.); un grupo di-alquilo inferior-amino (por ejemplo, un grupo di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tal como dimetil-amino, dietil-amino, dipropil-amino, di-isopropil-amino, dibutil-amino, metil-etil-amino, etc.); un grupo alquilo inferior-alquilo inferior-carbonil-amino (por ejemplo, un grupo N-metil-acetilo, etc.); un grupo alquilo inferior-carbonil-amino opcionalmente halogenado (por ejemplo, un grupo acetil-amino, un grupo trifluoro-acetil-amino, etc.); un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros, el cual puede contener, en adición a los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros, tal como aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, dihidro-piridilo, piridilo, N-metil-piperazinilo, N-etil-piperazinilo, etc.); un grupo alquilen-dioxilo (por ejemplo, un grupo alquilen-dioxilo de 1 a 3 átomos de carbono,

271

tal como metilen-dioxilo, etilen-dioxilo, etc.); un grupo hidroxilo; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo mercapto; un grupo sulfo; un grupo sulfino; un grupo fosfono; un grupo sulfamoílo; un grupo mono-alquil-sulfamoílo (por ejemplo, un grupo mono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfamoílo, tal como N-metil-sulfamoílo, N-etil-sulfamoílo, N-propil-sulfamoílo, N-isopropil-sulfamoílo, N-butil-sulfamoílo, etc.); un grupo dialquil-sulfamoílo (por ejemplo, un grupo dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfamoílo, tal como N,N-dimetil-sulfamoílo, N,N-dietil-sulfamoílo, N,N-dipropil-sulfamoílo, N,N-dibutil-sulfamoílo, etc.); un grupo tioalquilo (por ejemplo, un grupo tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tioisopropilo, tiobutilo, tiobutilo secundario, tiobutilo terciario, etc.); un grupo tioarilo (por ejemplo, un grupo tioarilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como tiofenilo, tionaftilo, etc.); un grupo alquilo inferior-sulfinilo (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfinilo, tal como metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, propil-sulfinilo, butil-sulfinilo, etc.); un grupo aril-sulfinilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-sulfinilo, tal como fenil-sulfinilo, naftil-sulfinilo, etc.); un grupo alquilo inferior-sulfonilo (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, propil-sulfonilo, butil-sulfonilo, etc.); y un grupo aril-sulfonilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-sulfonilo, tal como fenil-sulfonilo, naftil-sulfonilo, etc.).

Entre éstos, se prefieren un halógeno y un grupo alquilo de 1 a

272

6 átomos de carbono opcionalmente halogenado, se prefiere más un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefiere particularmente metilo.

El "grupo hidrocarburo aromático que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (excluyendo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxilo, carboxilo y tetrazolilo)" representado por R, también es de preferencia un grupo hidrocarburo aromático insustituido.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico aromático" representado por R, incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, de preferencia de 5 a 10 miembros, y de una manera muy preferible de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 clases de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno en adición a los átomos de carbono. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, etc.), furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo, etc.), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etc.), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, etc.), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, etc.), pirazinilo, pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, etc.), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, etc.), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, etc.), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, etc.), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, etc.), e isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, etc.), e isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo). Entre éstos, se prefiere un

grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, isoxazolilo, etc.).

Este "grupo heterocíclico aromático" puede tener de 1 a 5, de preferencia de 1 a 3 sustituyentes sobre las posiciones sustituibles. También se prefiere un grupo heterocíclico aromático insustituido también.

Los ejemplos de este sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.); un grupo alquilo inferior opcionalmente halogenado, hidroxilado u oxolado (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, etc.; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente halogenado, tal como fluoro-metilo, cloro-metilo, difluoro-metilo, dicloro-metilo, trifluoro-metilo, tricloro-metilo, etc.; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente hidroxilado, tal como hidroxi-metilo, hidroxi-etilo, etc.; un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente oxolado, tal como un grupo 2-oxo-propilo, 2-oxo-butilo, etc.); un grupo cicloalquilo (por ejemplo, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.); un grupo alquinilo inferior (por ejemplo, un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, tal como etinilo, 1-propinilo, propargilo, etc.); un grupo alquenilo inferior (por ejemplo, un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, tal como vinilo, alilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, etc.); un grupo aralquilo (por ejemplo, un grupo aralquilo de 7 a 11

átomos de carbono, tal como bencilo, α-metil-bencilo, fenetilo, etc.); un grupo arilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, etc., de preferencia un grupo fenilo); un grupo ariloxilo (por ejemplo, un grupo ariloxilo de 6 a 10 átomos de carbono (excluyendo fenoxilo)), un grupo alcanoílo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, etc.), un grupo aril-carbonilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-carbonilo, tal como benzoílo, naftoílo, etc.), un grupo alcanoiloxilo inferior (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carboniloxilo, tal como formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, isobutiriloxilo, etc.); un grupo aril-carboniloxilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-carboniloxilo, tal como benzoiloxilo, naftoiloxilo, etc.); un grupo alcoxilo inferior-carbonilo (por ejemplo, un grupo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, tal como metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, propoxi-carbonilo, isopropoxi-carbonilo, butoxi-carbonilo, isobutoxi-carbonilo, terbutoxi-carbonilo, etc.); un grupo aralquiloxi-carbonilo (por ejemplo, un grupo aralquiloxilo de 7 a 11 átomos de carbono-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo, etc.); un grupo carbamoílo; un grupo mono-, di- o tri-halo-alquilo inferior (por ejemplo, un grupo mono-, di- o tri-halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como cloro-metilo, dicloro-metilo, trifluoro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, etc.); un grupo oxo; un grupo amidino; un grupo imino; un grupo amino; un grupo mono-alquilo inferior-amino (por ejemplo,

un grupo mono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tal como metil-amino, etil-amino, propil-amino, isopropil-amino, butil-amino, etc.); un grupo di-alquilo inferior-amino (por ejemplo, un grupo di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, tal como dimetil-amino, dietil-amino, dipropil-amino, di-isopropil-amino, dibutil-amino, metil-etil-amino, etc.); un grupo alquilo inferior-alquilo inferior-carbonil-amino (por ejemplo, un grupo N-metil-acetilo, etc.), un grupo alquilo inferior-carbonil-amino opcionalmente halogenado (por ejemplo, acetil-amino, trifluoro-acetil-amino, etc.); un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros, el cual puede contener, en adición a los átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 3 a 6 miembros, tal como aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, imidazolidinilo, piperidilo, morfolinilo, dihidro-piridilo, piridilo, N-metil-piperazinilo, N-etil-piperazinilo, etc.); un grupo alquilen-dioxilo (por ejemplo, un grupo alquilen-dioxilo de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilen-dioxilo, etilen-dioxilo, etc.); un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo mercapto, un grupo sulfo, un grupo sulfino, un grupo fosfono, un grupo sulfamoílo, un grupo mono-alquil-sulfamoílo (por ejemplo, un grupo mono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfamoílo, tal como N-metil-sulfamoílo, N-etil-sulfamoílo, N-propil-sulfamoílo, N-isopropil-sulfamoílo, N-butil-sulfamoílo, etc.); un grupo dialquil-sulfamoílo (por ejemplo, un grupo dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfamoílo,

276

tal como N,N-dimetil-sulfamoílo, N,N-dietil-sulfamoílo, N,N-dipropil-sulfamoílo, N,N-dibutil-sulfamoílo, etc.); un grupo tioalquilo (por ejemplo, un grupo tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como tiometilo, tioetilo, tiopropilo, tioisopropilo, tiobutilo, tiobutilo secundario, tiobutilo terciario, etc.); un grupo tioarilo (por ejemplo, un grupo tioarilo de 6 a 10 átomos de carbono, tal como tiofenilo, tionaftilo, etc.); un grupo alquilo inferior-sulfinilo (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfinilo, tal como metil-sulfinilo, etil-sulfinilo, propil-sulfinilo, butil-sulfinilo, etc.); un grupo aril-sulfinilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-sulfinilo, tal como fenil-sulfinilo, naftil-sulfinilo, etc.); un grupo alquilo inferior-sulfonilo (por ejemplo, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo, etil-sulfonilo, propil-sulfonilo, butil-sulfonilo, etc.); y un grupo aril-sulfonilo (por ejemplo, un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono-sulfonilo, tal como fenil-sulfonilo, naftil-sulfonilo, etc.).

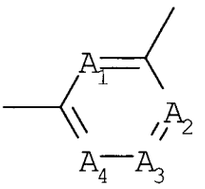
Entre éstos, se prefieren un halógeno, y un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente halogenado, se prefiere más un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefiere particularmente metilo.

En la fórmula (I) anteriormente descrita, A_1, A_2, A_3 y A_4 cada uno independientemente representan CH o N.

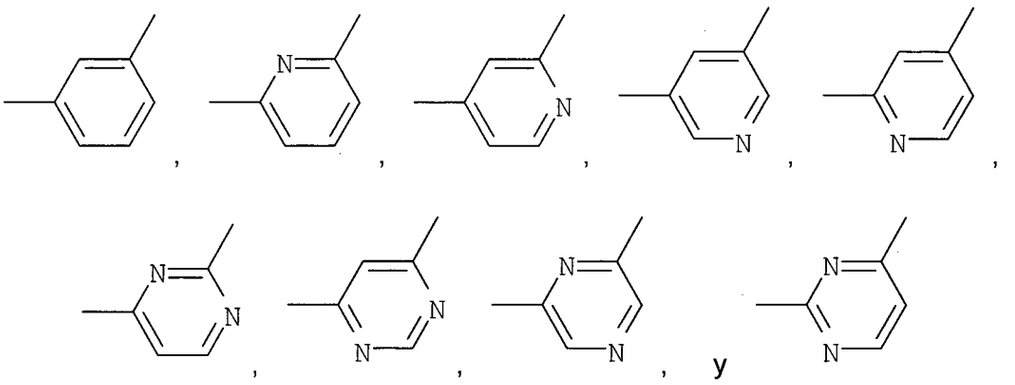
Entre A_1, A_2, A_3 y A_4, de 0 a 2 sustituyentes de preferencia representan N.

Es decir, la fracción representada por la fórmula:

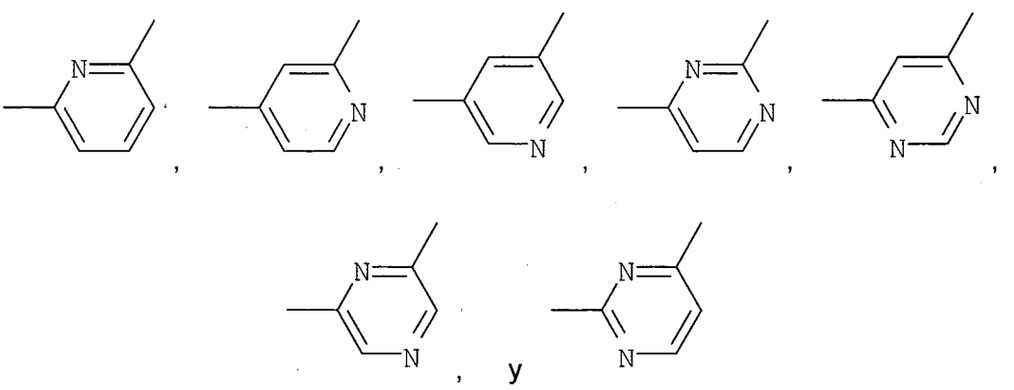
277



es de preferencia:



Más preferiblemente, la fracción es:

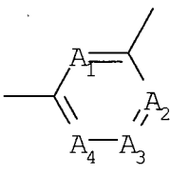


En la fórmula (I) anteriormente descrita, B representa un grupo fenilo, el cual puede estar sustituido con uno o más átomos de

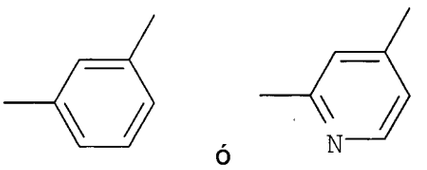
278

halógeno.

Sin embargo, cuando la fracción representada por la fórmula:



es:



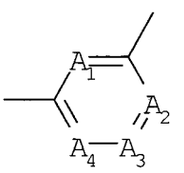
el anillo B es un grupo fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

B es de preferencia un grupo fenilo sustituido con uno o más (de preferencia, de 1 a 2) átomos de halógeno (de preferencia, flúor).

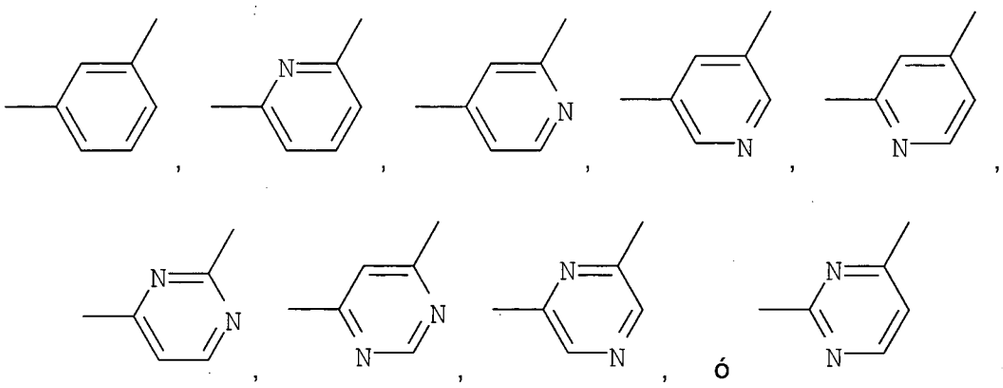
Los ejemplos preferidos del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos.

{Compuesto (I)-A}

Éste es el compuesto en donde la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:



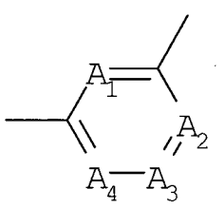
y el anillo B es un grupo fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Entre el compuesto (I)-A, se prefiere un compuesto (I)-A' mostrado en seguida.

{Compuesto (I)-A'}

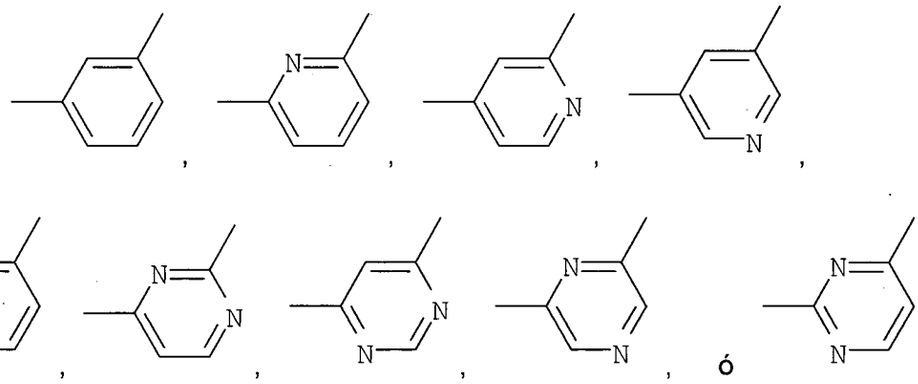
Éste es el compuesto en donde R es un grupo fenilo (por ejemplo, fenilo, etc.) o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (de preferencia de 5 a 6 miembros) (por ejemplo, 3-piridilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 3-piridazinilo, 3-metil-5-isoxazolilo, 2-pirazinilo, 1-metil-5-pirazolilo, etc.), cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

la fracción representada por la fórmula:



280

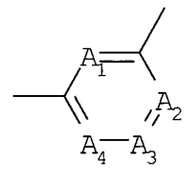
en la fórmula (I) es:



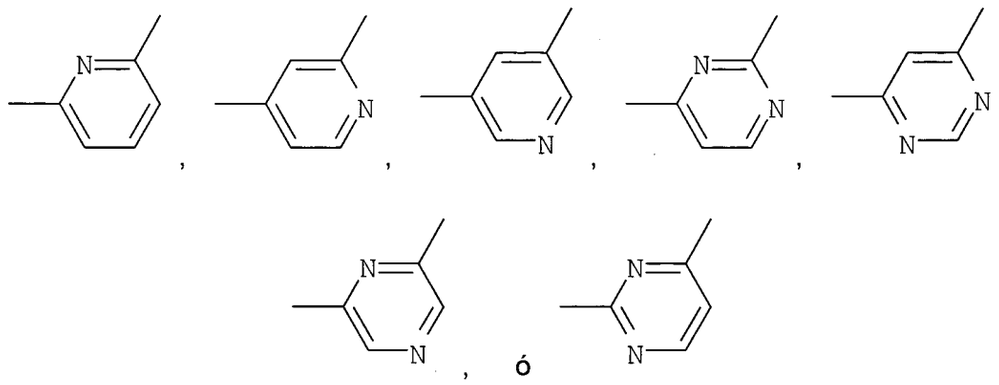
y el anillo B es un grupo fenilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

{Compuesto (I)-B}

Éste es el compuesto en donde la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:



y el anillo B es un grupo fenilo insustituido.

Entre el compuesto (I)-B, se prefiere el compuesto (I)-B'

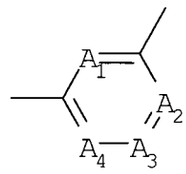
281

mostrado en seguida.

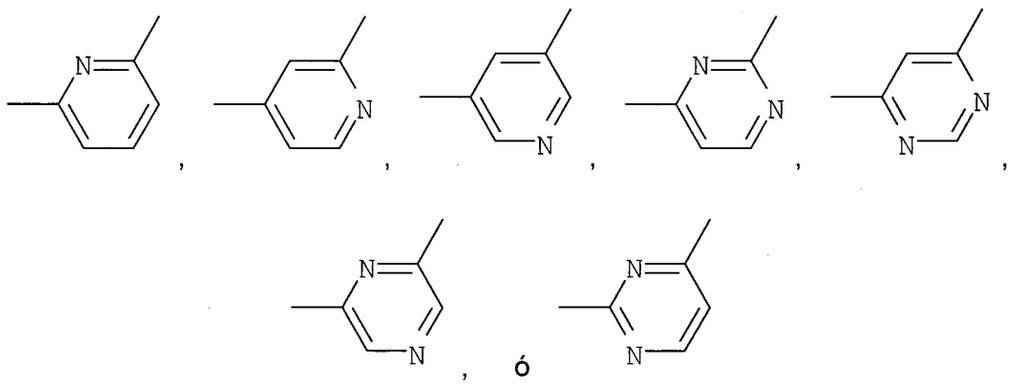
{Compuesto (I)-B'}

Éste es el compuesto en donde R es un grupo fenilo (por ejemplo, fenilo, etc.) o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros (de preferencia de 5 a 6 miembros) (por ejemplo, 3-piridilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo, 3-piridazinilo, 3-metil-5-isoxazolilo, 2-pirazinilo, 1-metil-5-pirazolilo, etc.), cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:



y el anillo B es un grupo fenilo insustituido.

Las sales del compuesto representado por la fórmula (I) son de preferencia sales farmacológicamente aceptables, y los ejemplos de las mismas incluyen las sales con una base inorgánica, las sales con

282

una base orgánica, las sales con un ácido inorgánico, las sales con un ácido orgánico, las sales con un aminoácido básico o acido, y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con la base inorgánica incluyen las sales de metales alcalinos, tales como las sales de sodio y las sales de potasio; las sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio y las sales de magnesio; las sales de aluminio; las sales de amonio, y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con la base orgánica incluyen las sales con trimetil-amina, trietil-amina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina (tris-(hidroxi-metil)-metil-amina), terbutil-amina, ciclohexil-amina, bencil-amina, diciclohexil-amina, N,N-dibencil-etilen-diamina, y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con el ácido inorgánico incluyen las sales con ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con el ácido orgánico incluyen las sales con ácido fórmico, acético, trifluoro-acético, ftálico, fumárico, oxálico, tartárico, maleico, cítrico, succínico, málico, metan-sulfónico, bencen-sulfónico, p-toluen-sulfónico, y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con el aminoácido básico incluyen las sales con arginina, lisina, ornitina, y similares.

Los ejemplos preferidos de las sales con el aminoácido ácido incluyen las sales con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

283

Los pro-fármacos del compuesto (I) se refieren a los compuestos que se convierten en el compuesto (I) a través de la reacción mediante una enzima o ácido gástrico bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, es decir, los compuestos que se convierten en el compuesto (I) a través de oxidación enzimática, hidrólisis de reducción, o similares, y los compuestos que se convierten en el compuesto (I) a través de hidrólisis y similares mediante ácido gástrico, y similares. Los ejemplos del pro-fármaco del compuesto (I) incluyen los compuestos en donde un grupo amino del compuesto (I) se acilata, se alquilata, o se fosfata (por ejemplo, los compuestos en donde un grupo amino del compuesto (I) se eicosanoilata, se alanilata, se pentil-amino-carbonilata, se (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolin-4-il)-metoxi-carbonilata, se tetrahidro-furanoilata, se tetrahidro-piranilata, se pirrolidil-metilata, se pivaloiloxi-metilata, o se terbutilata); los compuestos en donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) se acilata, se alquilata, se fosfata, o se borata (por ejemplo, los compuestos en donde un grupo hidroxilo del compuesto (I) se acetilata, se palmitoilata, se propanoilata, se pivaloilata, se succinilata, se fumarilata, se alanilata, se dimetil-amino-metil-carbonilata, o se tetrahidro-piranilata); los compuestos en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) se esterifica o se amidata (por ejemplo, los compuestos en donde un grupo carboxilo del compuesto (I) se etil-esterifica, se fenil-esterifica, se carboxi-metil-esterifica, se dimetil-amino-metil-esterifica, se pivaloiloxi-metil-esterifica, se etoxi-carboniloxi-etil-esterifica, se ftalidil-esterifica, se (5-metil-2-oxo-1,3-

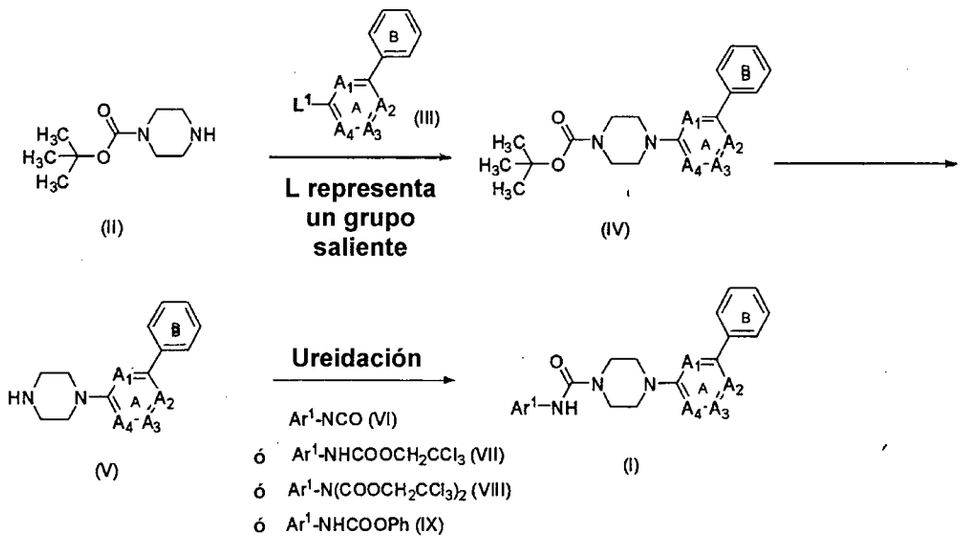
dioxolin-4-il)-metil-esterifica, se ciclohexiloxi-carbonil-etil-esterifica, o se metil-amidata); y similares. Estos compuestos se pueden preparar a partir del compuesto (I) mediante un método conocido.

Los pro-fármacos del compuesto (I) pueden ser aquéllos que se convierten en el compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas, como se describe en *Hirokawa Book Store*, publicado en 1990, "*Development of Drug*", Volumen 7, Molecular Design, páginas 163-198.

En seguida se describirá un método para la preparación del compuesto de la presente invención.

Proceso de Preparación 1

El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el proceso de preparación 1 representado por el siguiente esquema o un proceso equivalente al mismo:



en donde cada símbolo es como se define anteriormente.

185

Los ejemplos del grupo saliente L^1 incluyen los haluros, tales como cloruro, bromuro, y yoduro; o los grupos alquil-sulfoniloxilo, tales como un grupo metan-sulfoniloxilo y un grupo trifluoro-metan-sulfoniloxilo, y similares.

De acuerdo con el proceso de preparación 1, primeramente se prepara el compuesto (IV) sometiendo al compuesto (II) a una reacción de sustitución utilizando el compuesto (III).

La reacción de sustitución se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional, en la presencia de una base y un catalizador, en un solvente que no tenga influencia sobre la reacción.

Los ejemplos de la base incluyen las sales básicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, trifosfato de potasio; las aminas aromáticas, tales como piridina, lutidina; las aminas terciarias, tales como trietil-amina, tripropil-amina, tributil-amina, ciclohexil-dimetil-amina, 4-dimetil-amino-piridina, N,N-dimetil-anilina, N-metil-piperidina, N-metil-pirrolidina, N-metil-morfolina; los alcóxidos de metales, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terbutóxido de sodio, terbutóxido de potasio.

Las cantidades de la base y el compuesto (III), para utilizarse, son de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares en relación con el compuesto (II), respectivamente.

Los ejemplos del catalizador para utilizarse en la reacción incluyen los catalizadores de paladio, tales como acetato de paladio,

286

cloruro de paladio, tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio, bis-(dibenciliden-acetona)-paladio, tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio, y los ejemplos preferidos del "ligando" incluyen las fosfinas, tales como trialquil-fosfina, triaril-fosfina, trialcoxi-fosfina.

La cantidad del catalizador de paladio para utilizarse es por lo regular de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 5 equivalentes molares, y de preferencia de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 equivalentes molares en relación con el compuesto (II). La cantidad de las "fosfinas" para utilizarse es por lo regular de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 equivalentes molares, y de preferencia de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1 equivalente molar en relación con el compuesto (II).

Los ejemplos del solvente que no tiene influencia sobre la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo. Estos solventes se pueden utilizar en mezcla de dos o más clases en una proporción apropiada. La cantidad de estos solventes para utilizarse es de volúmenes de 1 a 100 veces en relación con el compuesto (II).

La temperatura de reacción es por lo regular de aproximadamente -50°C a aproximadamente 250°C, y de preferencia de 0°C a 120°C.

287

El tiempo de reacción es por lo regular de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 36 horas.

El compuesto (IV) obtenido de esta manera se puede aislar y purificar mediante medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía. El compuesto (IV) se puede utilizar en la siguiente reacción sin aislarse.

Entonces, el compuesto (V) se prepara mediante la eliminación de un grupo terbutoxi-carbonilo a partir del compuesto (IV).

Esta reacción se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional, mediante la reacción con un ácido en un solvente que no tenga influencia sobre la reacción.

Los ejemplos del ácido incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido trifluoro-acético, y ácido trifluoro-metan-sulfónico, y similares. La cantidad del ácido para utilizarse es de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 equivalentes molares en relación con el compuesto (IV).

Los ejemplos del solvente que no tiene influencia sobre la reacción incluyen hidrocarburos, tales como hexano; alcoholes, tales como metanol; éteres, tales como tetrahidrofurano; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo; hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida; y sulfóxidos, tales como sulfóxido

de dimetilo, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en mezcla de dos o más clases en una proporción apropiada. La cantidad de estos solventes para utilizarse es, por ejemplo, de volúmenes de 1 a 100 veces en relación con el compuesto (IV).

La temperatura de reacción es por lo regular de aproximadamente -50°C a aproximadamente 250°C, y de preferencia de 0°C a 120°C.

El tiempo de reacción es por lo regular de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 24 horas.

El compuesto (V) obtenido de esta manera se puede aislar y purificar mediante medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía. El compuesto (V) se puede utilizar en la siguiente reacción sin aislarse.

Entonces, el compuesto (I) se prepara sometiendo al compuesto (V) a una reacción de ureidación.

La ureidación se puede llevar a cabo mediante la reacción del isocianato (VI), o carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (VII), o carbamato de bis-(2,2,2-tricloro-etilo) (VIII), o carbamato de fenilo (IX), hasta el compuesto (V).

La preparación del compuesto (I) mediante la reacción del compuesto (V) y el isocianato (VI), se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional, en la presencia de una base, en un solvente que no tenga influencia sobre la reacción. Los ejemplos de

289

la base incluyen piridina, trietil-amina, tributil-amina, di-isopropil-etil-amina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio, y similares.

Las cantidades de la base e isocianato (VI), para utilizarse, son de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares en relación con el compuesto (V), respectivamente.

Los ejemplos del solvente que no tiene influencia sobre la reacción incluyen éteres, tales como dietil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxi-etano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, dicloro-metano; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en mezcla de dos o más clases en una proporción apropiada. La cantidad de estos solventes para utilizarse es, por ejemplo, de volúmenes de 1 a 100 veces en relación con el compuesto (V).

La temperatura de reacción es por lo regular de aproximadamente -50°C a 250°C, y de preferencia de 0°C a 120°C.

El tiempo de reacción es por lo regular de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 36 horas.

El compuesto (I) obtenido de esta manera se puede aislar y purificar mediante medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización,

290

transferencia de fases, cromatografía.

La preparación del compuesto (I) mediante la reacción del compuesto (V), y carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (VII), o carbamato de bis-(2,2,2-tricloro-etilo) (VIII), o carbamato de fenilo (IX), se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional, en la presencia de una base, en un solvente que no tenga influencia sobre la reacción. Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietil-amina, tributil-amina, di-isopropil-etil-amina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio, y similares.

Las cantidades de la base y carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (VII), o carbamato de bis-(2,2,2-tricloro-etilo) (VIII), o carbamato de fenilo (IX), para utilizarse, son de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares en relación con el compuesto (V), respectivamente.

Los ejemplos del solvente que no tiene influencia sobre la reacción incluyen éteres, tales como dietil-éter, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxi-etano; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, dicloro-metano; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno; cetonas, tales como acetona; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida; y sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo, y similares. Estos solventes se pueden utilizar en mezcla de dos o más clases en una proporción apropiada. La cantidad de estos solventes para utilizarse es, por ejemplo, de volúmenes de 1 a 100 veces en relación con el compuesto (V).

291

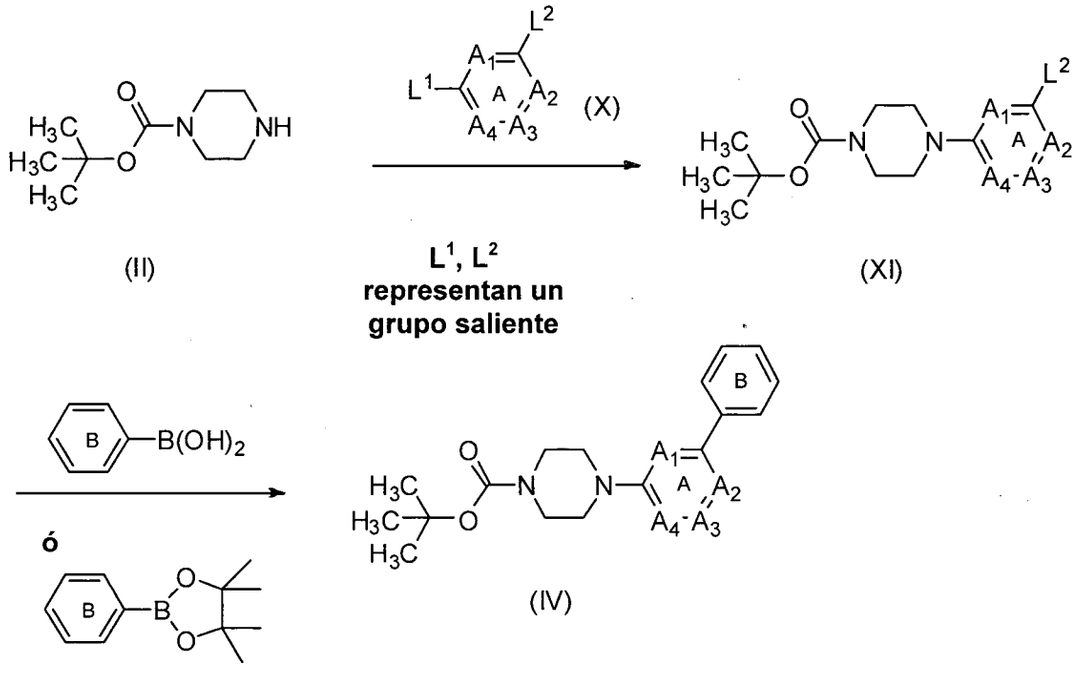
La temperatura de reacción es por lo regular de aproximadamente -50°C a 200°C, y de preferencia de 0°C a 120°C.

El tiempo de reacción es por lo regular de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 36 horas.

El compuesto (I) obtenido de esta manera se puede aislar y purificar mediante medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía.

Proceso de Preparación 2

El compuesto (IV) en el proceso de preparación 1 se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el proceso de preparación 2 presentado mediante el siguiente esquema o un proceso equivalente al mismo:



292

en donde L^2 representa un grupo saliente y los otros símbolos son como se definen anteriormente.

Los ejemplos del grupo saliente L^2 incluyen los haluros, tales como cloruro, bromuro, y yoduro; o los grupos alquil-sulfoniloxilo, tales como el grupo metan-sulfoniloxilo y el grupo trifluoro-metan-sulfoniloxilo, y similares.

De acuerdo con el proceso de preparación 2, el compuesto (XI) se prepara sometiendo al compuesto (II) a una reacción de acoplamiento utilizando el compuesto (X). El compuesto (XI) se puede sintetizar a partir del compuesto (II), y el compuesto (III) en un método similar al descrito para la preparación del compuesto (IV) del proceso de preparación 1.

El compuesto (XI) obtenido de esta manera se puede aislar y purificar mediante medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía. El compuesto (XI) se puede utilizar en la siguiente reacción sin aislarse.

Entonces, el compuesto (IV) se prepara sometiendo al compuesto (XI) a una reacción de acoplamiento con ácidos borónicos o ésteres borónicos.

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo de acuerdo con un método convencional, en la presencia de una base y un catalizador, en un solvente que no tenga influencia sobre la reacción.

La cantidad del ácido borónico o del éster borónico para

293

utilizarse es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 equivalentes molares, de preferencia de aproximadamente 0.9 a aproximadamente 3 equivalentes molares en relación con el compuesto (XI).

Los ejemplos de la base incluyen las sales básicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato ácido de sodio, trifosfato de potasio; las aminas aromáticas, tales como piridina, lutidina; las aminas terciarias, tales como trietil-amina, tripropil-amina, tributil-amina, ciclohexil-dimetil-amina, 4-dimetil-amino-piridina, N,N-dimetil-anilina, N-metil-piperidina, N-metil-pirrolidina, N-metil-morfolina; los alcóxidos de metales, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terbutóxido de sodio, terbutóxido de potasio.

La cantidad de la base para utilizarse es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 equivalentes molares, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares en relación con el compuesto (XI), respectivamente.

Los ejemplos del catalizador utilizado en la reacción incluyen los catalizadores de paladio, tales como acetato de paladio, cloruro de paladio, tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio, bis-(dibenciliden-acetona)-paladio, tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio, y la reacción de preferencia se lleva a cabo mediante la adición de un ligando. Los ejemplos preferidos del ligando incluyen las fosfinas, tales como trialquil-fosfina (por ejemplo, tributil-fosfina, triciclohexil-fosfina), triaril-fosfina (por ejemplo, trifenil-fosfina), trialcoxi-fosfina.

294

La cantidad del catalizador de paladio para utilizarse es por lo regular de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 5 equivalentes molares, de preferencia de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5 equivalentes molares en relación con el compuesto (XI). La cantidad de las "fosfinas" para utilizarse es por lo regular de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 10 equivalentes molares en relación con el compuesto (II), de preferencia de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1 equivalente molar en relación con el compuesto (II).

Los ejemplos del solvente que no tiene influencia sobre la reacción incluyen éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-etano; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo; amidas, tales como N,N-dimetil-formamida; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; y agua. Estos solventes se pueden utilizar en mezcla de dos o más clases en una proporción apropiada. La cantidad de estos solventes para utilizarse es, por ejemplo, de volúmenes de 1 a 100 veces en relación con el compuesto (II).

La temperatura de reacción es por lo regular de aproximadamente -50°C a aproximadamente 250°C, y de preferencia de 0°C a 120°C.

El tiempo de reacción es por lo regular de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 36 horas.

El tiempo de reacción se puede reducir utilizando a aparato de microondas, y similares.

El compuesto (I) obtenido de esta manera se puede aislar y purificar mediante medios de separación y purificación conocidos, tales como, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con solvente, cristalización, recristalización, transferencia de fases, cromatografía.

Cuando el compuesto (I) tiene isómeros, tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros, o isómeros rotacionales, el compuesto (I) abarca cualquiera de estos isómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo, cuando están presentes los isómeros ópticos del compuesto (I), también se incluyen los isómeros ópticos obtenidos mediante resolución de racematos en el compuesto (I). Estos isómeros se pueden obtener como un producto aislado por medios sintéticos y medios de separación conocidos por sí mismos en este campo (concentración, extracción con solvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.).

El compuesto (I) puede estar en la forma de cristales, y el compuesto (I) abarca tanto las formas cristalinas individuales como las formas cristalinas mixtas. Los cristales se pueden preparar mediante cristalización de acuerdo con los métodos de cristalización conocidos por sí mismos en la materia.

El compuesto (I) puede ser cualquiera de un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato, y abarca ambas formas.

Los compuestos marcados con isótopos (por ejemplo, ^{3}H, ^{14}C,

296

^{35}S, ^{125}I, etc.) también están comprendidos en el compuesto (I).

Debido a que el compuesto (I) o un pro-fármaco del mismo (posteriormente en la presente referido algunas veces como el compuesto de la presente invención) tiene una excelente actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, ovejas, mono, humanos, etc.), es útil como un agente profiláctico y/o terapéutico para las condiciones o enfermedades mediadas por la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH).

Como se describe en los Ejemplos posteriormente en la presente, se disminuye el umbral en un modelo de dolor mediante la administración del compuesto de la presente invención que tiene una actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH). Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis y el tratamiento de dolor, por ejemplo, el dolor inflamatorio asociado con osteoartritis y artritis reumatoide, y el dolor neuropático, tal como neuropatía diabética dolorosa/dolor neuropático diabético, neuralgia post-terapéutica, neuralgia del trigémino.

En adición, los ejemplos de las enfermedades para su profilaxis y tratamiento mediante el compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastorno cerebrovascular causado por trastorno de las células nerviosas cerebrales, efecto de protección de las células nerviosas cerebrales después de trauma de la cabeza o de lesión de la médula espinal, trastorno del cerebro al revivir

297.

después de paro cardíaco, declinación funcional del cerebro antes y después de operación del cerebro, hipoxidosis, hipoglicemia, trauma del cerebro o de la médula espinal, intoxicación con fármaco, envenenamiento por gas, diabetes mellitus, administración de agente anti-tumoral, trastorno del sistema nervioso causado por alcohol y similares, corea de Huntington, enfermedad priónica, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espino-cerebelar, trastorno en el comer, adiposis, poliaquiuria, incontinencia urinaria, reumatismo, artritis hipertrófica, cistitis intersticial, enfermedad de Crohn, colitis, colonitis, cáncer de colon, cáncer del intestino grueso, anticoncepción, o SIDA.

El compuesto de la presente invención también es útil, basándose en el conocimiento de la técnica previamente descrita, as un agente profiláctico y/o terapéutico para náusea, sicasia o vómito causado por agente contra el cáncer; apocleisis o anorexia caquéctica en cáncer o infección (por ejemplo, SIDA, etc.); convulsión, dolor, temblor, nistagmo o enuresis debida a esclerosis múltiple; dolor crónico; corea de Huntington; síndrome de Tourette; dipielesia inducida por levodopa; trastorno locomotor; asma; glaucoma; alergia; inflamación; epilepsia; enfermedad autoinmune; diarrea; obesidad; trastorno del sueño; depresión; ansiedad; enfermedades mentales; enfermedad de Crohn; enfermedad de Alzheimer; cistitis intersticial; SIDA; colitis; colonitis; cáncer de colon; cáncer rectal; hipertrigliceridemia; hiperlipemia; diabetes mellitus; esclerosis arterial; y enfermedad de Parkinson, o como un

anticonceptivo.

Adicionalmente, debido a que la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) es una enzima que hidroliza una sustancia endógena del sueño, la oleamida, un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) y el agente inducen el sueño mediante la supresión de la descomposición de la oleamida. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es un agente profiláctico y/o terapéutico útil para los trastornos del sueño, por ejemplo, la anormalidad del sueño, tales como los trastornos intrínsecos del sueño (por ejemplo, insomnio psicofisiológico), trastornos extrínsecos del sueño, trastornos del ritmo circadiano (por ejemplo, síndrome de cambio de zona horaria (jet lag), trastorno del sueño por cambio de turno de trabajo, patrón irregular del sueño-despertar, síndrome de fase de sueño retardada, síndrome de fase de sueño avanzada, dormir-despertar no de 24 horas), y similares; parasomnio; y los trastornos del sueño asociados con trastornos médicos o psiquiátricos (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia cerebrovascular, esquizofrenia, depresión, neurosis por ansiedad).

El compuesto (I) o un pro-fármaco del mismo tiene una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, genotoxicidad, reprotoxicidad, cardiotoxicidad, interacción con fármacos, carcinogenicidad, etc.), y se puede utilizar como agente profiláctico y/o terapéutico para diferentes enfermedades descritas

299

posteriormente en la presente en mamíferos (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, vaca, caballo, cerdo, mono, etc.) como tal, o después de su formulación en una composición farmacéutica mediante su mezcla con un vehículo farmacológicamente aceptable.

Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica incluyen preparaciones orales, tales como tabletas (incluyendo tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas de película, tabletas sublinguales, y tabletas que se desintegran oralmente), cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), gránulos, polvos, trociscos, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, películas que se desintegran oralmente); y preparaciones parenterales, tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, gotas, etc.), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones transdérmicas, ungüentos, etc.), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales, supositorios vaginales, etc.), gránulos, agentes nasales, agentes pulmonares (inhalantes), y gotas para los ojos. Éstos se pueden administrar con seguridad oralmente o parenteralmente (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa).

Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada, tales como preparaciones de liberación rápida o preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida).

300

La composición farmacéutica se puede preparar mediante un método convencional en la técnica de la formulación, por ejemplo, un método descrito en la Farmacopea Japonesa.

El contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, de la dosis del compuesto de la presente invención, pero es, por ejemplo, de aproximadamente el 0.1 al 100 por ciento en peso.

En la presente, como el vehículo farmacológicamente aceptable, se pueden utilizar una variedad de materiales portadores orgánicos o inorgánicos que se utilizan convencionalmente como los materiales utilizados para la preparación, y éstos se incorporan como excipientes, lubricantes, aglutinantes, o desintegrantes en preparaciones sólidas; y como solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotónicos, reguladores, agentes suavizantes, o similares, en preparaciones líquidas. En adición, si es necesario, también se pueden utilizar aditivos de preparación, tales como antisépticos, antioxidantes, colorantes, o edulcorantes.

Los ejemplos preferidos de los excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxi-propil-celulosa inferiormente sustituida, carboxi-metil-celulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, meta-silicato de magnesio y aluminio.

Los ejemplos preferidos de los lubricantes incluyen estearato

de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal, y similares.

Los ejemplos preferidos de los aglutinantes incluyen almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, celulosa cristalina, lactosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxi-propil-celulosa, hidroxi-propil-metil-celulosa, polivinil-pirrolidona, y similares.

Los ejemplos preferidos de los desintegrantes incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboxi-metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, almidón de carboxi-metilo de sodio, ácido silícico anhidro ligero, hidroxi-propil-celulosa inferiormente sustituida, y similares.

Los ejemplos preferidos de los solventes incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y similares.

Los ejemplos preferidos de los solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, tris-amino-metano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio, y similares.

Los ejemplos preferidos de los agentes de suspensión incluyen tensoactivos, tales como estearil-trietanolamina, lauril-sulfato de sodio, ácido lauril-amino-propiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, y mono-estearato de glicerina; polímeros

hidrofílicos, tales como poli-alcohol vinílico, polivinil-pirrolidona, carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa, hidroxi-metil-celulosa, hidroxi-etil-celulosa, e hidroxi-propil-celulosa; polisorbatos, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, y similares.

Los ejemplos preferidos de los agentes isotonizantes incluyen cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glucosa, y similares.

Los ejemplos preferidos de los reguladores del pH incluyen soluciones reguladoras de fosfato, acetato, carbonato, citrato, y similares.

Los ejemplos preferidos de los agentes suavizantes incluyen alcohol bencílico, y similares.

Los ejemplos preferidos de los antisépticos incluyen ésteres de para-oxi-benzoato, cloro-butanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, y similares.

Los ejemplos preferidos de los antioxidantes incluyen sulfito, ascorbato, y similares.

Los ejemplos preferidos de los agentes colorantes incluyen tintes de alquitrán comestible solubles en agua (por ejemplo, tintes para alimentos, tales como Rojo de Alimentos No. 2 y No. 3, Amarillo de Alimentos No. 4 y No. 5, Azul de Alimentos No. 1 y No. 2, etc.), tintes de laca insolubles en agua (por ejemplo, sales de aluminio de los tintes de alquitrán comestible solubles en agua anteriores), tintes naturales (por ejemplo, ß-caroteno, clorofila, colcótar, etc.), y similares.

302

Los ejemplos preferidos de los edulcorantes incluyen sacarina de sodio, glicirrizinato de dipotasio, aspartame, stevia, y similares.

Adicionalmente, el compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con fármacos diferentes del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de los fármacos que se pueden utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención (posteriormente en la presente se pueden abreviar como un fármaco de combinación) incluyen atentes anti-inflamatorios no esteroideos (por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina, etc.), fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs), analgésicos antipiréticos (acetanilida, acetaminofeno, fenacetina, etc.), agentes anti-inflamatorios esteroideos (hidrocortisona, prednisolona, metil-prednisolona, betametazona, dexametasona, etc.), analgésicos narcóticos (morfina, fentanilo, fosfato de codeína, petidina, oxicodona, etc.), narcóticos no analgésicos (tramadol, etc.), anestésicos locales (lidocaína, etc.), anti-convulsionantes (gabapentina, bupivacaína, carbamazepina, fenitoína, etc.), fármacos anti-arrítmicos (procaína, etc.), fármacos anti-citoquina (inhibidor de TNF, inhibidor de cinasa MAP, etc.), inhibidores de reductasa de aldosa (kinedak, etc.), agonistas de cannabinoides (tetrahidro-cannabinol, etc.), y similares. En adición, los ejemplos del fármaco de combinación incluyen fármacos contra la demencia, por ejemplo, inhibidores de acetil-colinesterasa (por ejemplo, donepezil,

304

rivastigmina, galantamina, zanapezil, etc.), inhibidores de la producción, secreción, acumulación, agregación y/o depósito de proteína ß-amiloide (inhibidores de ß-secretasa (por ejemplo, los compuestos descritos en la Publicación Internacional Número WO98/38156, los compuestos descritos en las Publicaciones Internacionales Números WO02/2505, WO02/2506 y WO02/2512, OM99-2 (WO01/00663)), inhibidores de γ-secretasa (LY-450139, etc.), moduladores de γ-secretasa (E2012, etc.), agregaciones de proteína ß-amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (Patente Japonesa Número JP 11-514333 A), PPI-558 (Patente Japonesa Número JP 2001-500852 A), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), anticuerpo ß-amiloide, vacuna ß-amiloide, enzima de degradación de ß-amiloide, etc.), agentes activadores de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina, etc.), promotores de neurogénesis/neurotización (por ejemplo, activador de Akt/PKB, inhibidor de GSK-3ß, etc.), agentes terapéuticos para enfermedad de Parkinson (por ejemplo, agonista de los receptores de dopamina (L-dopa, bromocripteno, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, adamantadina, etc.), inhibidor de oxidasa de monoamina (MAO) (deprenilo, selegilina, remacemida, riluzol, etc.), fármacos colinolíticos (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno, etc.), inhibidores de COMT (por ejemplo, entacapona, etc.)), agentes terapéuticos para esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, factor neurotrófico, etc.), agentes terapéuticos para comportamiento anormal y divagación acompañada por progreso de

demencia (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, etc.), inhibidores de apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347, etc.), promotores de diferenciación neuronal/neurotización (leteprinim, Xaliproden; SR-57746-A, SB-216763, etc.), fármacos anti-depresivos (por ejemplo, inhibidores de oxigenasa de monoamina (MAO), fármacos anti-depresivos tricíclicos, inhibidores de la reabsorción selectiva de serotonina (SSRI), inhibidores selectivos de serotonina-noradrenalina (SNRI), inhibidores de reabsorción triple, antagonistas de CRF, etc.), fármacos contra la ansiedad (por ejemplo, medicamentos basados en benzodiazepina, etc.), fármacos para dormir (por ejemplo, medicamentos basados en benzodiazepina, medicamentos no basados en benzodiazepina, agonista de melatonina, etc.), fármacos trombolíticos (por ejemplo, activador de plasminógeno de tejido, urocinasa, etc.), anticoagulantes (por ejemplo, argatroban, warfarina, etc.), inhibidores del factor décimo, inhibidores de sintasa de tromboxano (por ejemplo, ozagrel, etc.), antioxidantes (por ejemplo, edaravona, etc.), agentes anti-hidrópicos (por ejemplo, glicerol, manitol, etc.), agentes terapéuticos para hiperlipemia, tales como fármacos reductores de colesterol (estatina, (por ejemplo, pravastatina de sodio, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, etc.), fibrato (por ejemplo, clofibrato, etc.), inhibidor de sintasa de escualeno), agentes contra la hipertensión (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas de angiotensina II, inhibidores de renina, etc.), anti-diabéticos (por ejemplo, preparación de insulina, promotores de la secreción de

306

insulina, tales como agentes de sulfonil-urea, agentes mejoradores de la resistencia a la insulina, tales como agonistas de PAR y agonistas parciales de PPAR, inhibidores de DPPIVs, etc.), fármacos contra el cáncer (por ejemplo, preparación de platino, 5-FU, antraciclinas, agente de objetivo molecular, fármacos para terapia de hormonas, etc.), agentes terapéuticos para poliaquiuria e incontinencia urinaria (por ejemplo, Harncare, solifenacina, etc.), agentes terapéuticos para vejiga sobreactiva (por ejemplo, tolterodina, etc.), agentes terapéuticos para osteoporosis (por ejemplo, preparación de vitamina D, PTH, antagonista de los receptores de calcio, calcitonina, risedronato, alendronato, etc.), y similares.

La combinación del compuesto de la presente invención con el fármaco de combinación puede proporcionar un excelente efecto, tal como:

(1) la combinación puede reducir la dosificación comparándose con el caso en donde el compuesto de la presente invención o el fármaco de combinación se administra solo;

(2) la combinación puede establecer un período de tratamiento largo mediante la selección del fármaco de combinación que tenga un mecanismo de acción diferente de aquél del compuesto de la presente invención;

(3) la combinación puede mantener un efecto terapéutico mediante la selección del fármaco de combinación que tenga un mecanismo de acción diferente de aquél del compuesto de la

invención; y

(4) la combinación puede proporcionar un efecto sinérgico mediante la combinación del compuesto de la presente invención con el fármaco de combinación.

Posteriormente en la presente, cuando se utilizan en combinación el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación no está específicamente limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación se pueden administrar simultáneamente o a intervalos de tiempo al sujeto al que se administren. La dosificación del fármaco de combinación se puede basar en la dosificación utilizada clínicamente, y se puede seleccionar de una manera apropiada dependiendo del sujeto al que se administre, de la vía de administración, de las enfermedades, de la combinación de los mismos, o similares.

Los ejemplos de la forma de dosificación del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación incluyen: (1) la administración de una sola preparación obtenida mediante la formulación simultánea del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, (2) la administración simultánea en la misma vía de administración de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, (3) la administración con lapso de tiempo en la misma vía de

administración de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, (4) la administración simultánea en una vía de administración diferente de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación, y (5) la administración con lapso de tiempo en una vía de administración diferente de dos clases de preparaciones obtenidas mediante la formulación por separado del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación (por ejemplo, la administración del compuesto de la presente invención y el fármaco de combinación en este orden, o en un orden inverso).

EJEMPLOS

Aunque la presente invención se ilustra con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos, los Ejemplos de Formulación y los Ejemplos Experimentales, estos ejemplos son solamente modalidades, y no pretenden limitar la presente invención. En adición, se pueden hacer diferentes cambios sin apartarse del alcance de la presente invención.

"Temperatura ambiente" en los siguientes Ejemplos de Referencia y en los Ejemplos, usualmente significa una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C.

Otras abreviaturas utilizadas en el contexto tienen los siguientes significados.

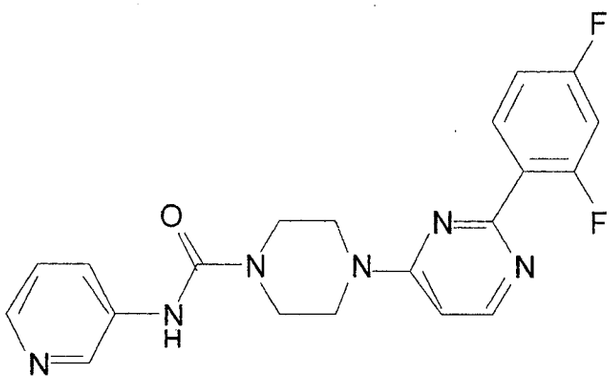
s: singulete

309

d:	doblete
t:	triplete
q:	cuarteto
m:	multiplete
br:	amplia
J:	constante de acoplamiento
Hz:	Hertz
$CDCl_3$:	cloroformo deuterado
DMSO-d_6:	sulfóxido de dimetilo deuterado
^1H RMN:	resonancia magnética nuclear de protones
(R,R)-Me-BPE:	(+)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-dimetil-fosfolano)-etano
(S,S)-Et-FerroTANE:	(-)-1,1'-bis-((2S,4S)-2,4-dietil-fosfolano)-ferroceno

Ejemplo 1

Diclorhidrato de 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



310

(1) 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 2,4-dicloro-pirimidina (1.00 gramos, 6.71 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.37 gramos, 7.38 milimoles), trietil-amina (1.40 mililitros, 10.1 milimoles), y N,N-dimetil-formamida (10 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. Al residuo se le agregó dietil-éter y se separó mediante filtración para obtener el compuesto del título (1.80 gramos, 90 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.47 – 3.58 (4H, m), 3.60 – 3.71 (4H, m), 6.40 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 6.2 Hz).

(2) 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.80 gramos, 6.02 milimoles), ácido 2,4-difluoro-fenil-borónico (1.43 gramos, 9.04 milimoles) en una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (24 mililitros), y tolueno (60 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (835 miligramos, 0.723 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de

311

magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 4:1) para obtener el compuesto del título (907 miligramos, 40 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.48 – 3.76 (8H, m), 6.44 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.84 – 6.99 (2H, m), 8.02 – 8.12 (1H, m), 8.36 (1H, d, J = 6.4 Hz).

(3) 2-(2,4-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (888 miligramos, 2.36 milimoles) en acetato de etilo (9 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (9 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (554 miligramos, 85 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.01 – 3.17 (4H, m), 3.69 – 3.98 (4H, m), 6.37 – 6.52 (1H, m), 6.81 – 7.03 (2H, m), 7.93 – 8.17 (1H, m), 8.29 – 8.45 (1H, m).

(4) Diclorhidrato de 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

A una solución de 2-(2,4-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-

312

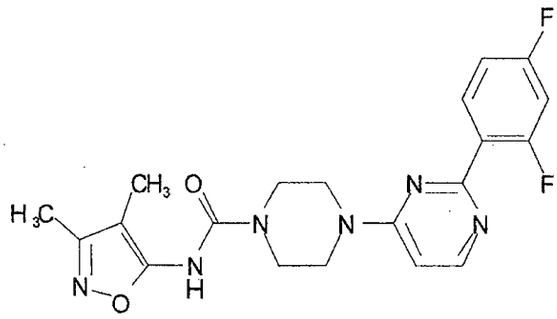
pirimidina (100 miligramos, 0.362 milimoles), y trietil-amina (50.4 microlitros, 0.362 milimoles) en tetrahidrofurano (1.5 mililitros), se le agregó isocianato de 3-piridina (65.2 microlitros, 0.543 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna de HPLC YMC, solución A: solución de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento-acetonitrilo, solución B: solución acuosa de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento, eluida con del 10 por ciento al 100 por ciento de la solución A) para obtener la 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida como un material oleoso. La 2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida (51.2 mili-ramos, 0.129 milimoles) se disolvió en acetato de etilo (1.0 mililitros), y se agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1.0 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol y dietil-éter para obtener el compuesto del título (52.3 miligramos, 31 por ciento) como un sólido. Punto de fusión: 187 - 188°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.69 – 3.86 (4H, m), 3.89 – 4.10 (4H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.47 – 7.63 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 5.6 Hz), 8.03 – 8.20 (1H, m), 8.34 – 8.59 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.18 (1H, s).

313

Ejemplo 2

4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



Una mezcla de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (115 miligramos, 0.398 milimoles), 2-(2,4-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina (100 miligramos, 0.362 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.126 mililitros, 0.724 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (1.5 mililitros) se agitó a 70°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna de HPLC YMC, solución A: solución de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento-acetonitrilo, solución B: solución acuosa de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento, eluida con del 10 por ciento al 100 por ciento de la solución A), y se recristalizó a partir de hexano y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (36.6 miligramos, 24 por ciento) como un sólido. Punto de fusión: 207 - 208°C.

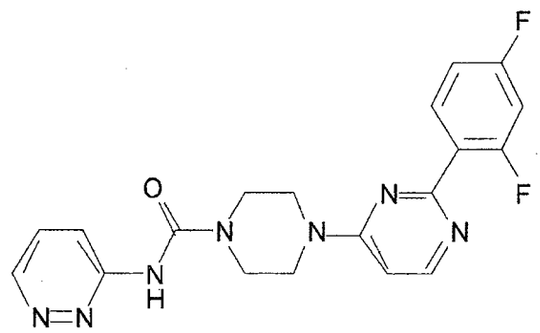
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 – 3.62

314

(4H, m), 3.69 – 3.80 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.13 – 7.23 (1H, m), 7.26 – 7.38 (1H, m), 8.02 – 8.14 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 6.2 Hz), 9.25 (1H, s).

Ejemplo 3

4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



Una mezcla de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (108 miligramos, 0.398 milimoles), 2-(2,4-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina (100 miligramos, 0.362 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.126 mililitros, 0.724 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (1.5 mililitros) se agitó a 70°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 1:19), y se recristalizó a partir de hexano y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (31.9 miligramos, 22 por ciento) como un sólido. Punto de fusión: 200 - 201°C.

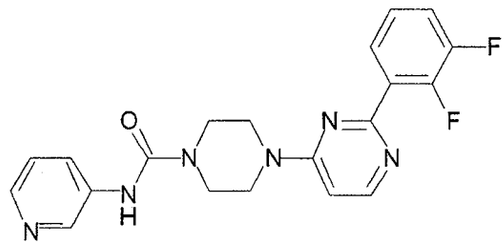
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.58 – 3.71 (4H, m), 3.72 – 3.84 (4H, m),

315.

6.88 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.14 – 7.25 (1H, m), 7.28 – 7.39 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.1, 4.6 Hz), 7.96 – 8.14 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.99 (1H, s).

Ejemplo 4

4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (3.0 gramos, 10.0 milimoles), ácido 2,3-difluoro-fenil-borónico (2.38 gramos, 15.1 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (40 mililitros), y tolueno (100 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (1.39 gramos, 1.20 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), y cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna

de HPLC YMC, solución A: solución de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento-acetonitrilo, solución B: solución acuosa de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento, eluida con del 10 por ciento al 100 por ciento de la solución A) para obtener el compuesto del título (424 miligramos, 11 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.52 – 3.59 (4H, m), 3.68 – 3.77 (4H, m), 6.47 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.08 – 7.28 (2H, m), 7.74 – 7.85 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 6.2 Hz).

(2) 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (420 miligramos, 1.12 milimoles) en acetato de etilo (4.2 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4.2 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (310 miligramos, cuantitativo) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.93 – 3.00 (2H, m), 3.51 – 3.59 (2H, m), 3.66 – 3.77 (4H, m), 6.46 (1H, dd, J = 6.2, 4.9 Hz), 7.06 – 7.28 (2H, m), 7.74 – 7.84 (1H, m), 8.36 (1H, dd, J = 10.0, 6.2 Hz).

(3) 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

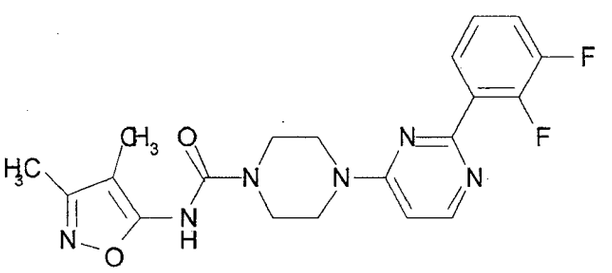
317.

Una mezcla de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (107 miligramos, 0.398 milimoles), 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina (100 miligramos, 0.362 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.126 mililitros, 0.724 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (1.2 mililitros) se agitó a 70°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 1:9), y se recristalizó a partir de hexano y acetato de etilo para obtener el compuesto del título (25.9 miligramos, 18 por ciento) como un sólido. Punto de fusión: 208 - 209°C.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.56 – 3.66 (4H, m), 3.71 – 3.82 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.22 – 7.37 (2H, m), 7.48 – 7.60 (1H, m), 7.77 – 7.93 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.81 (1H, s).

Ejemplo 5

4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



Una mezcla de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-

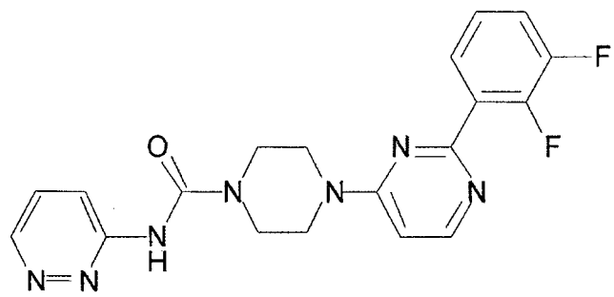
318

tricloro-etilo (115 miligramos, 0.398 milimoles), 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina (100 miligramos, 0.362 milimoles), y di-isopropil-etil-amina (0.126 mililitros, 0.724 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (1.2 mililitros) se agitó a 70°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 1:19), y se recristalizó a partir de hexano y acetato de etilo para obtener el producto deseado (27.0 miligramos, 18 por ciento) como un sólido. Punto de fusión: 209 - 210°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.52 – 3.63 (4H, m), 3.68 – 3.83 (4H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.24 – 7.36 (1H, m), 7.47 – 7.61 (1H, m), 7.77 – 7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.4 Hz), 9.25 (1H, s).

Ejemplo 6

4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (26.0 miligramos, 17 por ciento) se

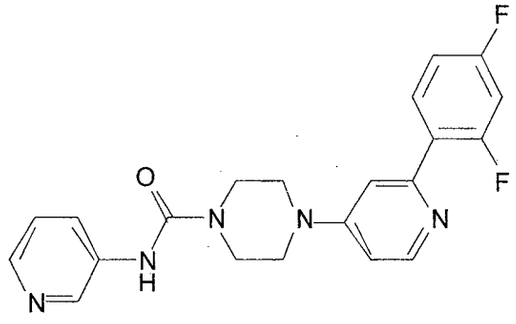
319

preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 235 - 236°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.61 – 3.70 (4H, m), 3.72 – 3.82 (4H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.26 – 7.36 (1H, m), 7.48 – 7.63 (2H, m), 7.79 – 7.87 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.86 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 10.00 (1H, s).

Ejemplo 7

4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(2-cloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-piridina (3.87 mililitros, 34.9 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5.0 gramos, 26.9 milimoles), tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (492 miligramos, 0.537 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (932 miligramos, 1.61 milimoles), terbutóxido de sodio (3.87 gramos, 40.3

320.

milimoles), y tolueno (270 mililitros) se agitó a 100°C durante 6 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (5.62 gramos, 70 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.30 – 3.37 (4H, m), 3.52 – 3.60 (4H, m), 6.57 (1H, dd, J = 6.1, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 6.1 Hz).

(2) 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(2-cloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.0 gramos, 6.72 milimoles), ácido 2,4-difluoro-fenil-borónico (1.59 gramos, 10.1 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (27 mililitros), y tolueno (67 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (931 miligramos, 0.806 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (927 miligramos, 37 por ciento) como un material oleoso.

321

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.34 – 3.41 (4H, m), 3.54 – 3.63 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J = 5.9, 2.5 Hz), 6.83 – 7.03 (2H, m), 7.08 – 7.14 (1H, m), 7.87 – 8.00 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.9 Hz).

(3) 1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-piperazina

A una solución de 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (920 miligramos, 2.45 milimoles) en acetato de etilo (9.2 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (9.2 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (612 miligramos, 91 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.94 – 3.06 (4H, m), 3.26 – 3.39 (4H, m), 6.65 (1H, dd, J = 5.9, 2.5 Hz), 6.81 – 7.02 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.84 – 7.99 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 5.9 Hz).

(4) 4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (105 miligramos, 49 por ciento) se preparó como un polvo amorfo a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

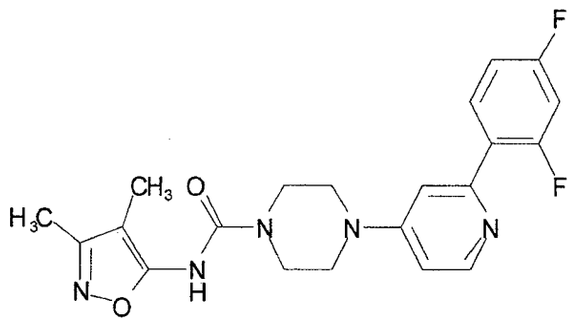
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.41 – 3.52 (4H, m), 3.56 – 3.69 (4H, m),

222

6.85 – 6.97 (1H, m), 7.13 – 7.40 (4H, m), 7.82 – 7.95 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 8

4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (84.6 miligramos, 56 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 234 - 235°C (acetato de etilo-hexano)

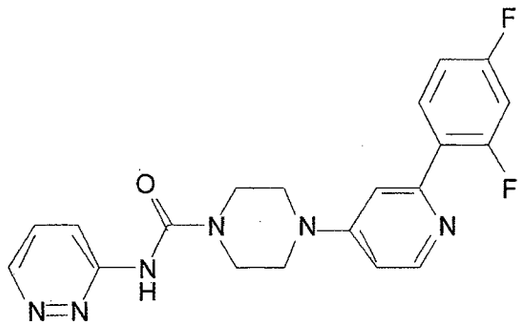
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.37 – 3.50 (4H, m), 3.52 – 3.66 (4H, m), 6.89 (1H, dd, J = 6.0, 2.4 Hz), 7.12 – 7.24 (2H, m), 7.29 – 7.40 (1H, m), 7.82 – 7.93 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.25 (1H, s).

Ejemplo 9

4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-

223

carboxamida

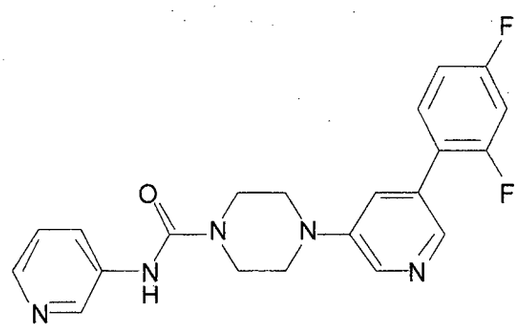


El compuesto del título (123 miligramos, 57 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 189 - 190°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.40 – 3.51 (4H, m), 3.62 – 3.72 (4H, m), 6.90 (1H, dd, J = 5.9, 2.5 Hz), 7.12 – 7.25 (2H, m), 7.29 – 7.40 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 4.6 Hz), 7.82 – 8.05 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.83 – 8.88 (1H, m), 9.99 (1H, s).

Ejemplo 10

Diclorhidrato de 4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



324

(1) 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 3,5-dibromo-piridina (1.65 gramos, 6.97 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.0 gramos, 5.37 milimoles), tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (98.4 miligramos, 0.107 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (186 miligramos, 0.322 milimoles), terbutóxido de sodio (774 miligramos, 8.06 milimoles), y tolueno (50 mililitros) se agitó a 100°C durante 6 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (1.46 gramos, 79 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.14 – 3.23 (4H, m), 3.55 – 3.63 (4H, m), 7.28 – 7.32 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(2) 4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.0 gramos, 2.92 milimoles), ácido 2,4-difluoro-fenil-borónico (692 miligramos, 4.38 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (12 mililitros), y tolueno (30 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (405 miligramos, 0.351 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante 7 horas. La reacción se vertió

328.

en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (1.03 gramos, 94 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.18 – 3.26 (4H, m), 3.57 – 3.65 (4H, m), 6.88 – 7.04 (2H, m), 7.28 – 7.32 (1H, m), 7.35 – 7.46 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(3) 1-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina

A una solución de 4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.02 gramos, 10.7 milimoles) en acetato de etilo (10 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (10 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (699 miligramos, 94 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.99 – 3.12 (4H, m), 3.16 – 3.28 (4H, m), 6.87 – 7.04 (2H, m), 7.24 – 7.33 (1H, m), 7.35 – 7.47 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(4) Diclorhidrato de 4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-piridin-3-

326

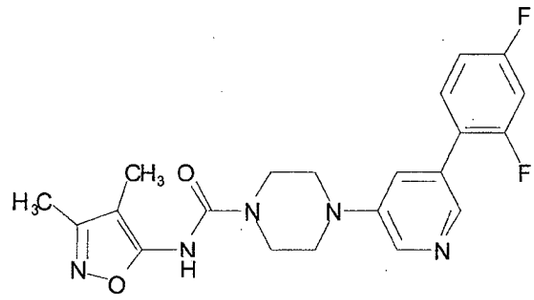
il-piperazin-1-carboxamida

La 4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida se preparó como un material oleoso a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. La 4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida (223.3 miligramos, 0.565 milimoles) se disolvió en acetato de etilo (2.0 mililitros), y se agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2.0 mililitros), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de metanol y dietil-éter para obtener el compuesto del título (203.2 miligramos, 60 por ciento) como un sólido. Punto de fusión: 46 - 47°C.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.51 – 3.66 (4H, m), 3.71 – 3.85 (4H, m), 7.24 – 7.39 (1H, m), 7.45 – 7.60 (1H, m), 7.77 – 7.90 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 5.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.46 – 8.57 (2H, m), 8.70 – 8.80 (1H, m), 9.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.28 (1H, s).

Ejemplo 11

4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



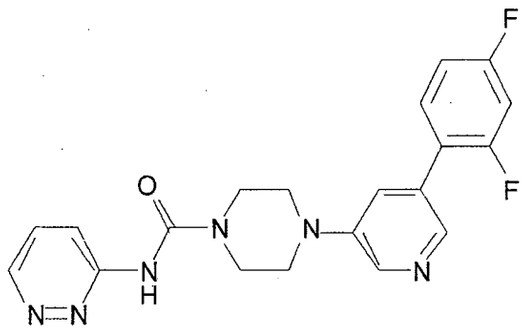
327

El compuesto del título (181 miligramos, 60 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 147 - 148°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.25 – 3.38 (4H, m), 3.53 – 3.69 (4H, m), 7.17 – 7.30 (1H, m), 7.34 – 7.52 (2H, m), 7.61 – 7.74 (1H, m), 8.16 (1H, br s), 8.38 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.26 (1H, s).

Ejemplo 12

4-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



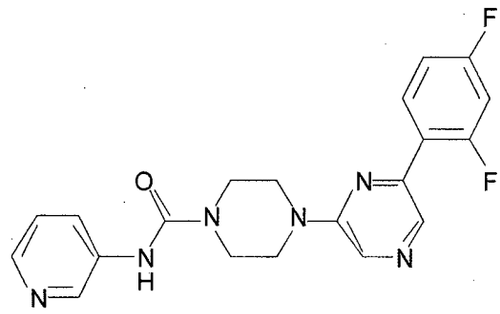
El compuesto del título (79.4 miligramos, 22 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[5-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-3-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 172 - 173°C (acetato de etilo-hexano).

328

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.23 – 3.42 (4H, m), 3.60 – 3.76 (4H, m), 7.17 – 7.29 (1H, m), 7.35 – 7.51 (2H, m), 7.54 – 7.74 (2H, m), 7.97 – 8.07 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.80 – 8.90 (1H, m), 10.01 (1H, s).

Ejemplo 13

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 2,6-dicloro-pirazina (520 miligramos, 3.49 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (500 miligramos, 2.69 milimoles), tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (49.2 miligramos, 0.054 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (93.2 miligramos, 0.161 milimoles), terbutóxido de sodio (387 miligramos, 4.03 milimoles), y tolueno (27 mililitros) se agitó a 100°C durante 6 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del

329

título (385 miligramos, 48 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.51 – 3.65 (8H, m), 7.84 (1H, s), 7.98 (1H, s).

(2) 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (370 miligramos, 1.24 milimoles), ácido 2,4-difluoro-fenil-borónico (293 miligramos, 1.86 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (4.9 mililitros), y tolueno (12 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (172 miligramos, 0.149 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (375 miligramos, 81 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.55 – 3.70 (8H, m), 6.85 – 7.06 (2H, m), 7.95 – 8.06 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(3) 2-(2,4-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirazina

A una solución de 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (370 miligramos, 0.983 milimoles) en acetato de etilo (3.7 mililitros), se le agregó una solución 4N de

cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3.7 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (204 miligramos, 75 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.96 – 3.07 (4H, m), 3.58 – 3.69 (4H, m), 6.85 – 7.04 (2H, m), 7.97 – 8.07 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.8 Hz).

(4) 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

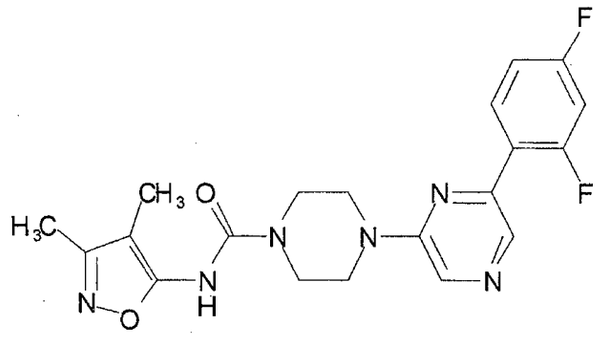
El compuesto del título (53.4 miligramos, 37 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 2-(2,4-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 155 - 156°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.58 – 3.68 (4H, m), 3.69 – 3.77 (4H, m), 7.21 – 7.32 (2H, m), 7.37 – 7.47 (1H, m), 7.86 – 7.93 (1H, m), 7.99 – 8.11 (1H, m), 8.13 – 8.20 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 14

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

331

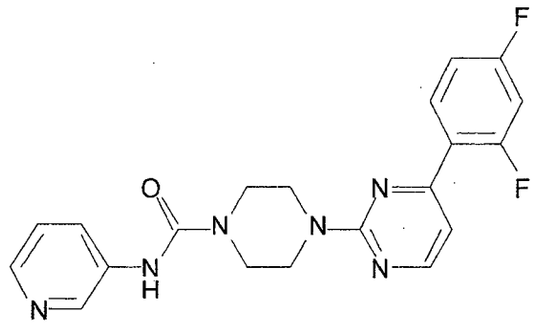


El compuesto del título (51.9 miligramos, 36 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 2-(2,4-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 225 - 226°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.56 – 3.64 (4H, m), 3.67 – 3.75 (4H, m), 7.20 – 7.32 (1H, m), 7.36 – 7.48 (1H, m), 7.98 – 8.12 (1H, m), 8.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.38 (1H, s), 9.26 (1H, s).

Ejemplo 15

4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

332

A una solución de 1-metil-piperazina (1.0 gramos, 9.98 milimoles), y trietil-amina (1.53 mililitros, 11.0 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros), se le agregó dicarbonato de diterbutilo (2.40 gramos, 11.0 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título como un material oleoso. El producto crudo resultante se utilizó para la siguiente reacción como tal.

(2) 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 4-metil-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.0 gramos, 9.98 milimoles), 2,4-dicloro-pirimidina (1.49 gramos, 9.98 milimoles), y tolueno (20 mililitros) se agitó a 110°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (1.83 gramos, 62 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.44 – 3.53 (4H, m), 3.75 – 3.84 (4H, m), 6.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz).

(3) 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-

333

carboxilato de terbutilo (1.0 gramos, 3.35 milimoles),ácido 2,4-difluoro-fenil-borónico (793 miligramos, 5.02 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (13.4 mililitros), y tolueno (33 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (464 miligramos, 0.402 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (894 miligramos, 71 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.46 – 3.58 (4H, m), 3.85 – 3.93 (4H, m), 6.83 – 7.08 (3H, m), 8.08 – 8.22 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 5.3 Hz).

(4) 4-(2,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (890 miligramos, 2.36 milimoles) en acetato de etilo (9.0 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (9.0 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el

solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (523 miligramos, 80 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.94 – 3.00 (4H, m), 3.83 – 3.90 (4H, m), 6.83 – 7.03 (3H, m), 8.10 – 8.21 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 4.9 Hz).

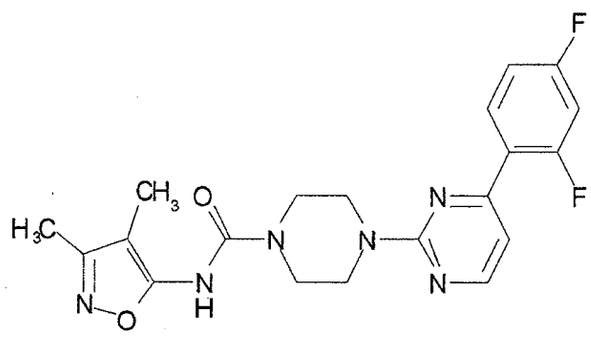
(5) 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (77.0 miligramos, 36 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 206 - 207°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.49 – 3.70 (4H, m), 3.76 – 4.00 (4H, m), 6.98 – 7.15 (1H, m), 7.20 – 7.36 (2H, m), 7.36 – 7.51 (1H, m), 7.82 – 7.97 (1H, m), 8.07 – 8.25 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.66 (1H, br s), 8.82 (1H, br s).

Ejemplo 16

4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

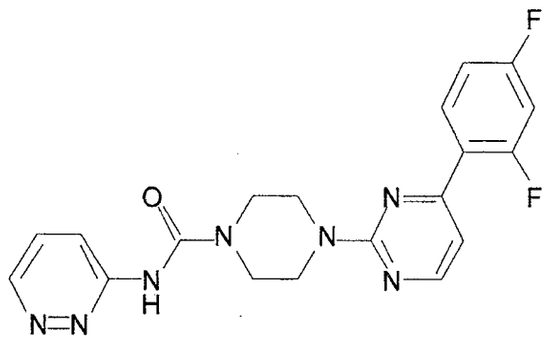


El compuesto del título (66.4 miligramos, 30 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 197 - 198°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 – 3.61 (4H, m), 3.79 – 3.90 (4H, m), 7.06 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.22 – 7.32 (1H, m), 7.36 – 7.50 (1H, m), 8.09 – 8.22 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.26 (1H, s).

Ejemplo 17

4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



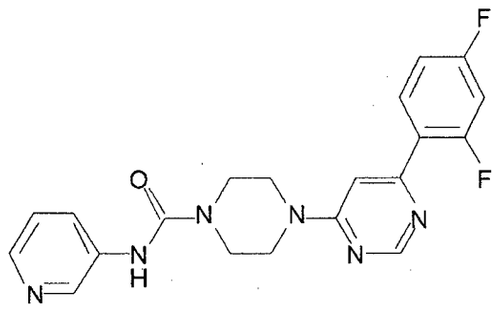
El compuesto del título (31.6 miligramos, 22 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 184 - 185°C

(acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.60 – 3.68 (4H, m), 3.82 – 3.91 (4H, m), 7.06 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.23 – 7.32 (1H, m), 7.38 – 7.47 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 9.1, 1.5 Hz), 8.11 – 8.21 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 9.97 (1H, s).

Ejemplo 18

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 4,6-dicloro-pirimidina (2.08 gramos, 14.0 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.0 gramos, 10.7 milimoles), tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (197 miligramos, 0.215 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (373 miligramos, 0.644 milimoles), terbutóxido de sodio (1.55 gramos, 16.1 milimoles), y tolueno (100 mililitros) se agitó a 100°C durante 6 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (2.31 gramos, 72 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.50 – 3.57 (4H, m), 3.61 – 3.70 (4H, m), 6.50 (1H, s), 8.39 (1H, s).

(2) 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.0 gramos, 3.35 milimoles), ácido 2,4-difluoro-fenil-borónico (793 miligramos, 5.02 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (13.4 mililitros), y tolueno (33 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (464 miligramos, 0.402 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (906 miligramos, 72 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.52 – 3.60 (4H, m), 3.68 – 3.75 (4H, m), 6.86 – 7.06 (3H, m), 8.05 – 8.16 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(3) 4-(2,4-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-

338

piperazin-1-carboxilato de terbutilo (900 miligramos, 2.39 milimoles) en acetato de etilo (9.0 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (9.0 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (551 miligramos, 83 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.91 – 3.03 (4H, m), 3.63 – 3.74 (4H, m), 6.83 – 7.06 (3H, m), 8.01 – 8.15 (1H, m), 8.68 (1H, s).

(4) 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (120 miligramos, 56 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,4-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 171 - 172°C (acetato de etilo-hexano).

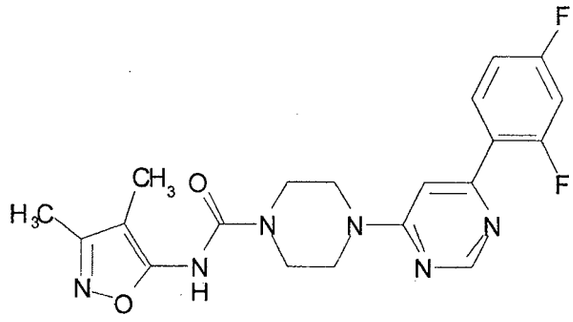
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.54 – 3.65 (4H, m), 3.69 – 3.82 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.19 – 7.32 (2H, m), 7.36 – 7.47 (1H, m), 7.85 – 7.93 (1H, m), 7.94 – 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, dd, d, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.61 – 8.68 (2H, m), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 19

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-

339

il)-piperazin-1-carboxamida

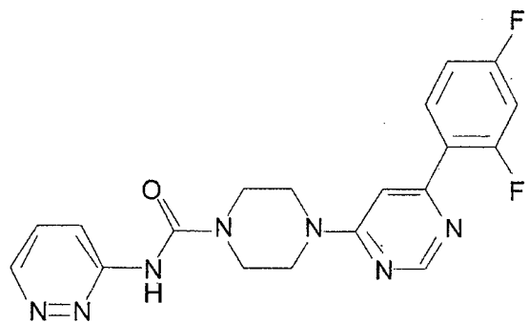


El compuesto del título (112 miligramos, 50 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,4-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 198 - 199°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.52 – 3.60 (4H, m), 3.68 – 3.81 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.19 – 7.29 (1H, m), 7.37 – 7.47 (1H, m), 7.93 – 8.04 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.25 (1H, s).

Ejemplo 20

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



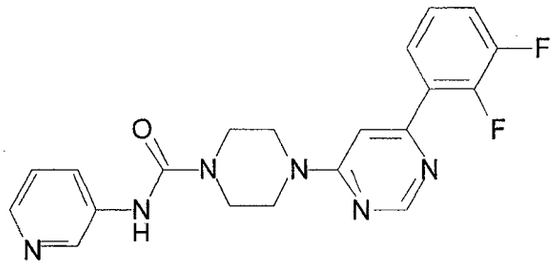
340

El compuesto del título (21.2 miligramos, 10 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,4-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 249 - 250°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.60 – 3.69 (4H, m), 3.71 – 3.80 (4H, m), 7.16 (1H, s), 7.20 – 7.29 (1H, m), 7.36 – 7.47 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.1, 4.6 Hz), 7.94 – 8.05 (2H, m), 8.63 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 9.98 (1H, s).

Ejemplo 21

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.24 gramos, 4.15 milimoles), ácido 2,3-difluoro-fenil-borónico (983 miligramos, 6.23 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (17 mililitros), y tolueno (40 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (576 miligramos, 0.498 milimoles) a temperatura ambiente bajo una

341

atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 3:7) para obtener el compuesto del título (290 miligramos, 19 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.52 – 3.61 (4H, m), 3.68 – 3.76 (4H, m), 6.97 – 7.02 (1H, m), 7.15 – 7.30 (2H, m), 7.75 – 7.85 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(2) 4-(2,3-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (280 miligramos, 0.744 milimoles) en acetato de etilo (2.8 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2.8 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (168 miligramos, 82 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.93 – 3.02 (4H, m), 3.64 – 3.74 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.13 – 7.30 (2H, m), 7.74 – 7.83 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 1.1 Hz).

342

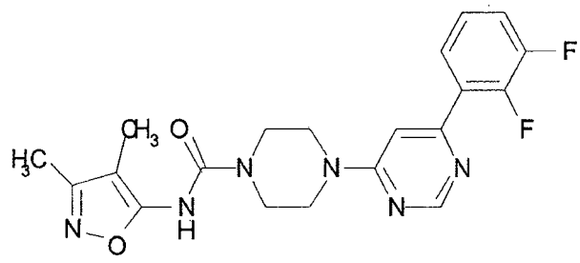
(3) 4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (50.8 miligramos, 42 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,3-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 179 - 180°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.55 – 3.66 (4H, m), 3.72 – 3.83 (4H, m), 7.21 (1H, s), 7.24 – 7.40 (2H, m), 7.50 – 7.63 (1H, m), 7.65 – 7.74 (1H, m), 7.85 – 7.94 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.61 – 8.69 (2H, m), 8.83 (1H, s).

Ejemplo 22

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (81.3 miligramos, 65 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2,3-difluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina. Punto de fusión: 210 - 211°C (tetrahidrofurano-hexano).

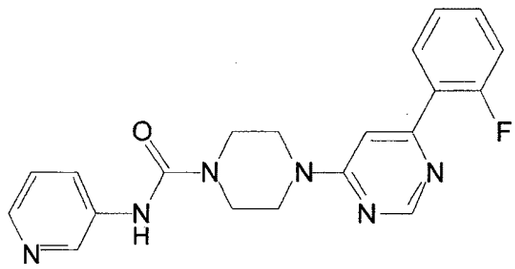
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 – 3.63 (4H, m), 3.69 – 3.83 (4H, m), 7.20 (1H, s), 7.30 – 7.40 (1H, m), 7.51

B43

– 7.63 (1H, m), 7.65 – 7.74 (1H, m), 8.65 (1H, s), 9.26 (1H, s).

Ejemplo 23

4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.2 gramos, 4.02 milimoles), ácido 2-fluoro-fenil-borónico (843 miligramos, 6.02 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (16 mililitros), y tolueno (40 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (557 miligramos, 0.482 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (1.28 gramos, 89 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.53 – 3.59 (4H, m), 3.68 –

544

3.75 (4H, m), 7.03 (1H, s), 7.11 – 7.20 (1H, m), 7.23 – 7.31 (1H, m), 7.36 – 7.46 (1H, m), 8.01 – 8.08 (1H, m), 8.69 – 8.74 (1H, m).

(2) 4-(2-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.28 gramos, 3.57 milimoles) en acetato de etilo (12 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (12 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (819 miligramos, 89 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.92 – 3.01 (4H, m), 3.62 – 3.75 (4H, m), 7.01 (1H, s), 7.09 – 7.20 (1H, m), 7.21 – 7.30 (1H, m), 7.35 – 7.46 (1H, m), 7.98 – 8.07 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(3) 4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (120 miligramos, 55 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 178 - 179°C (acetato de etilo-hexano).

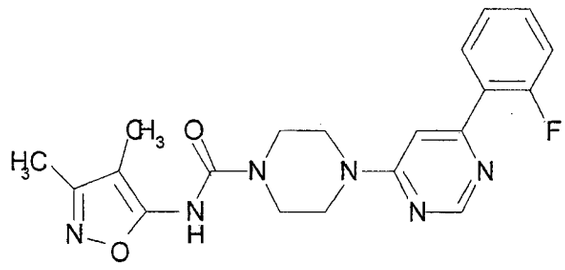
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.56 – 3.66 (4H, m), 3.70 – 3.83 (4H, m),

342

7.18 (1H, s), 7.24 – 7.40 (3H, m), 7.47 – 7.60 (1H, m), 7.84 – 7.96 (2H, m), 8.16 (1H, dd, d, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.61 – 8.69 (2H, m), 8.83 (1H, s).

Ejemplo 24

4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

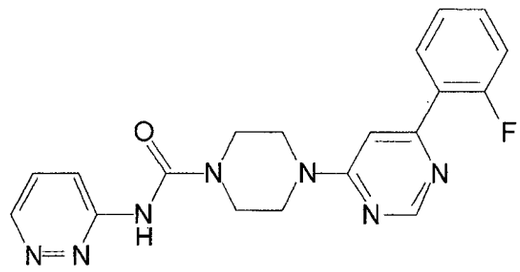


El compuesto del título (168 miligramos, 73 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 189 - 190°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.51 – 3.62 (4H, m), 3.69 – 3.80 (4H, m), 7.17 (1H, s), 7.30 – 7.39 (2H, m), 7.49 – 7.58 (1H, m), 7.85 – 7.96 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.26 (1H, s).

Ejemplo 25

4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

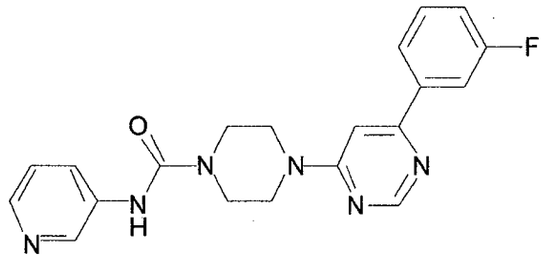


El compuesto del título (92.7 miligramos, 42 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(2-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 207 - 208°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.59 – 3.70 (4H, m), 3.71 – 3.82 (4H, m), 7.17 (1H, s), 7.29 – 7.41 (2H, m), 7.48 – 7.64 (2H, m), 7.88 – 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.64 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 9.99 (1H, s).

Ejemplo 26

4-[6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-[6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-

carboxilato de terbutilo (930 miligramos, 3.12 milimoles), ácido 3-fluoro-fenil-borónico (656 miligramos, 4.68 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (13 mililitros), y tolueno (30 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (433 miligramos, 0.375 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (373 miligramos, 33 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.52 – 3.61 (4H, m), 3.69 – 3.78 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.10 – 7.21(1H, m), 7.38 – 7.49 (1H, m), 7.65 – 7.80 (2H, m), 8.70 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(2) 4-(3-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (370 miligramos, 1.03 milimoles) en acetato de etilo (3.7 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3.7 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló

348

bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (264 miligramos, 99 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.92 – 3.05 (4H, m), 3.65 – 3.77 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.09 – 7.21 (1H, m), 7.37 – 7.49 (1H, m), 7.65 – 7.79 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 1.1 Hz).

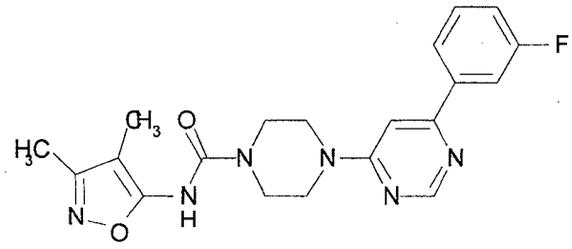
(3) 4-[6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (81.0 miligramos, 43 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(3-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 205 - 206°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.54 – 3.68 (4H, m), 3.76 – 3.89 (4H, m), 7.24 – 7.38 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.51 – 7.61 (1H, m), 7.87 – 7.94 (1H, m), 7.97 – 8.09 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.63 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.84 (1H, s).

Ejemplo 27

4-[6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (92.2 miligramos, 46 por ciento) se

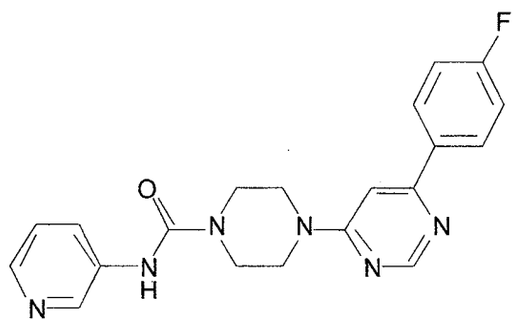
349

preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(3-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 185 - 186°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.49 – 3.63 (4H, m), 3.72 – 3.88 (4H, m), 7.29 – 7.39 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.50 – 7.60 (1H, m), 7.96 – 8.10 (2H, m), 8.62 (1H, s), 9.27 (1H, s).

Ejemplo 28

4-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una mezcla de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1.2 gramos, 4.03 milimoles), ácido 4-fluoro-fenil-borónico (843 miligramos, 6.04 milimoles), una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (16 mililitros), y tolueno (40 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (557 miligramos, 0.484 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. La reacción se vertió

en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (714 miligramos, 50 por ciento) como un material oleoso.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.50 (9H, s), 3.52 – 3.60 (4H, m), 3.69 – 3.77 (4H, m), 6.83 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.11 – 7.20 (2H, m), 7.93 – 8.02 (2H, m), 8.68 (1H, d, J = 0.9 Hz).

(2) 4-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (710 miligramos, 1.98 milimoles) en acetato de etilo (7.0 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (7.0 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 11 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (456 miligramos, 89 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.93 – 3.02 (4H, m), 3.66 – 3.75 (4H, m), 6.82 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.09 – 7.20 (2H, m), 7.91 – 8.02 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.1 Hz).

(3) 4-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-

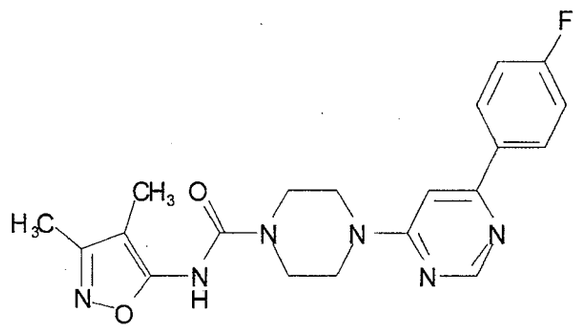
carboxamida

El compuesto del título (142 miligramos, 65 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 180 - 182°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.54 – 3.67 (4H, m), 3.74 – 3.88 (4H, m), 7.24 – 7.41 (4H, m), 7.85 – 7.94 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.21 – 8.31 (2H, m), 8.61 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.83 (1H, s).

Ejemplo 29

4-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (151 miligramos, 66 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de

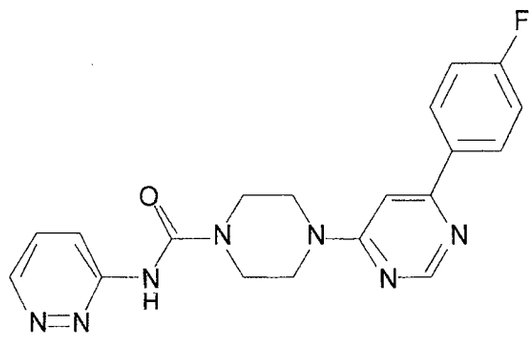
332

fusión: 207 - 208°C (acetato de etilo-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 – 3.63 (4H, m), 3.73 – 3.86 (4H, m), 7.27 – 7.41 (3H, m), 8.19 – 8.31 (2H, m), 8.60 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.27 (1H, s).

Ejemplo 30

4-[6-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



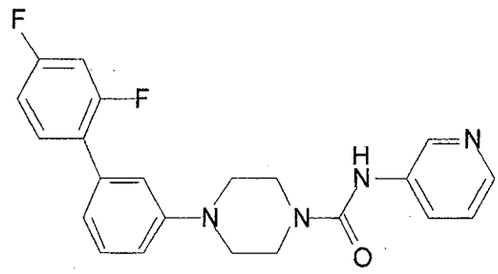
El compuesto del título (85.7 miligramos, 58 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 4-(4-fluoro-fenil)-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3. Punto de fusión: 254 - 255°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.59 – 3.70 (4H, m), 3.75 – 3.86 (4H, m), 7.28 – 7.42 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 4.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.20 – 8.31 (2H, m), 8.60 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.86 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 10.0 (1H, s).

353

Ejemplo 31

4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(3-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 1-(3-bromo-fenil)-piperazina (30.00 gramos, 0.125 moles), y dicarbonato de diterbutilo (27.30 gramos, 0.125 moles) en cloruro de metileno (200 mililitros), se le agregó por goteo trietil-amina (27.3 gramos, 0.125 moles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano para obtener el compuesto del título (42.0 gramos, 99 por ciento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.48 (9H, s), 3.12 – 3.15 (4H, m), 3.56 – 3.58 (4H, m), 6.84 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.09 – 7.11(1H, m).

(2) 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina

A una solución de 4-(3-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.00 gramos, 7.30 milimoles), y ácido 2,4-difluoro-fenil-

borónico (1.30 gramos, 10.2 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano/agua (20 mililitros, V_{DME}:V_{H2O} = 10:1), se le agregó carbonato de sodio (1.25 gramos, 14.6 milimoles), y tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (340 miligramos, 0.360 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió y se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el 4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.10 gramos, 95 por ciento).

Una solución de 4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.10 gramos, 5.60 milimoles) en ácido trifluoro-acético/cloruro de metileno (1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano para obtener el compuesto del título (1.45 gramos, 97 por ciento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.00 – 3.02 (4H, m), 3.13 – 3.15 (4H, m), 6.70 – 6.79 (3H, m), 6.83 – 6.86 (2H, m), 7.18 – 7.25 (2H, m).

355

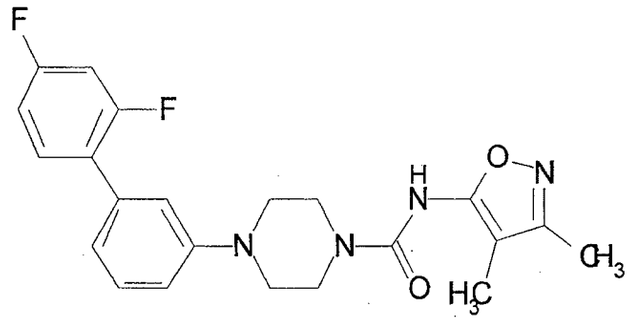
(3) 4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

A una solución de 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina (200 miligramos, 0.730 milimoles), y trietil-amina (147 miligramos, 1.46 milimoles) en tetrahidrofurano (6.0 mililitros), se le agregó isocianato de 3-piridina (88 miligramos, 0.730 milimoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo y dietil-éter para obtener el compuesto del título (160 miligramos, 56 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.22 – 3.24 (4H, m), 3.61 – 3.63 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 – 7.07 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.31 – 7.36 (2H, m), 7.58 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, br s).

Ejemplo 32

4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



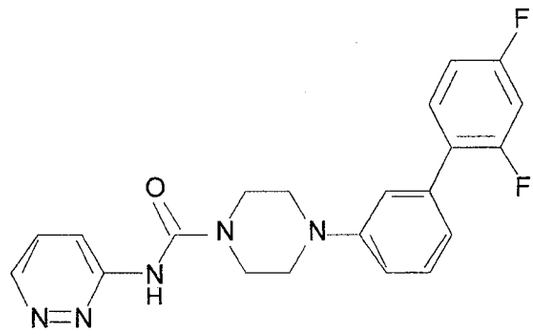
358

El compuesto del título (132 miligramos, 44 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.21 – 3.24 (4H, m), 3.58 – 3.61 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 – 7.07 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.32 – 7.37 (2H, m), 7.58 (1H, q, J = 3.6 Hz), 9.25 (1H, br s).

Ejemplo 33

4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



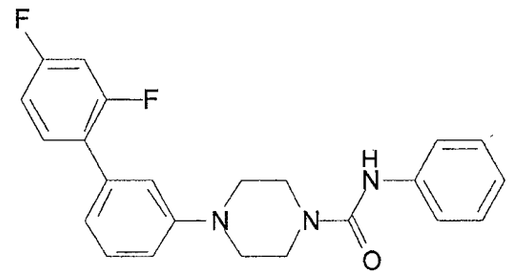
El compuesto del título (175 miligramos, 61 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.20 – 3.23 (4H, m), 3.64 – 3.67 (4H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.01 – 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.29 – 7.35 (2H, m), 7.54 – 7.58 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.82 (1H, dd, J = 4.4, 0.8 Hz), 9.95 (1H, br s).

257

Ejemplo 34

4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-fenil-piperazin-1-carboxamida

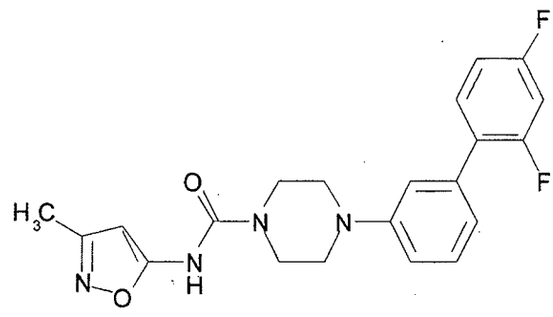


El compuesto del título (160 miligramos, 56 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina e isocianato de fenilo de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6)δ: 3.21 – 3.23 (4H, m), 3.59 – 3.61 (4H, m), 6.91 – 6.95 (2H, m), 7.02 – 7.06 (2H, m), 7.17 – 7.25 (3H, m), 7.30 – 7.36 (2H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, q, J = 6.8 Hz), 8.60 (1H, br s).

Ejemplo 35

4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-(3-metil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

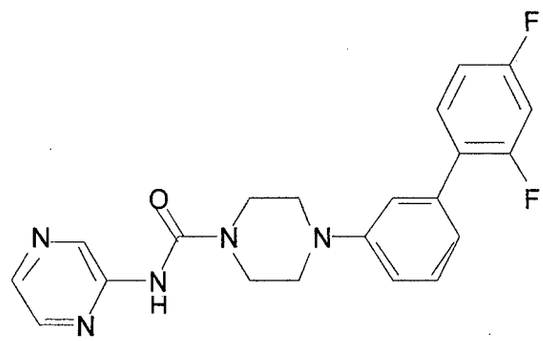


El compuesto del título (160 miligramos, 55 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3-metil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 2.13 (3H, s), 3.18 – 3.21 (4H, m), 3.59 – 3.62 (4H, m), 5.92 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.00 – 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, dt, J = 5.4, 2.4 Hz), 7.29 – 7.35 (2H, m), 7.54 (1H, q, J = 8.0 Hz), 10.29 (1H, br s).

Ejemplo 36

4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-pirazin-2-il-piperazin-1-carboxamida



A una solución de ácido pirazin-2-carboxílico (12.4 gramos, 0.100 moles), y trietil-amina (26.3 gramos, 0.26 moles) en tetrahidrofurano (125 mililitros), se le agregó por goteo difenil-fosforil-azida (36 gramos, 0.13 moles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, y la solución de la reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (25 mililitros), y la mezcla se agitó a 85°C durante 10

359

minutos, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el isocianato de 2-pirazina. El isocianato de 2-pirazina resultante se utilizó para la siguiente reacción como tal.

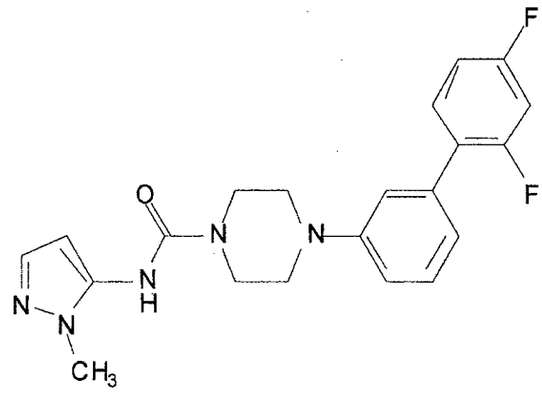
A una solución de 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina (200 miligramos, 0.73 milimoles), y trietil-amina (147 miligramos, 1.46 milimoles) en tetrahidrofurano (6 mililitros), se le agregó por goteo una solución de isocianato de 2-pirazina (2.00 gramos) en tetrahidrofurano (2 mililitros) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (Columna de HPLC YMC, solución A: solución de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento-acetonitrilo, solución B: solución acuosa de ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento) para obtener el compuesto del título (95.0 miligramos, 33 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.21 – 3.24 (4H, m), 3.64 – 3.67 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.02 – 7.06 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 2.0 Hz),7.30 – 7.34 (2H, m), 7.57 – 7.59 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.63 (1H, br s).

Ejemplo 37

4-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

260

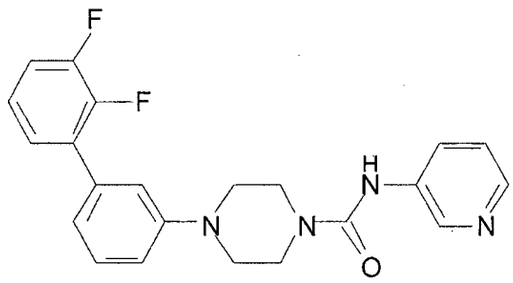


El compuesto del título (170 miligramos, 59 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (1-metil-1H-pirazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',4'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.03 – 3.11 (4H, m), 3.51 – 3.65 (7H, m), 5.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.01 – 7.05 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.28 – 7.36 (3H, m), 7.54 – 7.60 (1H, m), 8.60 (1H, br s).

Ejemplo 38

4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina

361

A una mezcla de 4-(3-bromo-fenil)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (3.00 gramos, 10.9 milimoles), ácido 2,3-difluoro-fenil-borónico (1.75 gramos, 15.3 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano/agua (30 mililitros, V_{DME}:V_{H2O} = 10:1), se le agregó carbonato de sodio (1.87 gramos, 21.9 milimoles), y tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (520 miligramos, 0.550 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió y se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el 4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.86 gramos, 86 por ciento).

Una solución de 4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.86 gramos, 7.65 milimoles) en ácido trifluoro-acético/cloruro de metileno (1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y la reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de dietil-éter para obtener el compuesto del título (2.00 gramos, 96 por ciento).

362

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.15 – 3.16 (4H, m), 3.41 – 3.43 (4H, m), 6.31 (1H, br s), 6.58 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 – 7.02 (2H, m), 7.03 – 7.05 (3H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.2 Hz).

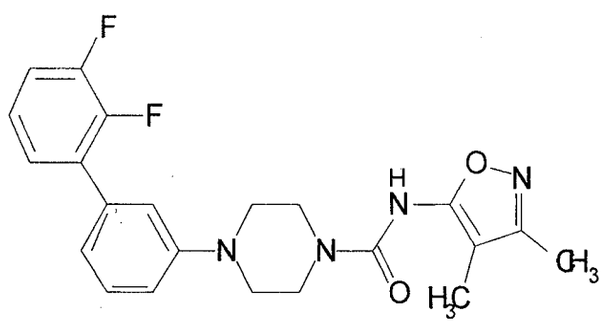
(2) 4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (110 miligramos, 38 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 2.99 – 3.06 (4H, m), 3.61 – 3.63 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.11 (1H, s), 7.26 – 7.42 (5H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.65 (1H, s), 8.87 (1H, br s).

Ejemplo 39

4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



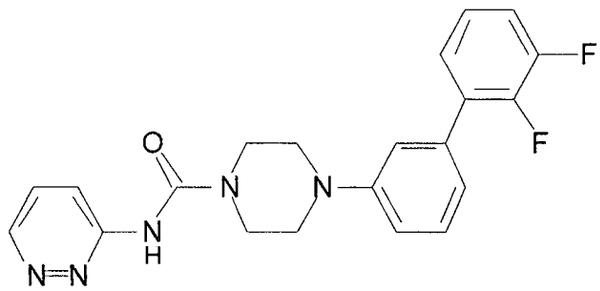
El compuesto del título (130 miligramos, 43 por ciento) se

preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.74 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.16 – 3.22 (4H, m), 3.54 – 3.64 (4H, m), 6.96 – 7.10 (3H, m), 7.24 – 7.44 (4H, m), 9.24 (1H, br s).

Ejemplo 40

4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



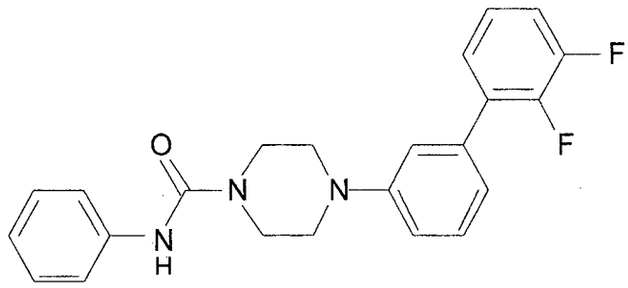
El compuesto del título (170 miligramos, 59 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.23 – 3.25 (4H, m), 3.66 – 3.68 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.27 – 7.43 (4H, m), 7.55 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.95 (1H, br s).

Ejemplo 41

4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-fenil-piperazin-1-carboxamida

364

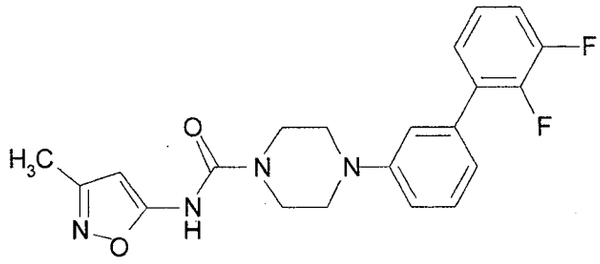


El compuesto del título (165 miligramos, 58 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina e isocianato de fenilo de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.22 – 3.24 (4H, m), 3.59 – 3.62 (4H, m), 6.92 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.98 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.29 – 7.33 (1H, m), 7.35 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.42 – 7.48 (3H, m), 8.60 (1H, br s).

Ejemplo 42

4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-(3-metil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



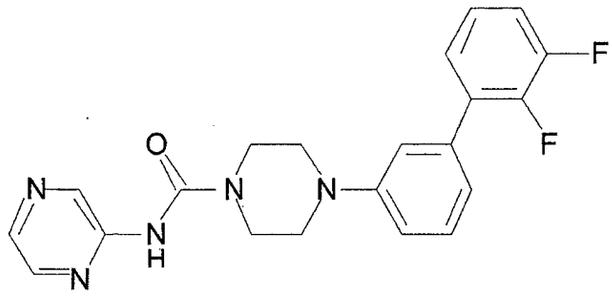
El compuesto del título (125 miligramos, 43 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3-metil-isoxazol-5-il)-carbamato

de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 2.13 (3H, s), 3.19 – 3.22 (4H, m), 3.59 – 3.62 (4H, m), 5.94 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.24 – 7.45 (4H, m), 10.29 (1H, br s).

Ejemplo 43

4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-pirazin-2-il-piperazin-1-carboxamida



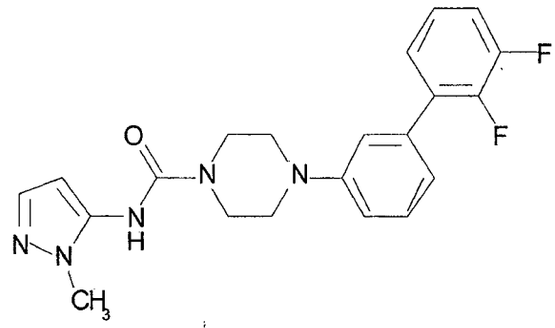
El compuesto del título (95 miligramos, 33 por ciento) se preparó como un sólido a partir de ácido 2-pirazin-carboxílico y 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 36.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.23 – 3.25 (4H, m), 3.65 – 3.67 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, s), 7.27 – 7.43 (4H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.04 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.63 (1H, br s).

Ejemplo 44

4-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

366

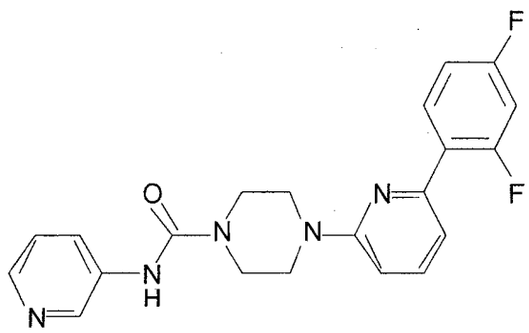


El compuesto del título (175 miligramos, 61 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (1-metil-1H-pirazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-(2',3'-difluoro-bifenil-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.31 – 3.33 (4H, m), 3.66 – 3.68 (7H, m), 6.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.34 – 7.54 (5H, m), 8.69 (1H, br s).

Ejemplo 45

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina

A una mezcla de 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (3.00 gramos, 8.77 milimoles), y ácido 2,4-difluoro-fenil-

borónico (1.40 gramos, 12.3 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano/agua (30 mililitros, V_{DME}:V_{H2O} = 10:1), se le agregó carbonato de sodio (1.25 gramos, 17.5 milimoles), y tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (340 miligramos, 0.440 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió, se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.84 gramos, 86 por ciento).

Una solución de 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2.84 gramos, 7.55 milimoles) en ácido trifluoro-acético/cloruro de metileno (1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano y dietil-éter para obtener el compuesto del título (1.50 gramos, 72 por ciento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 2.97 – 3.05 (4H, m), 3.39 – 3.41 (4H, m), 6.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82 – 6.79 (1H, m), 6.86 – 6.88 (1H, m),

368

7.08 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, q, J = 8.8 Hz).

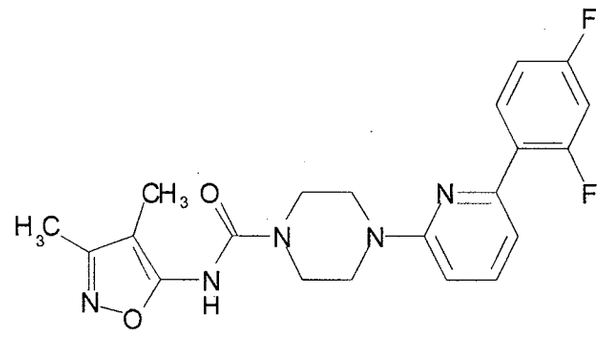
(2) 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (220 miligramos, 77 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.59 – 3.62 (8H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.2, 2.4 Hz), 7.20 – 7.34 (3H, m), 7.66 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (1H, q, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.79 (1H, br s).

Ejemplo 46

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



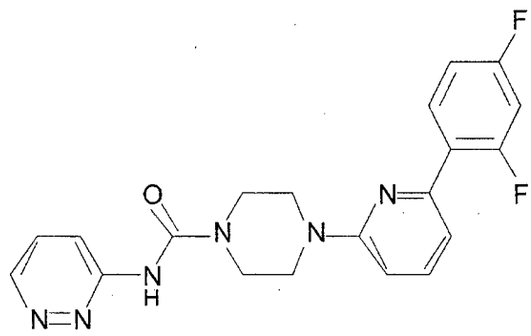
El compuesto del título (185 miligramos, 62 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

369

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.56 – 3.61 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.0, 2.4 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 9.6, 2.2 Hz), 7.30 – 7.36 (1H, m), 7.66 (1H, t, J = 4.0 Hz), 8.02 (1H, q, J = 8.3 Hz), 9.22 (1H, br s).

Ejemplo 47

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



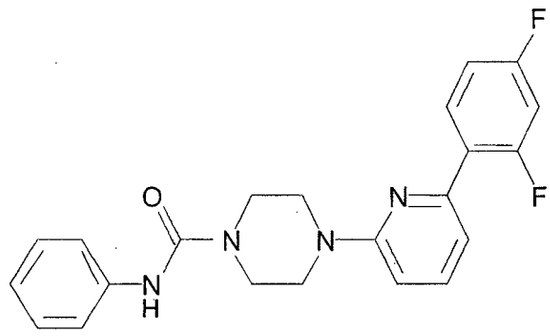
El compuesto del título (150 miligramos, 52 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.62 – 3.64 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.18 – 7.22 (1H, m), 7.30 – 7.36 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 6.8, 4.4 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.97 – 8.05 (2H, m), 8.83 (1H, dd, J = 3.0, 1.2 Hz), 9.94 (1H, br s).

Ejemplo 48

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-fenil-piperazin-1-carboxamida

370

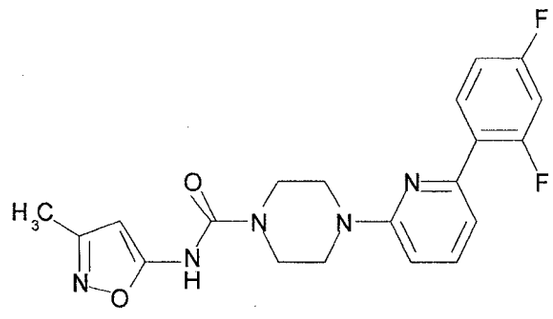


El compuesto del título (135 miligramos, 47 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina e isocianato de fenilo de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.58 – 3.60 (8H, m), 6.89 – 6.94 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.2, 2.4 Hz), 7.18 – 7.24 (3H, m), 7.30 – 7.35 (1H, m), 7.46 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, q, J = 3.6 Hz), 8.59 (1H, br s).

Ejemplo 49

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(3-metil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

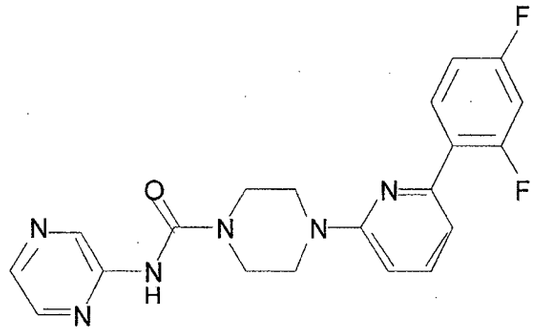


El compuesto del título (150 miligramos, 52 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3-metil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 2.14 (3H, s), 3.58 – 3.61 (8H, m), 5.93 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.18 (1H, dt, J = 9.6, 2.4 Hz), 7.30 – 7.36 (1H, m), 7.65 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, q, J = 8.3 Hz), 10.28 (1H, br s).

Ejemplo 50

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-pirazin-2-il-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (120 miligramos, 42 por ciento) se preparó como un sólido a partir de ácido 2-pirazin-carboxílico y 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 36.

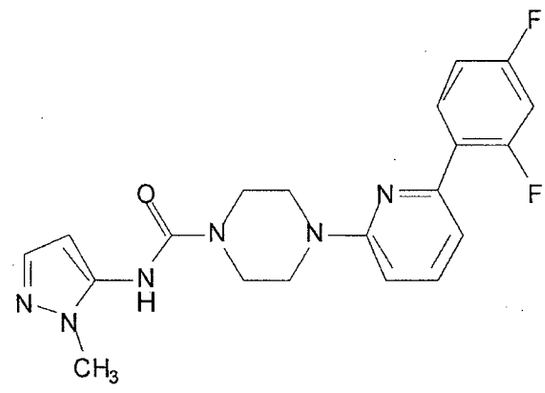
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.60 – 3.63 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.4, 2.2 Hz), 7.19 (1H, dt, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.31 (1H, dt, J = 11.8, 2.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, q, J

372

= 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.63 (1H, br s).

Ejemplo 51

4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

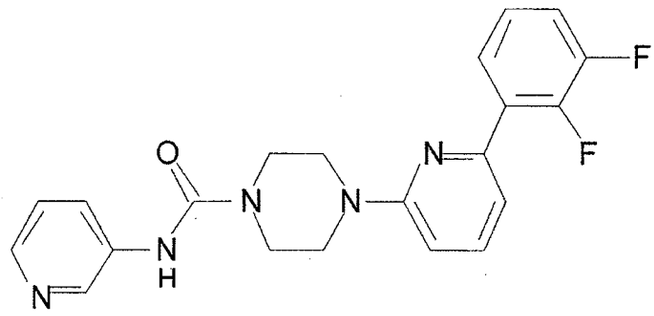


El compuesto del título (165 miligramos, 57 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (1-metil-1H-pirazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[6-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.57 – 3.62 (11H, m), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.18 – 7.22 (1H, m), 7.29 – 7.36 (2H, m), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.03 (1H, q, J = 8.4 Hz), 8.60 (1H, br s).

Ejemplo 52

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 1-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina

A una mezcla de 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (4.00 gramos, 11.8 milimoles), y ácido 2,3-difluoro-fenil-borónico (2.59 gramos, 16.5 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano/agua (30 mililitros, V_{DME}:V_{H2O} = 10:1), se le agregó carbonato de sodio (2.49 gramos, 16.46 milimoles), y tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (680 miligramos, 0.880 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió, se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el 4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (4.06 gramos, 92 por ciento).

Una solución de 4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (4.06 gramos, 10.9 milimoles) en ácido

374

trifluoro-acético/cloruro de metileno (1:2) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y la reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de hexano y dietil-éter para obtener el compuesto del título (2.50 gramos, 84 por ciento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 3.22 – 3.20 (4H, m), 3.79 – 3.81 (4H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 – 7.19 (1H, m), 7.23 – 7.26 (2H, m), 7.63 (1H, t, J = 4.2 Hz), 7.71 – 7.72 (1H, m).

(2) 4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

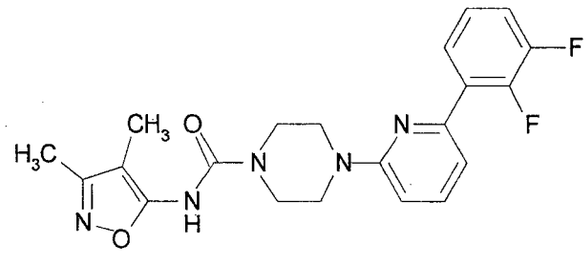
El compuesto del título (120 miligramos, 42 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.61 – 3.63 (8H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.26 – 7.33 (2H, m), 7.46 (1H, q, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.66 (1H, s), 8.80 (1H, br s).

Ejemplo 53

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

375

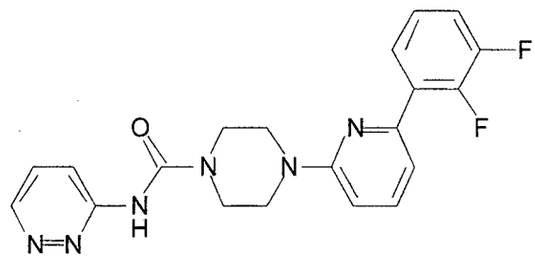


El compuesto del título (150 miligramos, 50 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.56 – 3.62 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.28 – 7.33 (1H, m), 7.43 – 7.50 (1H, m), 7.66 – 7.76 (2H, m), 9.23 (1H, br s).

Ejemplo 54

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (158 miligramos, 55 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-

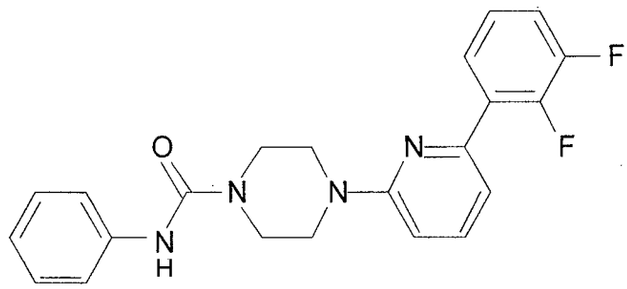
316

tricloro-etilo y 1-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.61 – 3.64 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.29 – 7.31 (1H, m), 7.45 – 7.47 (1H, m), 7.55 – 7.58 (1H, m), 7.66 – 7.76 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 8.83 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 9.95 (1H, br s).

Ejemplo 55

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-fenil-piperazin-1-carboxamida

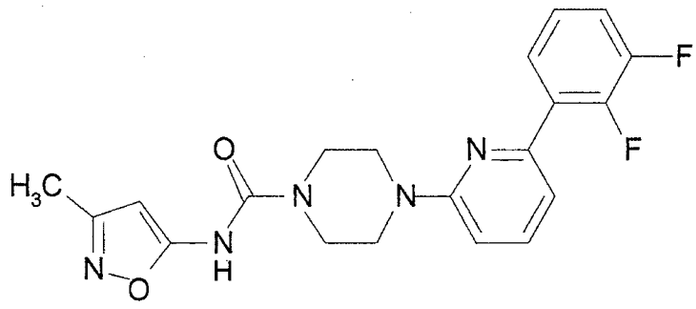


El compuesto del título (130 miligramos, 45 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina e isocianato de fenilo de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.58 – 3.60 (8H, m), 6.91 – 6.95 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.22 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.27 – 7.32 (1H, m), 7.42 – 7.47 (3H, m), 7.66 – 7.76 (2H, m), 8.57 (1H, br s).

Ejemplo 56

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(3-metil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

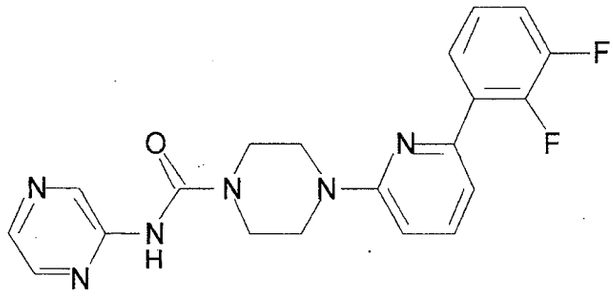


El compuesto del título (130 miligramos, 45 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3-metil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.61 – 3.64 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.4 Hz), 7.29 – 7.31 (1H, m), 7.45 – 7.47 (1H, m), 7.55 – 7.58 (1H, m), 7.66 – 7.76 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 8.83 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 9.95 (1H, br s).

Ejemplo 57

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-pirazin-2-il-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (130 miligramos, 45 por ciento) se preparó como un sólido a partir de ácido 2-pirazin-carboxílico y 1-[6-

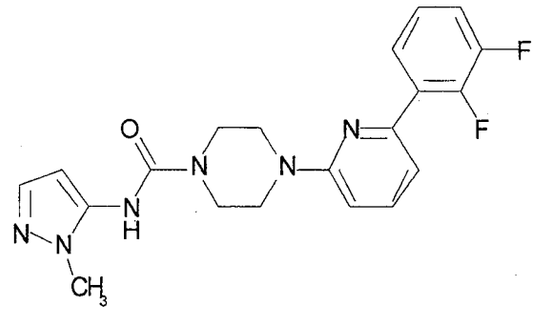
378

(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 36.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.60 – 3.63 (8H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.27 – 7.31 (1H, m), 7.45 – 7.48 (1H, m), 7.67 – 7.76 (2H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.30 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.62 (1H, br s).

Ejemplo 58

4-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



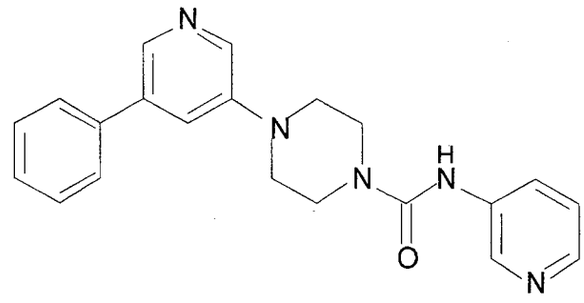
El compuesto del título (150 miligramos, 52 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (1-metil-1H-pirazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[6-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.56 – 3.62 (11H, m), 5.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 7.28 – 7.32 (2H, m), 7.45 (1H, q, J = 5.6 Hz), 7.66 – 7.76 (2H, m), 8.59 (1H, br s).

Ejemplo 59

4-(5-fenil-piridin-3-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

379



(1) 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 3,5-dibromo-piridina (15.0 gramos, 63.8 milimoles), y piperazin-1-carboxilato de terbutilo (11.9 gramos, 63.83 milimoles) en tolueno anhidro (600 mililitros), se le agregaron terbutóxido de sodio (9.19 gramos, 95.8 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (1.48 gramos, 2.56 milimoles), y tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (366 miligramos, 0.64 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida, y al residuo se le agregaron acetato de etilo y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (10.0 gramos, 50 por ciento).

^{1}H RMN (MeOD) δ: 1.47 (9H, s), 3.20 – 3.30 (4H, m), 3.50 – 3.60 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, s).

(2) Diclorhidrato de 1-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazina

A una mezcla de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxilato

380

de terbutilo (9.00 gramos, 26.4 milimoles), y ácido fenil-borónico (4.19 gramos, 34.3 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano/agua (300 mililitros, V_{DME}:V_{H2O} = 10:1), se le agregó carbonato de sodio (5.59 gramos, 52.8 milimoles), y tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (914 miligramos, 0.790 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 10 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida, y al residuo se le agregaron acetato de etilo y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el 4-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8.00 gramos, 90 por ciento).

Una solución de 4-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8.00 gramos, 7.65 milimoles) en una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y se separó un sólido mediante filtración, para obtener el compuesto del título (6.00 gramos, 93 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.16 – 3.28 (4H, m), 3.71 – 3.82 (4H, m), 7.48 – 7.60 (3H, m), 7.89 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, s), 9.54 (2H, br s).

(3) 4-(5-fenil-piridin-3-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (185 miligramos, 60 por ciento) se

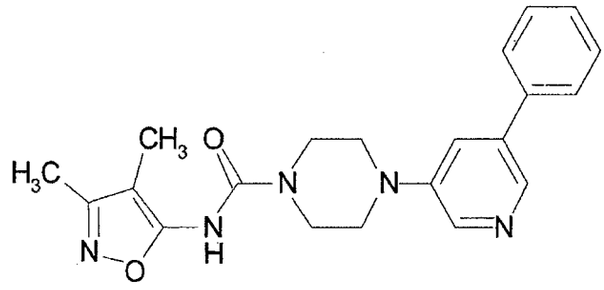
381

preparó como un sólido a partir de diclorhidrato de 1-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.32 – 3.43 (4H, m), 3.57 – 3.72 (4H, m), 7.22 – 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.49 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.88 – 7.92 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J = 4.6, 1.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.83 (1H, s).

Ejemplo 60

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxamida



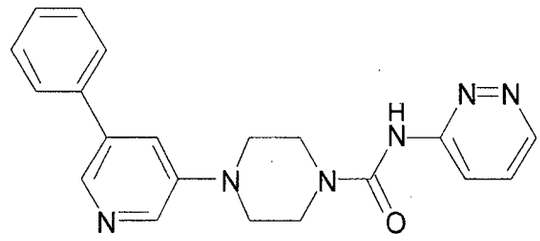
El compuesto del título (147 miligramos, 49 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 1-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.29 – 3.35 (4H, m), 3.59 – 3.65 (4H, m), 7.38 – 7.42 (1H, m), 7.48 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.32 (2H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 9.25 (1H, s).

382

Ejemplo 61

4-(5-fenil-piridin-3-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

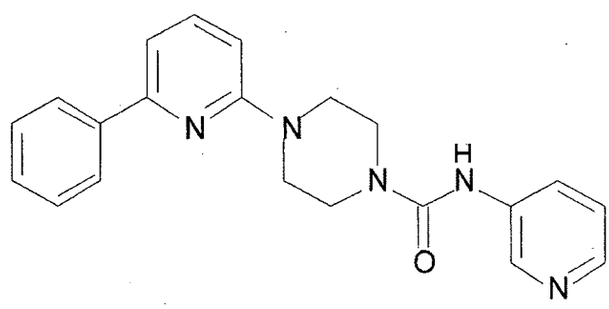


El compuesto del título (80 miligramos, 21 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 1-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 3.30 – 3.54 (4H, m), 3.64 – 3.78 (4H, m), 7.38 – 7.61 (5H, m), 7.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.34 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.86 (1H, s), 10.01 (1H, s).

Ejemplo 62

4-(6-fenil-piridin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) diclorhidrato de 1-(6-fenil-piridin-2-il)-piperazina

A una mezcla de 4-(6-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (10.0 gramos, 29.3 milimoles), y ácido fenil-borónico

383

(5.01 gramos, 41.1 milimoles) en 1,2-dimetoxi-etano/agua (300 mililitros, V_{DME}:V_{H2O} = 10:1), se le agregó carbonato de sodio (6.22 gramos, 58.7 milimoles), y tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (1.01 gramos, 0.880 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida, y al residuo se le agregaron acetato de etilo y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el 4-(6-fenil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8.00 gramos, 70 por ciento).

Una solución de 4-(6-fenil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8.00 gramos) en una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y se separó un sólido mediante filtración, para obtener el compuesto del título (5.20 gramos, 81 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.12 – 3.22 (4H, m), 3.82 – 3.90 (4H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.38 – 7.47 (3H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.02 (2H, d, J = 7.2 Hz), 9.64 (2H, br s).

(2) 4-(6-fenil-piridin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (110 miligramos, 36 por ciento) se preparó como un sólido a partir de diclorhidrato de 1-(6-fenil-piridin-2-il)-piperazina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a

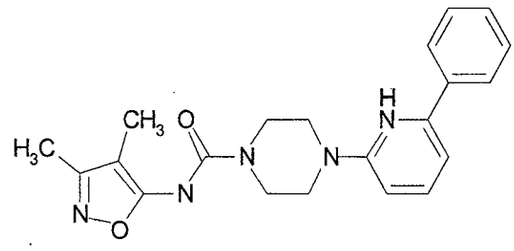
384

aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.58 – 3.73 (8H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 – 7.30 (2H, m), 7.37 – 7.50 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 63

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-(6-fenil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxamida

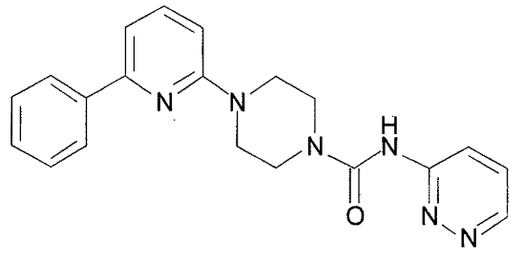


El compuesto del título (260 miligramos, 84 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 1-(6-fenil-piridin-2-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.54 – 3.68 (8H, m), 6.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.35 – 7.40 (1H, m), 7.40 – 7.48 (2H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.03 (2H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 9.23 (1H, s).

Ejemplo 64

4-(6-fenil-piridin-2-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

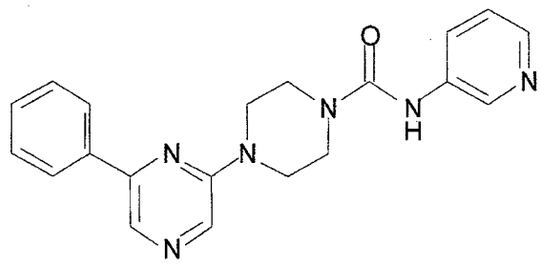


El compuesto del título (109 miligramos, 35 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 1-(6-fenil-piridin-2-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.62 – 3.72 (8H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 – 7.42 (1H, m), 7.43 – 7.50 (2H,m), 7.57 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.99 – 8.07 (3H, m), 8.84 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.96 (1H, s).

Ejemplo 65

4-(6-fenil-pirazin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 2,6-dicloro-pirazina (15.0 gramos, 0.100 moles) en acetonitrilo (300 mililitros), se le agregó piperazin-1-carboxilato de terbutilo (38.0 gramos, 0.22 moles), y se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida

386

y al residuo se le agregaron cloruro de metileno y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de dietil-éter para obtener el compuesto del título (20.0 gramos, 67 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 3.50 – 3.59 (8H, m), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, s).

(2) Diclorhidrato de 2-fenil-6-piperazin-1-il-pirazina

A una solución de 4-(6-cloro-pirazin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (13.0 gramos, 43.6 milimoles), y ácido fenil-borónico (8.00 gramos, 65.4 milimoles) en tolueno anhidro (400 mililitros), se le agregaron fosfato de potasio (18.5 gramos, 87.2 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (1.00 gramos, 1.74 milimoles), y tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (251 miligramos, 0.44 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida y al residuo se le agregaron cloruro de metileno y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el 4-(6-fenil-pirazin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6.23 gramos, 42 por ciento).

Una solución de 4-(6-fenil-pirazin-2-il)-piperazin-1-carboxilato

de terbutilo (6.23 gramos) en una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, y se separó un sólido mediante filtración, para obtener el compuesto del título (5.30 gramos, 93 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.10 – 3.29 (4H, m), 3.93 (4H, t, J = 4.2 Hz), 7.41 – 7.56 (3H, m), 8.09 (2H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 8.38 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.52 (2H, br s).

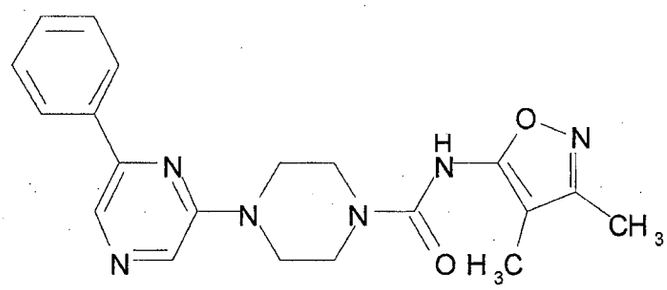
(3) 4-(6-fenil-pirazin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (330 miligramos, 85 por ciento) se preparó como un sólido a partir de diclorhidrato de 2-fenil-6-piperazin-1-il-pirazina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.58 – 3.66 (4H, m), 3.66 – 3.75 (4H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.38 – 7.52 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J =), 8.05 (2H, dd, J = 8.2, 1.4 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.31 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.80 (1H, s).

Ejemplo 66

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-(6-fenil-pirazin-2-il)-piperazin-1-carboxamida



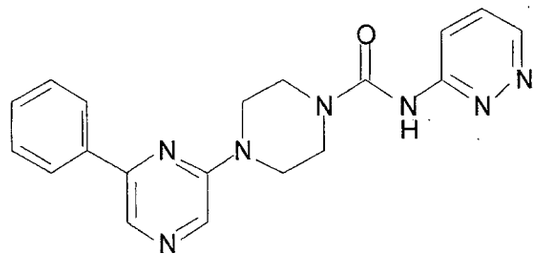
388

El compuesto del título (300 miligramos, 64 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-fenil-6-piperazin-1-il-pirazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.51 – 3.61 (4H, m), 3.66 – 3.75 (4H, m), 7.41 – 7.49 (3H, m), 8.04 – 8.07 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.23 (1H, br s).

Ejemplo 67

4-(6-fenil-pirazin-2-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



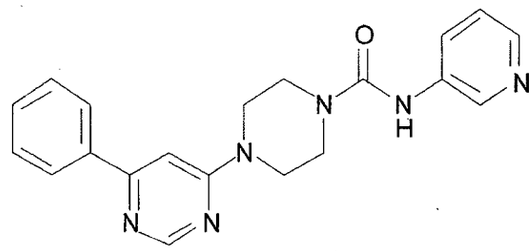
El compuesto del título (340 miligramos, 57 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-fenil-6-piperazin-1-il-pirazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.63 – 3.75 (8H, m), 7.43 – 7.49 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.0, 1.4 Hz), 8.05 (2H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.30 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.82 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 9.96 (1H, s).

389

Ejemplo 68

4-(6-fenil-pirimidin-4-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 4,6-dicloro-pirimidina (15.0 gramos, 0.100 moles) en N,N-dimetil-formamida (150 mililitros), se le agregaron piperazin-1-carboxilato de terbutilo (22.0 gramos, 0.12 moles), y trietil-amina (12.0 gramos, 0.12 moles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de dietil-éter para obtener el compuesto del título (15.0 gramos, 50 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 3.41 – 3.53 (4H, m), 3.55 – 3.65 (4H, m), 6.47 (1H, s), 8.35 (1H, s).

(2) Diclorhidrato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-(6-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (12.0 gramos, 40.3 milimoles), y ácido fenil-borónico (7.37 gramos, 60.4 milimoles) en tolueno anhidro (400 mililitros), se le agregaron fosfato de potasio (17.0 gramos, 80.5

390

milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (931 miligramos, 1.61 milimoles), y tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (232 miligramos, 0.40 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desaireó y se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida y al residuo se le agregaron cloruro de metileno y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el 4-(6-fenil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5.50 gramos, 40 por ciento).

Una solución de 4-(6-fenil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5.50 gramos) en una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y se separó un sólido mediante filtración, para obtener el compuesto del título (5.00 gramos, 99 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.20 – 3.30 (4H, m), 4.15 – 4.22 (4H, m), 7.57 – 7.67 (4H, m), 8.12 (2H, d, J = 6.8 Hz), 8.84 (1H, s), 9.84 (2H, br s).

(3) 4-(6-fenil-pirimidin-4-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

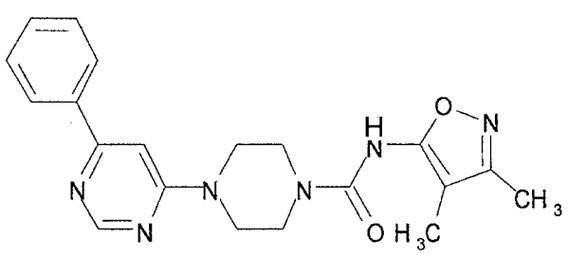
El compuesto del título (410 miligramos, 91 por ciento) se preparó como un sólido de diclorhidrato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-pirimidina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

391

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.56 – 3.59 (4H, m), 3.76 – 3.79 (4H, m), 7.25 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.46 – 7.49 (3H, m), 7.85 – 7.88 (1H, m), 8.12 – 8.15 (3H, m), 8.58 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81 (1H, s).

Ejemplo 69

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-(6-fenil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxamida



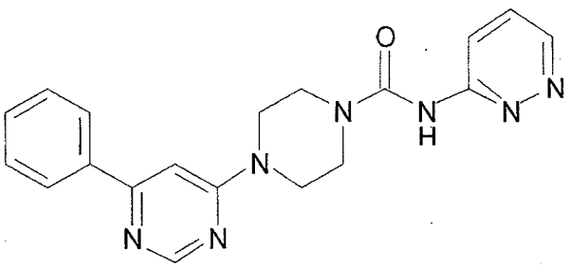
El compuesto del título (380 miligramos, 81 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.50 – 3.58 (4H, m), 3.75 – 3.80 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.46 – 7.48 (3H, m), 8.12 – 8.15 (2H, m), 8.57 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.23 (1H, br s).

Ejemplo 70

4-(6-fenil-pirimidin-4-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

392

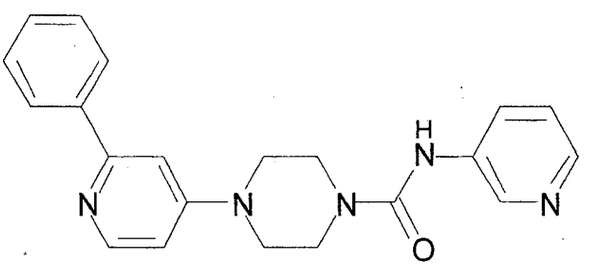


El compuesto del título (220 miligramos, 49 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-fenil-6-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.55 – 3.62 (4H, m), 3.72 – 3.80 (4H, m), 7.34 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.45 – 7.47 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 9.0, 4.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.2, 1.2 Hz), 8.13 – 8.15 (2H, m), 8.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 – 8.82 (1H, m), 9.95 (1H, br s).

Ejemplo 71

4-(2-fenil-piridin-4-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(2-cloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 4-bromo-2-cloro-piridina (15.0 gramos, 77.3 milimoles), y piperazin-1-carboxilato de terbutilo (18.0 gramos, 77.3 milimoles) en tolueno anhidro (400 mililitros), se le agregaron terbutóxido de sodio (11.0 gramos, 116 milimoles), 4,5-bis-(difenil-

393

fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (1.34 gramos, 2.32 milimoles), y tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (445 miligramos, 0.77 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida y al residuo se le agregaron acetato de etilo y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el compuesto del título (16.0 gramos, 70 por ciento) como un sólido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.45 (9H, s), 3.30 – 3.32 (4H, m), 3.52 – 3.54 (4H, m), 6.52 – 6.55 (1H, m), 6.01 (1H, s), 7.97 – 8.04 (1H, m).

(2) Diclorhidrato de 1-(2-fenil-piridin-4-il)-piperazina

A una solución de 4-(2-cloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (16.0 gramos, 53.7 milimoles), y ácido fenil-borónico (9.80 gramos, 80.5 milimoles) en tolueno anhidro (500 mililitros), se le agregaron fosfato de potasio (22.8 gramos, 107 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (1.24 gramos, 2.15 milimoles), y tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (309 miligramos, 0.54 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 20 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida y al residuo se le agregaron acetato de etilo y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el

394

solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el 4-(2-fenil-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8.00 gramos, 44 por ciento).

Una solución de 4-(2-fenil-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8.00 gramos) en una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (120 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y se separó un sólido mediante filtración, para obtener el compuesto del título (7.20 gramos, 98 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.73 – 3.93 (4H, m), 4.00 – 4.15 (4H, m), 7.26 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54 – 7.64 (3H, m), 8.02 (2H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.2 Hz), 10.01 (2H, br s).

(3) 4-(2-fenil-piridin-4-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

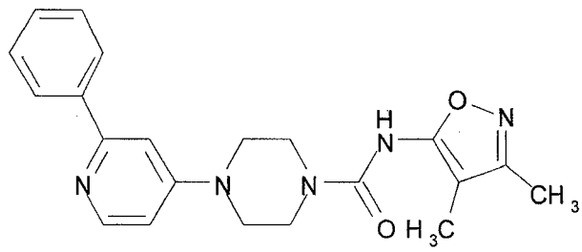
El compuesto del título (200 miligramos, 44 por ciento) se preparó como un sólido a partir de diclorhidrato de 1-(2-fenil-piridin-4-il)-piperazina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.38 – 3.51 (4H, m), 3.55 – 3.67 (4H, m), 6.82 (1H, dd, J = 6.0, 2.4 Hz), 7.24 (1H, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.30 – 7.47 (4H, m), 7.86 (1H, dd, J = 5.6, 1.2 Hz), 8.04 (2H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.80 (1H, s).

Ejemplo 72

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-(2-fenil-piridin-4-il)-piperazin-1-

carboxamida

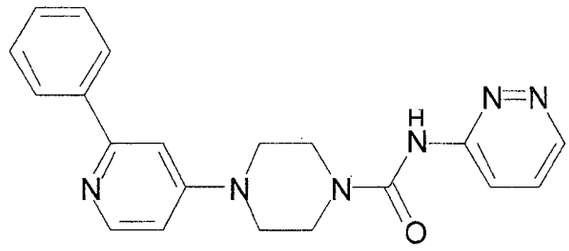


El compuesto del título (350 miligramos, 74 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 1-(2-fenil-piridin-4-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.40 – 3.50 (4H, m), 3.52 – 3.61 (4H, m), 6.80 (1H, dd, J = 6.0, 2.4 Hz), 7.30 – 7.45 (4H, m), 8.03 (2H, dd, J = 6.6, 1.4 Hz), 8.24 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.27 (1H, br s).

Ejemplo 73

4-(2-fenil-piridin-4-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



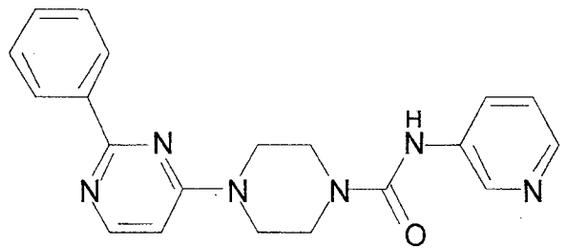
El compuesto del título (100 miligramos, 33 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 1-(2-fenil-piridin-4-il)-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

396

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.65 – 3.72 (4H, m), 3.81 – 3.92 (4H, m), 7.15 – 7.22 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 – 7.67 (4H, m), 7.83 – 7.91 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.6 Hz).

Ejemplo 74

4-(2-fenil-pirimidin-4-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 2,4-dicloro-pirimidina (50.0 gramos, 0.338 moles) en etanol (500 mililitros), se le agregaron piperazin-1-carboxilato de terbutilo (62.8 gramos, 0.338 moles), y carbonato ácido de sodio (56.8 gramos, 0.676 moles), y se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró. Al residuo se le agregaron cloruro de metileno y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (40.0 gramos, 40 por ciento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.46 – 3.53 (4H, m), 3.62 – 3.69 (4H, m), 6.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 6.4 Hz).

397

(2) Diclorhidrato de 2-fenil-4-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-(2-cloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (13.0 gramos, 43.5 milimoles), y ácido fenil-borónico (7.95 gramos, 65.2 milimoles) en tolueno anhidro (500 mililitros), se le agregaron fosfato de potasio (18.4 gramos, 87.0 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (1.00 gramos, 1.74 milimoles), y tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (250 miligramos, 0.43 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida y al residuo se le agregaron cloruro de metileno y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el 4-(2-fenil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (9.00 gramos, 61 por ciento).

Una solución de 4-(2-fenil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (9.00 gramos) en una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y se separó un sólido mediante filtración, para obtener el compuesto del título (6.50 gramos, 78 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.19 – 3.32 (4H, m), 4.12 – 4.33 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 – 7.65 (2H, m), 7.69 – 7.73 (1H, m), 8.35 – 8.45 (3H, m), 9.95 (2H, br s).

398

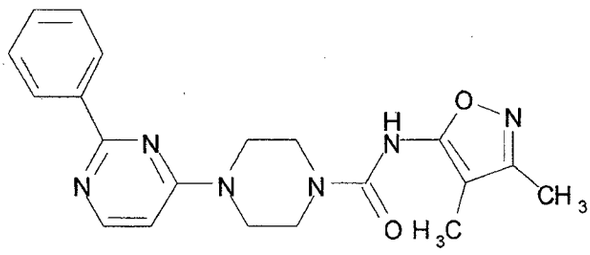
(3) 4-(2-fenil-pirimidin-4-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (287 miligramos, 96 por ciento) se preparó como un sólido a partir de diclorhidrato de 2-fenil-4-piperazin-1-il-pirimidina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.53 – 3.62 (4H, m), 3.71 – 3.83 (4H, m), 6.80 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.4, 4.8 Hz), 7.40 – 7.48 (3H,m), 7.82 – 7.88 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 8.26 – 8.32 (3H, m), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81 (1H, s).

Ejemplo 75

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-(2-fenil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxamida



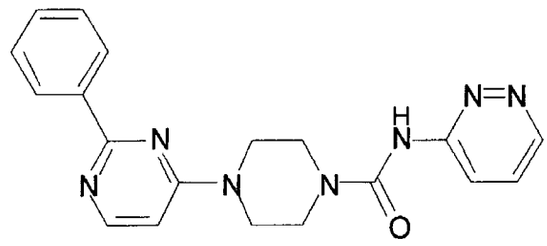
El compuesto del título (150 miligramos, 48 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-fenil-4-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.74 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.51 – 3.59 (4H, m), 3.70 – 3.80 (4H, m), 6.79 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.41 – 7.48 (3H, m), 8.28 – 8.33 (3H, m), 9.24 (1H, s).

399

Ejemplo 76

4-(2-fenil-pirimidin-4-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

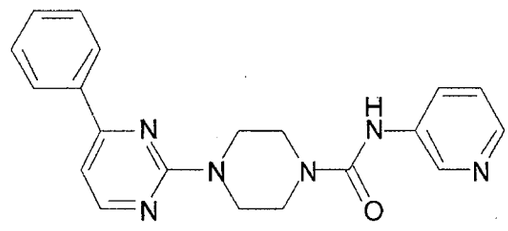


El compuesto del título (95 miligramos, 32 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-fenil-4-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.50 – 3.60 (4H, m), 3.72 – 3.86 (4H, m), 6.79 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.40 – 7.50 (3H,m), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 4.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.25 – 8.40 (3H, m), 8.82 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.56 (1H, s).

Ejemplo 77

4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

406

A una solución de 2,4-dicloro-pirimidina (50.0 gramos, 0.338 moles) en etanol (500 mililitros), se le agregaron piperazin-1-carboxilato de terbutilo (62.8 gramos, 0.338 moles), y carbonato ácido de sodio (56.8 gramos, 0.676 moles), y se calentó bajo reflujo durante 1.5 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró. Al residuo se le agregaron cloruro de metileno y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (6.30 gramos, 6 por ciento).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.45 – 3.52 (4H, m), 3.75 – 3.83 (4H, m), 6.53 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(2) Diclorhidrato de 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6.30 gramos, 20.7 milimoles), y ácido fenil-borónico (3.75 gramos, 31.1 milimoles) en tolueno anhidro (250 mililitros), se le agregaron fosfato de potasio (9.20 gramos, 41.5 milimoles), 4,5-bis-(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-xanteno (480 mili-gramos, 0.83 milimoles), y tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (119 miligramos, 0.21 milimoles), bajo una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se desgasificó y se calentó bajo reflujo durante 14 horas. La reacción se destiló bajo presión reducida y al residuo se le agregaron cloruro de metileno y agua, seguido por extracción. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de

401

sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para obtener el 4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5.00 gramos, 70 por ciento).

Una solución de 4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5.00 gramos) en una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (100 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y se separó un sólido mediante filtración, para obtener el compuesto del título (4.50 gramos, 98 por ciento).

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.11 – 3.20 (4H, m), 4.05 – 4.13 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.47 – 7.55 (3H, m), 8.13 – 8.15 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.57 (2H, br s).

(3) 4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

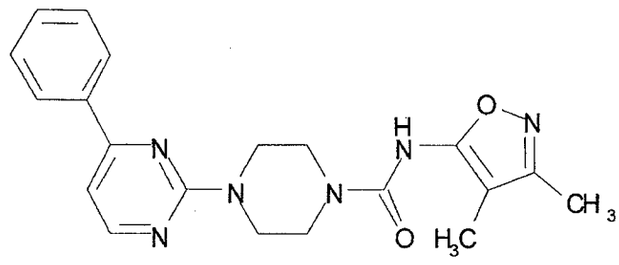
El compuesto del título (273 miligramos, 91 por ciento) se preparó como un sólido de diclorhidrato de 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidina e isocianato de 3-piridina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 31.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.58 – 3.62 (4H, m), 3.85 – 3.93 (4H, m), 7.21 – 7.30 (2H, m), 7.50 – 7.55 (3H, m), 7.82 – 7.90 (1H, m), 8.12 – 8.20 (2H, m), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.83 (1H, s).

Ejemplo 78

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxamida

402

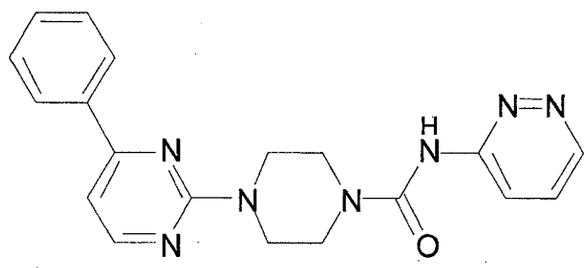


El compuesto del título (250 miligramos, 80 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 1.73 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.51 – 3.57 (4H, m), 3.80 – 3.88 (4H, m), 7.22 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.46 – 7.50 (3H, m), 8.06 – 8.13 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.21 (1H, br s).

Ejemplo 79

4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

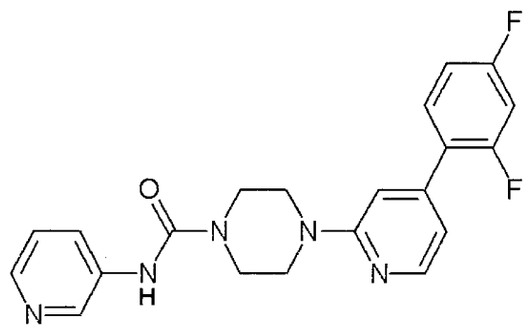


El compuesto del título (140 miligramos, 37 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-fenil-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 3.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.55 – 3.65 (4H, m), 3.81 – 3.89 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.45 – 7.50 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.2, 1.2 Hz), 8.09 – 8.13 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.92 (1H, br s).

Ejemplo 80

4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) 2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenil)-piridina

A una solución de 4-bromo-2-cloro-piridina (30 gramos, 156 milimoles), ácido 2,4-difluoro-fenil-borónico (24.6 gramos, 156 milimoles), y carbonato de sodio (43.1 gramos, 312 milimoles) en metanol (195 mililitros), se le agregaron tetraquis-fenil-fosfina-paladio (9.01 gramos, 7.79 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 50°C durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se

404

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:8) para obtener el compuesto del título (31.9 gramos, 91 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 6.95 – 7.05 (2H, s), 7.37 – 7.39 (1H, m), 7.43 – 7.47 (1H, m), 7.49 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 13.2 Hz).

(2) 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

Una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluoro-fenil)-piridina (15.0 gramos, 66.5 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (12.4 gramos, 66.6 milimoles), acetato de paladio (746 miligramos, 3.32 milimoles), 2,2-bis-(difenil-fosfino)-1,1-binaftilo (3.31 gramos, 5.32 milimoles), terbutóxido de sodio (13.0 gramos, 133 milimoles), y 1,4-dioxano (133 mililitros) se agitó a 85°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se destiló bajo presión reducida. Al residuo se le agregaron acetato de etilo, se lavó con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (dicloro-metano:hexano = 1:1) para obtener el compuesto del título (19.0 gramos, 76 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.57 (8H, s), 6.75 – 6.78 (2H, m), 6.90 – 6.98 (2H, m), 7.39 – 7.45 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(3) Diclorhidrato de 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina

A una solución de 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-

405

1-carboxilato de terbutilo (19.0 gramos, 50.6 milimoles) en metanol (63 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-metanol (50.6 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol, y se secó bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (15.5 gramos, 98 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 3.22 (4H, s), 3.91 (4H, s), 7.01 – 7.02 (1H, m), 7.23 (1H, br s), 7.26 – 7.31 (1H, m), 7.44 – 7.50 (1H, m), 7.72 – 7.78 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.40 (2H, br s).

(4) 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

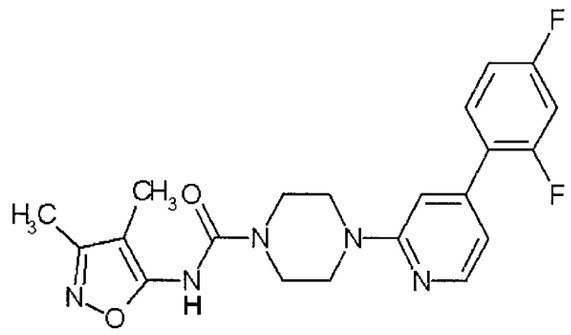
A una solución de diclorhidrato de 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina (500 miligramos, 1.60 milimoles) en cloruro de metileno (2.2 mililitros), se le agregaron trietil-amina (0.564 mililitros, 4.01 milimoles), e isocianato de 3-piridina (231 miligramos, 1.93 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 1:6) para obtener el compuesto del título (453 miligramos, 71 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.63 (8H, s), 6.82 – 6.84 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.22 – 7.29 (2H, m), 7.39 – 7.44 (1H, m), 7.66 – 7.72 (1H, m), 7.88 – 7.92 (1H, m), 8.15 – 8.17 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81 (1H, s).

406

Ejemplo 81

4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



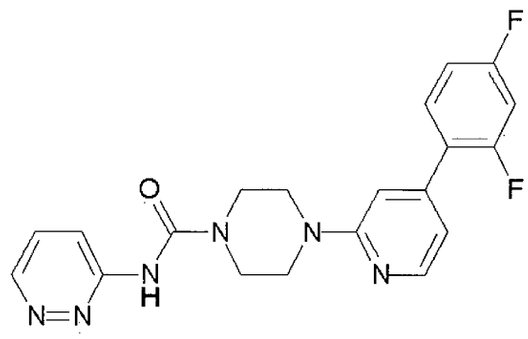
A una solución de diclorhidrato de 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina (500 miligramos, 1.60 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (2.2 mililitros), se le agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (0.698 mililitros, 4.01 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (507 miligramos, 1.76 milimoles), y la mezcla se agitó a 45°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se vertió en agua, seguido por la agitación de la mezcla durante 1 hora adicional. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (155 miligramos, 23 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.55 – 3.61 (8H, m), 6.82 – 6.84 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.21 – 7.26 (1H, m), 7.38 – 7.44 (1H, m), 7.66 – 7.72 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.24 (1H, br s).

407

Ejemplo 82

4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



A una solución de diclorhidrato de 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina (500 miligramos, 1.60 milimoles) en sulfóxido de dimetilo (2.2 mililitros), se le agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (0.698 mililitros, 4.01 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (477 miligramos, 1.76 milimoles), y la mezcla se agitó a 45°C durante 12 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo, seguido por el lavado del extracto con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:dicloro-metano:metanol = 3:1:0.5) para obtener el compuesto del título (199 miligramos, 31 por ciento) como un sólido.

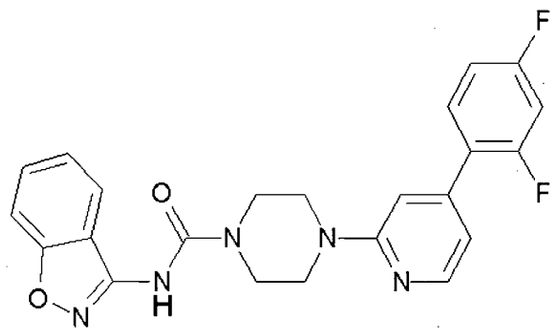
^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.63 (8H, s), 6.82 – 6.84 (1H, m), 6.98

408

(1H, s), 7.21 – 7.26 (1H, m), 7.38 – 7.44 (1H, m), 7.56 – 7.60 (1H, m), 7.66 – 7.72 (1H, m), 8.00 – 8.03 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 9.96 (1H, s).

Ejemplo 83

N-1,2-benzoisoxazol-3-il-4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperidin-1-carboxamida



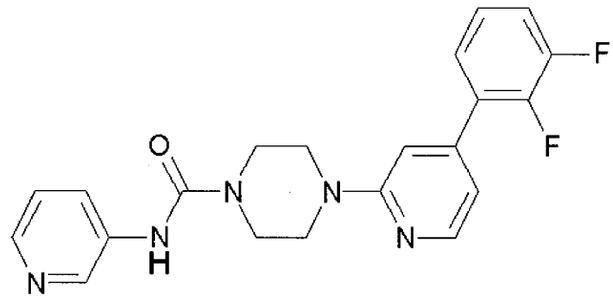
El compuesto del título (176 miligramos, 42 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1,2-benzoisoxazol-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 81.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.66 (8H, s), 6.83 – 6.85 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.22 – 7.27 (1H, m), 7.29 – 7.33 (1H, m), 7.39 – 7.44 (1H, m), 7.59 – 7.73 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.99 (1H, s).

Ejemplo 84

4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

409



(1) 2-cloro-4-(2,3-difluoro-fenil)-piridina

A una solución de 4-bromo-2-cloro-piridina (10.0 gramos, 52.0 milimoles), ácido 2,3-difluoro-fenil-borónico (8.21 gramos, 52.0 milimoles), y carbonato de sodio (14.4 gramos, 104 milimoles) en metanol (104 mililitros), se le agregó tetraquis-fenil-fosfina-paladio (3.00 gramos, 2.60 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 50°C durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:8) para obtener el compuesto del título (11.2 gramos, 96 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 7.21 – 7.24 (2H, m), 7.26 – 7.31 (1H, m), 7.41 – 7.43 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

(2) 4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

410

Una mezcla de 2-cloro-4-(2,3-difluoro-fenil)-piridina (10.0 gramos, 44.3 milimoles), piperazin-1-carboxilato de terbutilo (9.91 gramos, 53.2 milimoles), acetato de paladio (498 miligramos, 2.22 milimoles), 2,2-bis-(difenil-fosfino)-1,1-binaftilo (2.21 gramos, 3.55 milimoles), terbutóxido de sodio (8.69 gramos, 89.0 milimoles), y 1,4-dioxano (89 mililitros) se agitó a 85°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se destiló bajo presión reducida. Al residuo se le agregó acetato de etilo, se lavó con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener el compuesto del título (13.4 gramos, 81 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.49 (9H, s), 3.58 (8H, s), 6.78 – 6.81 (2H, m), 7.15 – 7.22 (3H, m), 8.27 (1H, d, J = 4.8 Hz).

(3) 1-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina

A una solución de 4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (13.4 gramos, 35.8 milimoles) en metanol (36 mililitros), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-metanol (44.8 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y el sólido resultante se filtró. El sólido se disolvió en agua, se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio

411

anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (6.50 gramos, 66 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 2.78 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.45 (4H, t, J = 4.8 Hz), 6.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.90 (1H, s), 7.29 – 7.35 (1H, m), 7.39 – 7.43 (1H, m), 7.47 – 7.54 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 5.2 Hz).

(4) 4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

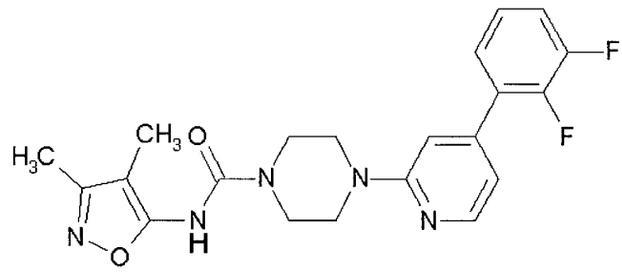
A una solución de 1-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina (300 miligramos, 1.09 milimoles) en cloruro de metileno (1.2 mililitros), se le agregaron trietil-amina (0.184 mililitros, 1.31 milimoles), e isocianato de 3-piridina (157 miligramos, 1.31 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:acetato de etilo = 1:3) para obtener el compuesto del título (285 miligramos, 66 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.62 – 3.63 (8H, m), 6.87 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.28 – 7.30 (1H, m), 7.32 – 7.37 (1H, m), 7.42 – 7.46 (1H, m), 7.50 – 7.56 (1H, m), 7.89 – 7.97 (1H, m), 8.16 – 8.17 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 85

4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

412



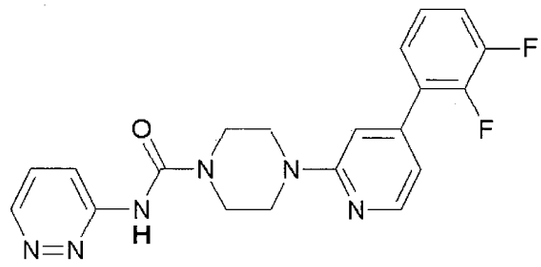
A una solución de 1-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina (300 miligramos, 1.09 milimoles) en sulfóxido de dimetilo se le agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (0.200 mililitros, 1.20 milimoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (345 miligramos, 1.20 milimoles), y la mezcla se agitó a 45°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se vertió en agua, seguido por la agitación de la mezcla durante 1 hora adicional. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (310 miligramos, 69 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.56 – 3.62 (8H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.31 – 7.36 (1H, m), 7.42 – 7.45 (1H, m), 7.49 – 7.55 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.24 (1H, br s).

Ejemplo 86

4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

413

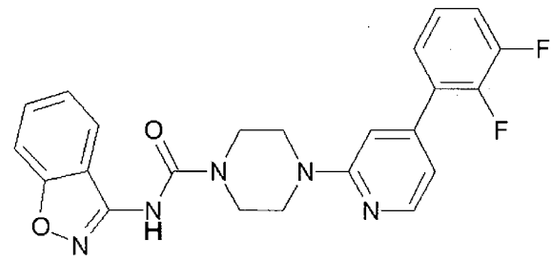


El compuesto del título (315 miligramos, 73 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 85.

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.64 (8H, s), 6.85 – 6.87 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.31 – 7.37 (1H, m), 7.42 – 7.46 (1H, m), 7.49 – 7.60 (2H, m), 8.00 – 8.03 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.84 – 8.85 (1H, m), 9.97 (1H, br s).

Ejemplo 87

N-1,2-benzoisoxazol-3-il-4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxamida



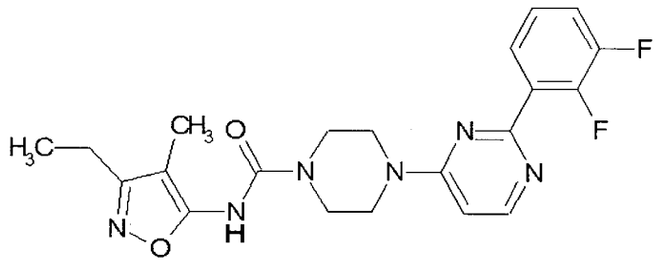
El compuesto del título (235 miligramos, 50 por ciento) se preparó como un sólido a partir de 1,2-benzoisoxazol-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y 1-[4-(2,3-difluoro-fenil)-piridin-2-il]-piperazina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 85.

414

^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ: 3.67 (8H, s), 6.86 – 6.89 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.29 – 7.37 (2H, m), 7.42 – 7.47 (1H, m), 7.49 – 7.56 (1H, m), 7.58 – 7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.99 (1H, br s).

Ejemplo 88

4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3-etil-4-metil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida



(1) (3-etil-4-metil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo

A una solución de 3-etil-4-metil-5-amino-isoxazol (1.93 gramos, 9.12 milimoles), y piridina (0.75 gramos, 9.51 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros) bajo enfriamiento con hielo, se le agregó por goteo 2,2,2-tricloro-formato de etilo, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se agregó clorhidrato 0.5N (25 mililitros), y se extrajo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (2.4 gramos, 100 por ciento) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.94 (3H, s), 2.62 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.83 (2H, s), 6.83 (1H, br s).

418

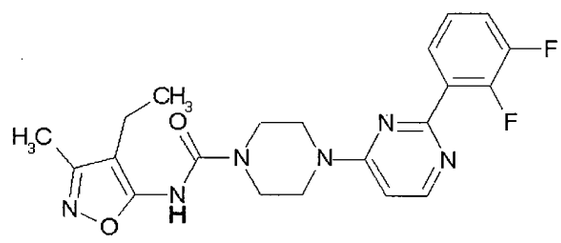
(2) 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3-etil-4-metil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida

A una suspensión de (3-etil-4-metil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo (0.36 gramos, 1.20 milimoles), y diclorhidrato de 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina (0.35 gramos, 1.00 milimoles), se le agregó por goteo trietil-amina (0.40 gramos, 4.00 milimoles) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a 40°C durante 2 horas. A la reacción se le agregó por goteo agua (4 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. El cristal resultante se filtró y se lavó con agua para obtener un cristal crudo como un sólido. El cristal crudo resultante se recristalizó a partir de acetato de etilo, para obtener el compuesto del título (230 miligramos, 54 por ciento) como un cristal blanco. Punto de fusión: 188-189°C

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.17 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.78 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.55-3.59 (4H, m), 3.73-3.80 (4H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.6 Hz), 9.24 (1H, s).

Ejemplo 89

4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(4-etil-3-metil-isoxazol-5-il)-piperidin-1-carboxamida



416

(1) (4-etil-3-metil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo

A una solución de 4-etil-3-metil-5-amino-isoxazol (1.93 gramos, 9.12 milimoles), y piridina (0.75 gramos, 9.51 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros), bajo enfriamiento con hielo, se le agregó por goteo 2,2,2-tricloro-formato de etilo (1.93 gramos, 9.12 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se agregó clorhidrato 0.5N (25 mililitros), y se extrajo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (2.1 gramos, 89 por ciento) como un material oleoso color café pálido.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.26 (3H, s), 2.39 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.83 (2H, s), 6.85 (1H, br s).

(2) 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(4-etil-3-metil-isoxazol-5-il)-piperidin-1-carboxamida

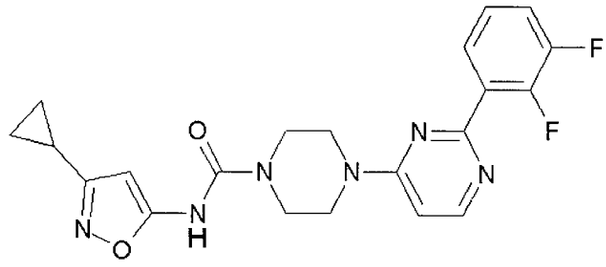
El compuesto del título (310 miligramos, 72 por ciento) se preparó como un cristal blanco a partir de (4-etil-3-metil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 176-177°C (acetato de etilo).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.17 (3H, s), 2.24 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.56-3.59 (4H, m), 3.76 (4H, br s), 6.90 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 7.94-7.59 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 9.16 (1H, s).

417

Ejemplo 90

N-(3-ciclopropil-4-isoxazol-5-il)-4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidin-1-carboxamida



(1) (3-ciclopropil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo

A una solución de 3-ciclopropil-5-amino-isoxazol (1.93 gramos, 9.12 milimoles), y piridina (0.75 gramos, 9.51 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros) bajo enfriamiento con hielo, se le agregó por goteo 2,2,2-tricloro-formato de etilo (1.93 gramos, 9.12 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se agregó clorhidrato 0.5N (25 mililitros), y se extrajo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló para obtener el compuesto del título (1.60 gramos, 67 por ciento) como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 0.81-0.86 (2H, m), 1.01-1.05 (2H, m), 1.92-2.00 (1H, m), 4.85 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.74 (1H, br s).

(2) N-(3-ciclopropil-4-isoxazol-5-il)-4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperidin-1-carboxamida

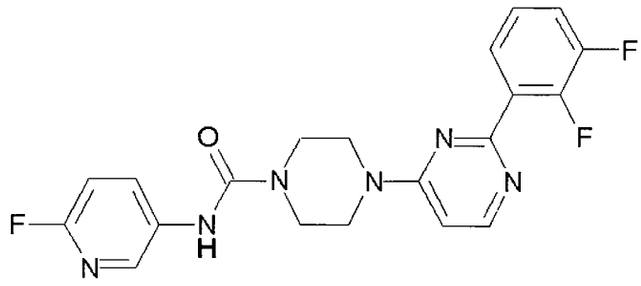
El producto deseado (180 miligramos, 42 por ciento) se preparó

como un cristal blanco a partir de (3-ciclopropil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 180-181°C (acetato de etilo).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 0.69-0.75 (2H, m), 0.94-1.00 (2H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 3.61 (4H, br s), 3.81 (4H, br s), 7.03 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.33-7.40 (1H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 8.42 (1H, d, J = 6.6 Hz), 10.35 (1H, s).

Ejemplo 91

4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxamida



(1) (6-fluoro-piridin-3-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo

A una solución de 6-fluoro-piridin-3-amina (1.0 gramos, 8.92 milimoles), y piridina (0.85 gramos, 10.7 milimoles) en acetonitrilo (10 mililitros) bajo enfriamiento con hielo, se le agregó por goteo 2,2,2-tricloro-formato de etilo (2.18 gramos, 10.26 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se agregó clorhidrato 0.5N (25 mililitros), y se extrajo. El extracto se lavó con agua, se secó

419

sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título (2.14 gramos, 83 por ciento) como un sólido color púrpura.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 4.84 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.05-8.10 (1H, m), 8.17-8.19 (1H, m).

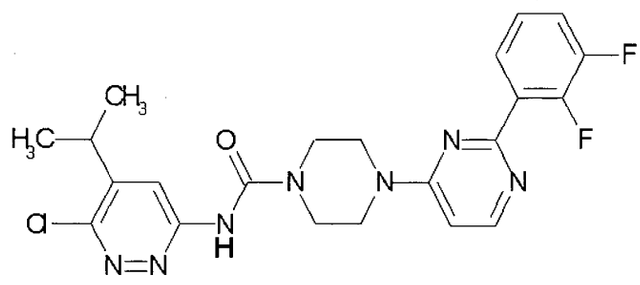
(2) 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(6-fluoro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (310 miligramos, 75 por ciento) se preparó como un cristal blanco a partir de (6-fluoro-piridin-3-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 192-193°C (acetato de etilo).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.61-3.65 (4H, m), 3.83 (4H, br s), 6.99 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.08-7.12 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.03-8.08 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.94 (1H, s).

Ejemplo 92

N-(6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxamida



420

(1) (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo

A una solución de 6-cloro-5-isopropil-3-amino-piridazina (1.53 gramos, 8.92 milimoles), y piridina (0.85 gramos, 10.7 milimoles) en acetonitrilo (70 mililitros) bajo enfriamiento con hielo, se le agregó por goteo 2,2,2-tricloro-formato de etilo (2.18 gramos, 10.26 milimoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 168 horas. El precipitado se separó mediante filtración, para obtener el compuesto del título (640 miligramos, 21 por ciento) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.33 (6H, d, J = 6.9 Hz), 3.22-3.35 (1H, m), 4.87 (2H, s), 8.19 (1H, s), 8.44 (1H, br s).

(2) N-(6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-carboxamida

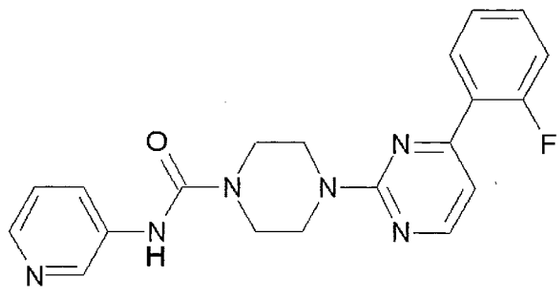
El compuesto del título (320 miligramos, 67 por ciento) se preparó como un cristal blanco a partir de (6-cloro-5-isopropil-piridazin-3-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 2-(2,3-difluoro-fenil)-4-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 192-193°C (acetato de etilo).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.09-3.18 (1H, m), 3.60-3.80 (8H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.27-7.34 (1H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 7.56-7.65 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 8.1 Hz), 8.09 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.94 (1H, s), 10.15 (1H, s).

421

Ejemplo 93

4-[4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) Diclorhidrato de 4-(2-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

A una solución de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (10 gramos, 33.5 milimoles), ácido 2-fluoro-fenil-borónico (7.02 gramos, 50.2 milimoles), y una solución acuosa de carbonato de sodio 2N (45 mililitros) en 1,2-dimetoxi-etano (300 mililitros), se le agregó tetraquis-trifenil-fosfina-paladio (4.64 gramos, 40.2 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 95°C durante la noche. La reacción se vertió en una solución salina saturada, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida, para obtener el 4-[4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo. El 4-[4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo obtenido se disolvió en acetato de etilo (70 mililitros), y

422

metanol (100 mililitros), y a la solución se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (42 mililitros, 167 milimoles), se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la reacción se destiló bajo presión reducida. Al residuo se le agregaron acetato de etilo (300 mililitros) y metanol (60 mililitros), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido por el filtrado del cristal, para obtener el compuesto del título (7.90 gramos, 95 por ciento) como un sólido.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.15 – 3.22 (4H, m), 4.02 – 4.08 (4H, m), 7.14 – 7.17 (1H, m), 7.33 – 7.40 (2H, m), 7.55 – 7.61 (1H, m), 8.05 – 8.10 (1H, m), 8.52 – 8.55 (1H, m).

(2) 4-[4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

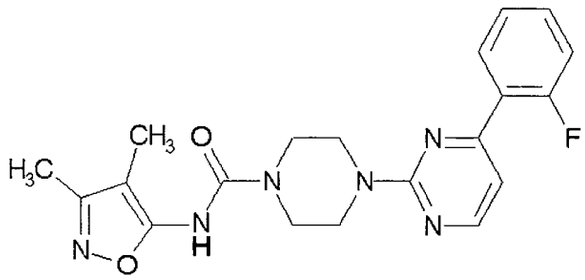
El compuesto del título (134 miligramos, 59 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 200-201°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 3.52 – 3.68 (4H, m), 3.79 – 3.94 (4H, m), 7.06 – 7.11 (1H, m), 7.22 – 7.44 (3H, m), 7.51 – 7.63 (1H, m), 7.85 – 7.95 (1H, m), 8.02 – 8.12 (1H, m), 8.13 – 8.21 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.81 (1H, s).

Ejemplo 94

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida

423

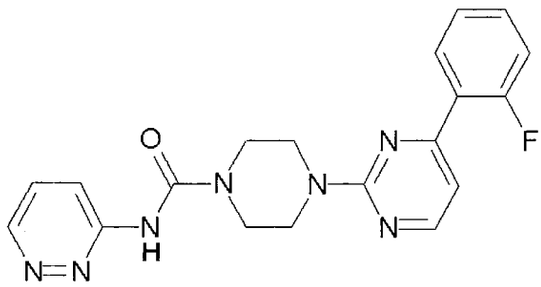


El compuesto del título (185 miligramos, 77 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 194-195°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.46 – 3.66 (4H, m), 3.73 – 3.95 (4H, m), 7.06 – 7.11 (1H, m), 7.31 – 7.41 (2H, m), 7.52 – 7.62 (1H, m), 8.03 – 8.11 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.25 (1H, s).

Ejemplo 95

4-[4-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (183 miligramos, 80 por ciento) se

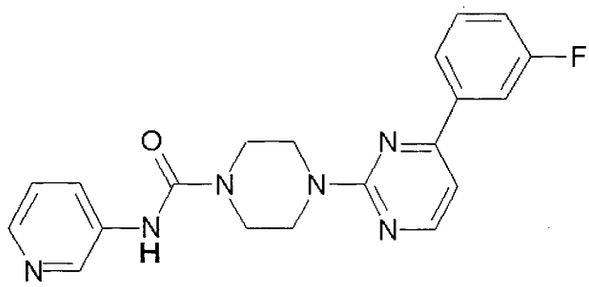
424

preparó a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 228-229°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.54 – 3.72 (4H, m), 3.77 – 3.98 (4H, m), 7.03 – 7.13 (1H, m), 7.29 – 7.43 (2H, m), 7.51 – 7.63 (2H, m), 7.95 – 8.14 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.79 – 8.90 (1H, m), 9.96 (1H, s).

Ejemplo 96

4-[4-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) Diclorhidrato de 4-(3-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó como un sólido a partir de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo y ácido 3-fluoro-fenil-borónico de una manera similar a aquélla del Ejemplo 93. Rendimiento: 97 por ciento.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.17 – 3.23 (4H, m), 4.04 – 4.10 (4H, m), 7.36 – 7.42 (2H, m), 7.54 – 7.61 (1H, m), 7.97 – 8.04 (2H, m), 8.53 – 8.56 (1H, m).

425

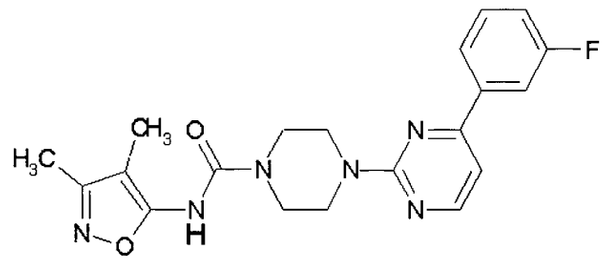
(2) 4-[4-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (63.7 miligramos, 28 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 210-211°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.54 – 3.69 (4H, m), 3.83 – 3.97 (4H, m), 7.24 – 7.33 (2H, m), 7.33 – 7.42 (1H, m), 7.52 – 7.63 (1H, m), 7.86 – 7.94 (1H, m), 7.94 – 8.05 (2H, m), 8.13 – 8.19 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 97

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida



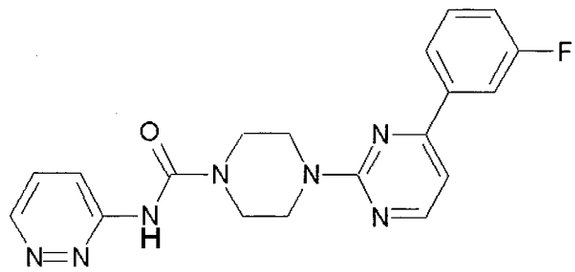
El compuesto del título (144 miligramos, 60 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 161-162°C (tetrahidrofurano-hexano).

426

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.45 – 3.68 (4H, m), 3.75 – 4.00 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.33 – 7.44 (1H, m), 7.51 – 7.65 (1H, m), 7.91 – 8.06 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.26 (1H, s).

Ejemplo 98

4-[4-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



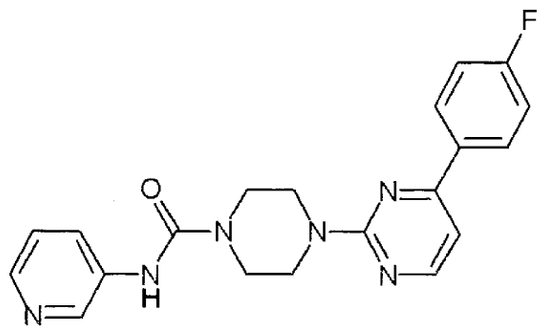
El compuesto del título (183 miligramos, 80 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 238-239°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.59 – 3.71 (4H, m), 3.82 – 3.99 (4H, m), 7.30 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.33 – 7.43 (1H, m), 7.51 – 7.64 (2H, m), 7.91 – 8.07 (3H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.81 – 8.89 (1H, m), 9.98 (1H, s).

Ejemplo 99

4-[4-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

427



(1) Diclorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó como un sólido a partir de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo y ácido 4-fluoro-fenil-borónico de una manera similar a aquélla del Ejemplo 93. Rendimiento: 92 por ciento.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.14 – 3.23 (4H, m), 4.04 – 4.12 (4H, m), 7.34 – 7.40 (3H, m), 8.21 – 8.28 (2H, m), 8.49 – 8.53 (1H, m).

(2) 4-[4-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

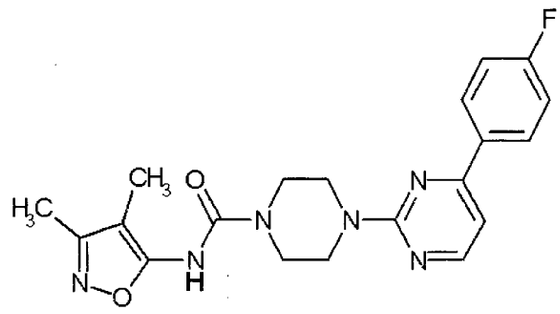
El compuesto del título (142 miligramos, 62 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 233-234°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.53 – 3.68 (4H, m), 3.82 – 3.97 (4H, m), 7.21 – 7.41 (4H, m), 7.85 – 7.94 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.19 – 8.28 (2H, m), 8.48 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.81 (1H, s).

428

Ejemplo 100

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida

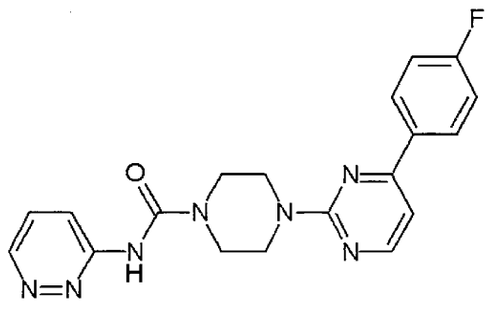


El compuesto del título (171 miligramos, 71 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 226-227°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.49 – 3.64 (4H, m), 3.80 – 3.94 (4H, m), 7.26 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.30 – 7.40 (2H, m), 8.17 – 8.27 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.25 (1H, s).

Ejemplo 101

4-[4-(4-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida

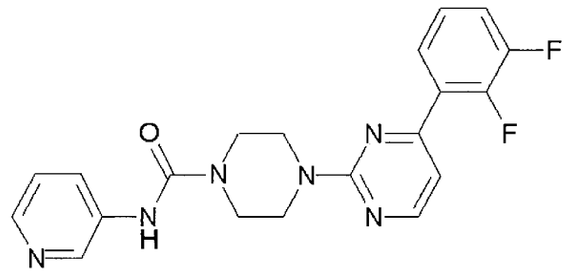


El compuesto del título (176 miligramos, 77 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(4-fluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 168-169°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.53 – 3.72 (4H, m), 3.80 – 3.98 (4H, m), 7.25 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.30 – 7.41 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 4.9 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.16 – 8.28 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 9.96 (1H, s).

Ejemplo 102

4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) Diclorhidrato de 4-(2,3-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó como un sólido a partir de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo y ácido 2,3-difluoro-fenil-borónico de una manera similar a aquélla del Ejemplo 93. Rendimiento: 94 por ciento.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.15 – 3.23 (4H, m), 4.01 – 4.08 (4H, m),

430

7.15 – 7.18 (1H, m), 7.34 – 7.41 (1H, m), 7.58 – 7.65 (1H, m), 7.81 – 7.86 (1H, m), 8.57 – 8.59 (1H, m).

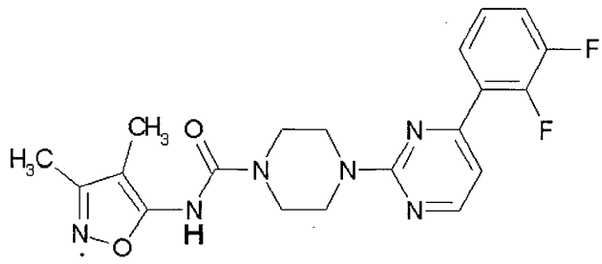
(2) 4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (57.1 miligramos, 25 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,3-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 232-233°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.48 – 3.69 (4H, m), 3.75 – 3.99 (4H, m), 7.09 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.32 – 7.43 (1H, m), 7.54 – 7.66 (1H, m), 7.79 – 7.95 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.81 (1H, s).

Ejemplo 103

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida



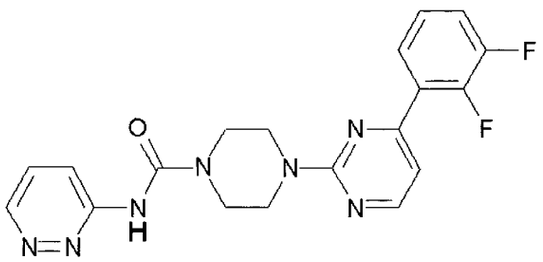
El compuesto del título (137 miligramos, 58 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-

carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,3-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 193-194°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.51 – 3.64 (4H, m), 3.78 – 3.92 (4H, m), 7.04 – 7.13 (1H, m), 7.31 – 7.43 (1H, m), 7.53 – 7.67 (1H, m), 7.79 – 7.90 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.24 (1H, s).

Ejemplo 104

4-[4-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



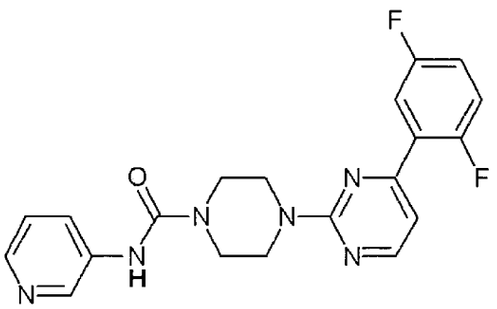
El compuesto del título (206 miligramos, 91 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,3-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 248-249°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.54 – 3.72 (4H, m), 3.77 – 3.98 (4H, m), 7.09 (1H, dd, J = 5.0, 2.5 Hz), 7.32 – 7.43 (1H, m), 7.52 – 7.67 (2H, m), 7.79 – 7.91 (1H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.5, 1.3 Hz), 9.97 (1H, s).

432

Ejemplo 105

4-[4-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) Diclorhidrato de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó como un sólido a partir de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo y ácido 2,5-difluoro-fenil-borónico de una manera similar a aquélla del Ejemplo 93. Rendimiento: 95 por ciento.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.13 – 3.23 (4H, m), 4.01 – 4.08 (4H, m), 7.17 – 7.20 (1H, m), 7.42 – 7.48 (2H, m), 7.87 – 7.93 (1H, m), 7.81 – 7.86 (1H, m), 8.57 – 8.59 (1H, m).

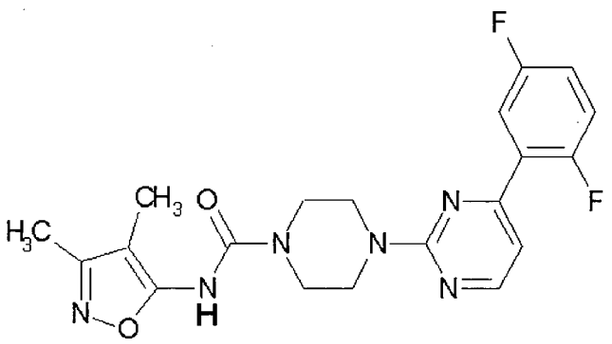
(2) 4-[4-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (95.5 miligramos, 42 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 270-271°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.51 – 3.69 (4H, m), 3.80 – 3.94 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 4.9, 2.7 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.38 – 7.49 (2H, m), 7.82 – 7.94 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.81 (1H, s).

Ejemplo 106

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (204 miligramos, 86 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 218-219°C (tetrahidrofurano-hexano).

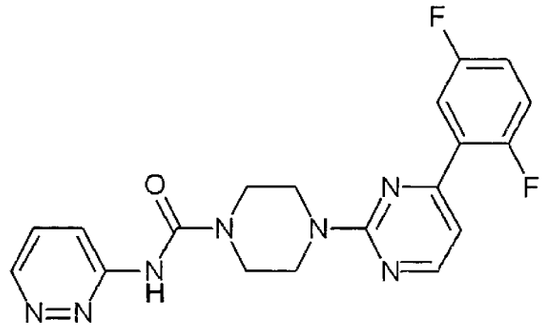
^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.48 – 3.65 (4H, m), 3.77 – 3.93 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.37 – 7.49 (2H, m), 7.82 – 7.93 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.24 (1H, s).

Ejemplo 107

4-[4-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-

434

carboxamida

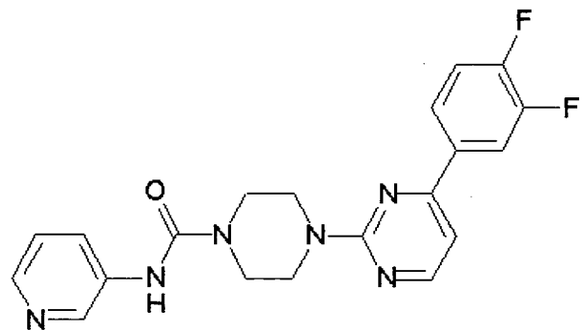


El compuesto del título (101 miligramos, 44 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 271-272°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.55 – 3.72 (4H, m), 3.79 – 3.96 (4H, m), 7.11 (1H, dd, J = 5.1, 2.4 Hz), 7.38 – 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, dd, d, J = 9.0, 4.7 Hz), 7.82 – 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, dd, d, J = 9.0, 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz), 9.97 (1H, s).

Ejemplo 108

4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) Diclorhidrato de 4-(3,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó como un sólido a partir de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo y ácido 3,4-difluoro-fenil-borónico de una manera similar a aquélla del Ejemplo 93. Rendimiento: 98 por ciento.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.14 – 3.23 (4H, m), 4.03 – 4.11 (4H, m), 7.37 – 7.40 (1H, m), 7.56 – 7.64 (1H, m), 8.04 – 8.10 (1H, m), 8.22 – 8.30 (1H, m), 8.53 – 8.56 (1H, m).

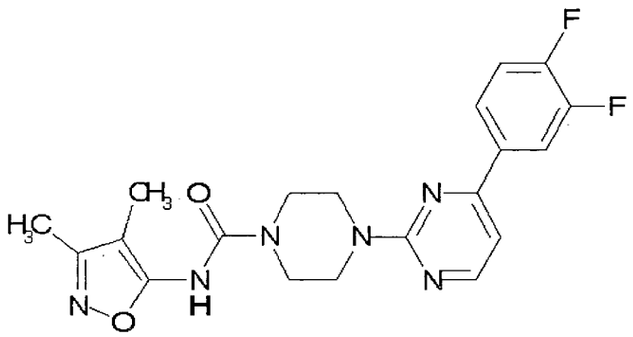
(2) 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (47.8 miligramos, 21 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 231-232°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.48 – 3.70 (4H, m), 3.78 – 3.99 (4H, m), 7.23 – 7.33 (2H, m), 7.53 – 7.65 (1H, m), 7.86 – 7.94 (1H, m), 8.01 – 8.11 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.19 – 8.29 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 109

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida

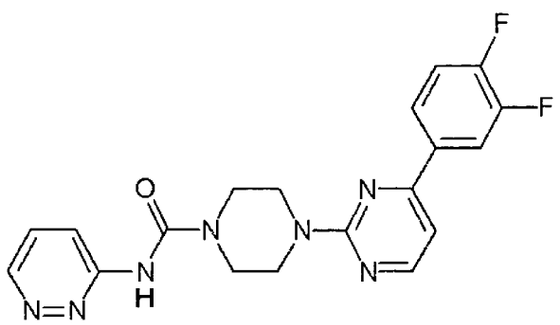


El compuesto del título (162 miligramos, 68 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 214-215°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.50 – 3.63 (4H, m), 3.80 – 3.96 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.52 – 7.66 (1H, m), 8.01 – 8.11 (1H, m), 8.17 – 8.30 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.26 (1H, s).

Ejemplo 110

4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



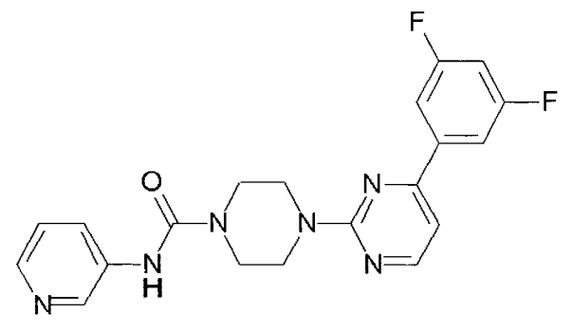
El compuesto del título (188 miligramos, 83 por ciento) se

preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3,4-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 218-219°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.56 – 3.73 (4H, m), 3.80 – 3.99 (4H, m), 7.30 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.51 – 7.66 (2H, m), 7.96 – 8.11 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 9.97 (1H, s).

Ejemplo 111

4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida



(1) Diclorhidrato de 4-(3,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó como un sólido a partir de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo y ácido 3,5-difluoro-fenil-borónico de una manera similar a aquélla del Ejemplo 93. Rendimiento: 95 por ciento.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.14 – 3.23 (4H, m), 4.04 – 4.10 (4H, m), 7.41 – 7.49 (2H, m), 7.88 – 7.96 (2H, m), 8.55 – 8.59 (1H, m).

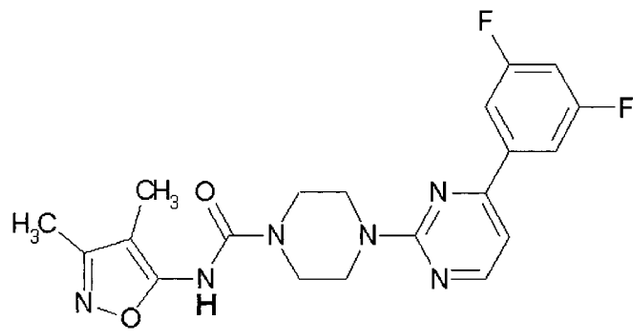
(2) 4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (146 miligramos, 64 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 231-232°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.51 – 3.70 (4H, m), 3.78 – 4.00 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.38 – 7.48 (1H, m), 7.85 – 7.96 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.82 (1H, s).

Ejemplo 112

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida

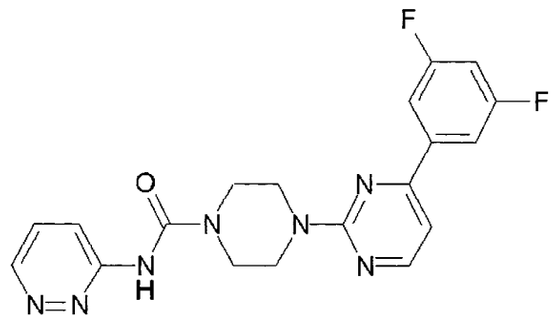


El compuesto del título (188 miligramos, 79 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 241-242°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.46 – 3.66 (4H, m), 3.76 – 4.00 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.38 – 7.49 (1H, m), 7.83 – 7.96 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.25 (1H, s).

Ejemplo 113

4-[4-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



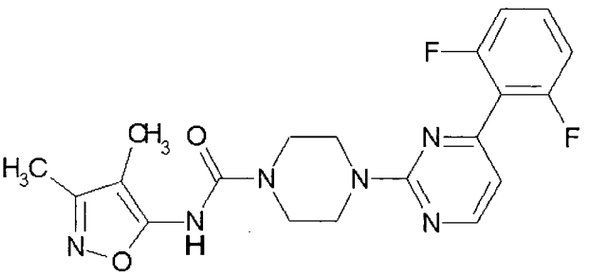
El compuesto del título (89.0 miligramos, 39 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(3,5-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 270-271°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.53 – 3.75 (4H, m), 3.78 – 4.00 (4H, m), 7.35 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.38 – 7.49 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.1, 4.5 Hz), 7.82 – 7.95 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 9.1, 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J = 3.4 Hz), 9.97 (1H, s).

Ejemplo 114

4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

440



(1) 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo

A una solución de 4-(4-cloro-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6.00 gramos, 20.1 milimoles), ácido 2,6-difluoro-fenil-borónico (3.80 gramos, 24.1 milimoles), y fluoruro de potasio (3.5 gramos, 60.3 milimoles) en tetrahidrofurano-agua (10:1)-(66 mililitros), se le agregó tris-dibenciliden-acetona-dipaladio (1.80 gramos, 2.01 milimoles), y tri-terbutil-fosfina (al 10 por ciento en peso en hexano) (8.4 gramos, 4.02 milimoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:5) para obtener el compuesto del título (6.60 gramos, 87 por ciento) como un sólido.

441

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 3.32 – 3.42 (4H, m), 3.72 – 3.75 (4H, m), 6.84 – 6.85 (1H, m), 7.22 – 7.26 (2H, m), 7.54 – 7.62 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 4.9 Hz).

(2) Diclorhidrato de 4-(2,6-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó como un sólido a partir de 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxilato de terbutilo de una manera similar a aquélla del Ejemplo 93. Rendimiento: 87 por ciento.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.11 – 3.21 (4H, m), 3.98 – 4.02 (4H, m), 6.93 – 6.96 (1H, m), 7.23 – 7.29 (2H, m), 7.55 – 7.63 (1H, m), 8.55 – 8.59 (1H, m).

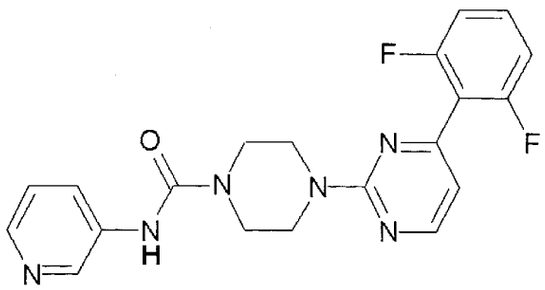
(3) 4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida

El compuesto del título (158 miligramos, 69 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,6-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 185-186°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.51 – 3.65 (4H, m), 3.73 – 3.90 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.19 – 7.33 (3H, m), 7.51 – 7.66 (1H, m), 7.84 – 7.94 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.80 (1H, s).

Ejemplo 115

N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxamida

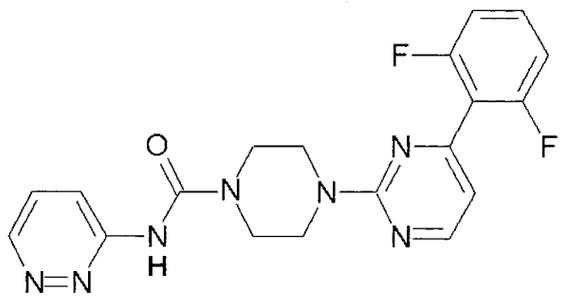


El compuesto del título (166 miligramos, 67 por ciento) se preparó como un sólido a partir de (3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,6-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 189-190°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 1.76 (3H, s), 2.13 (3H, s), 3.43 – 3.64 (4H, m), 3.71 – 3.89 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.18 – 7.32 (2H, m), 7.51 – 7.65 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.23 (1H, s).

Ejemplo 116

4-[4-(2,6-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida



El compuesto del título (105 miligramos, 46 por ciento) se preparó como un sólido a partir de piridazin-3-il-carbamato de 2,2,2-tricloro-etilo y diclorhidrato de 4-(2,6-difluoro-fenil)-2-piperazin-1-il-

443

pirimidina de una manera similar a aquélla del Ejemplo 88. Punto de fusión: 228-229°C (tetrahidrofurano-hexano).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ: 3.54 – 3.69 (4H, m), 3.74 – 3.90 (4H, m), 6.86 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.18 – 7.32 (2H, m), 7.52 – 7.66 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.84 (1H, d, J = 3.8 Hz), 9.94 (1H, s).

Ejemplo de Formulación 1

(1)	Compuesto del Ejemplo 1	10 mg
(2)	Lactosa	60 mg
(3)	Almidón de maíz	35 mg
(4)	Hidroxi-propil-metil-celulosa	3 mg
(5)	Estearato de magnesio	2 mg

Una mezcla de 10 miligramos del compuesto obtenido en el Ejemplo 1, 60 miligramos de lactosa y 35 miligramos de almidón de maíz, se granula utilizando 0.03 mililitros de una solución acuosa de hidroxi-propil-metil-celulosa al 10 por ciento (3 miligramos en términos de hidroxi-propil-metil-celulosa), se seca a 40°C y se tamiza. El gránulo resultante se mezcla con 2 miligramos de estearato de magnesio y se comprime. Las tabletas no recubiertas resultantes se recubren con azúcar, con una suspensión de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábiga en agua, y las tabletas recubiertas se lustran con cera de abejas para obtener tabletas recubiertas.

Ejemplo Experimental 1

Medición de la actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido

444

graso (FAAH)

(1) Preparación de la fracción enzimática

El gen de la hidrolasa de amida de ácido graso se clonó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es decir, se obtuvo un fragmento amplificado llevando a cabo 45 ciclos de la reacción a 95°C durante 30 segundos, a 55°C durante 30 segundos, y a 72°C durante 2 minutos en un ciclo utilizando una biblioteca de cerebro humano como la biblioteca del ADNc, 5'-AAAAGAATT CGCCACCATGGTGCAGTACGAGCTGTG-3' [SEQ ID NO:1] y 5'-TTTTGTCGACTCAGGATGACTGCTTTT-3' [SEQ ID NO:2] como el par de cebadores, y polimerasa de ADN de KOD (Toyobo Co., Ltd.) como la polimerasa de ADN. El fragmento amplificado se disoció con enzimas de restricción EcoRI y SalI, se recolectó, y entonces se insertó en el vector pMSRα, el cual se disoció con las enzimas de restricción EcoRI y SalI, y se recolectó de una manera similar, para obtener de esta manera la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) humana de pMSRα. Se preparó una línea celular CHO-K1/hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) humana, en donde la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) humana se expresó establemente en la línea celular CHO-K1 mediante un método conocido por sí mismo, utilizando el plásmido resultante. La CHO-K1/hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) humana se incubó utilizando un medio (en donde se agregaron suero bovino fetal (FBS) y G418 al medio de Ham F-12 hasta concentraciones finales del 10 por ciento y de 800 microgramos/mililitro, respectivamente) en una incubadora con CO_2 a

448

37°C, y las células se cosecharon. Las células se lavaron con suero regulado con fosfato, se suspendieron en un regulador (Tris 10 mM, EDTA 1 mM y $MgCl_2$ 10 mM como cada concentración final), y se alteraron con un homogeneizador Polytron. Después de la centrifugación a 900 g, el sobrenadante se recolectó y se centrifugó adicionalmente a 10,000 g. El gránulo obtenido a partir de lo mismo se suspendió en M-PER (Número de Catálogo 78501; Pierce Biotechnology, Inc.), para dar una fracción enzimática.

(2) Reacción enzimática

Utilizando una placa de 96 pozos (Costar Corp.), se hicieron reaccionar diferentes concentraciones de los compuestos de prueba, la fracción enzimática (concentración final de 150 nanogramos), y sustrato de araquidonil-amida AMC (AMCAA: elaborada por CAYMAN CHEMICAL: concentración final de 3 μM) en 50 microlitros de regulador de reacción (Tris-HCl 125 mM (pH de 9.0), EDTA 1 mM, HEPES 0.4 mM, glicerol al 0.2 por ciento, y Triton X-100 al 0.02 por ciento, como cada concentración final) a 37°C durante 90 minutos. Después de la reacción, se midió el conteo fluorescente de la placa mediante un ARVO SX 1420 MULTILABEL COUNTER (fabricado por WALLAC) bajo excitación a 355 nanómetros y emisión a 460 nanómetros. El conteo de una muestra que contenía solvente en lugar del compuesto de prueba se tomó como el 100 por ciento, y el conteo en el tiempo cero se tomó como el 0 por ciento, para calcular la actividad inhibidora del compuesto.

Tabla 1

Números de Ejemplos que dieron compuestos cuya proporción inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) humana (porcentaje) fue del 90 por ciento o más en una concentración de 1 μM.
1-11, 15-33, 34, 37-40, 42-47, 57, 59-61, 68-82, 85, 88-116

A partir de los resultados de la Tabla 1 se puede ver que el compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH).

Ejemplo Experimental 2

Efecto analgésico en la prueba de retorcimiento por ácido acético en ratones

Una suspensión del compuesto de prueba (10 miligramos/kilogramo) se administró oralmente a un ratón. A los 60 minutos después de la administración, se administró intraperitonealmente una solución acuosa de ácido acético al 0.6 por ciento en una cantidad de 10 mililitros/kilogramo de peso corporal. El ratón se acomodó en una jaula especial desde inmediatamente después de la administración hasta 20 minutos más tarde, y se contabilizó la respuesta de retorcimiento. Se llevó a cabo una prueba de la diferencia promedio entre dos grupos (prueba-t de Student), comparándose con el grupo de control, y se evaluó el efecto analgésico.

447

Tabla 2

Ejemplo No.	Conteo de Retorcimiento (%)
5	42.2
14	67.2
15	66.7
17	56.9
19	51.9
77	46.8
79	38.9
110	34.7

A partir de los resultados de la Tabla 2, se puede ver que el compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto analgésico.

Ejemplo Experimental 3

Efecto sobre el dolor inflamatorio (prueba de formalina)

La prueba de formalina se llevó a cabo de acuerdo con el método de Dudhgaonkar y colaboradores (*Eur. J. Pharmacol.*, 492, 117-122, 2004). La formalina se inyectó subcutáneamente (20 microlitros/sitio) en la región subplantar de la pata trasera derecha

448

del ratón, y se examinó el efecto de un compuesto de prueba para la respuesta de pseudo-escape en 5 minutos desde inmediatamente después de la administración y entre 10 minutos y 30 minutos después de la inyección.

Ejemplo Experimental 4

Efecto sobre el dolor inflamatorio (hiperalgesia inducida por levadura)

Se llevó a cabo el método de Randall-Selitto de acuerdo con el método de Randall, L.D. y Selitto, J.J (*Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 111(4), 409-419, 1957). La levadura se inyectó subcutáneamente en l región subplantar de la pata trasera derecha de la rata y, por consiguiente, se indujo la inflamación, y se examinó el efecto de un compuesto de prueba sobre la respuesta al dolor con un estímulo de presión.

Ejemplo Experimental 5

Efecto sobre el dolor inflamatorio (Método de dolor por artritis adyuvante)

El método de artritis adyuvante se llevó a cabo de acuerdo con el método de Newbould, B.B. (*Br. J Pharmacol. Chemother.*, 21, 127-136, 1963). Se inyectó adyuvante completo de Freund en la región subplantar de la pata trasera izquierda de la rata y, por consiguiente, se indujo poliartritis. Después de cierto período de tiempo, la fonación anormal por estímulo flexural en las articulaciones de la tibia-tarsales de la pata trasera opuesta se considera como una respuesta al dolor, y se examinó el efecto de un compuesto de

prueba.

Ejemplo Experimental 6

Efecto anti-inflamatorio (modelo de inflamación aguda por edema de carragenina)

Se llevó a cabo la prueba de edema de carragenina de acuerdo con el método de Winter y colaboradores (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111, 544-547, 1962). Se inyectó una solución de carragenina subcutáneamente en el sitio del cojín de la pata trasera derecha de la rata y, por consiguiente, se indujo edema. Después de la administración de un compuesto de prueba, se midió el volumen del sitio del cojín de la pata trasera derecha a través del tiempo, y se examinó el efecto para edema.

Ejemplo Experimental 7

Efecto sobre el dolor inflamatorio (hiperalgesia por TNFα)

Se llevó a cabo el método modificado por Randall y Selitto de acuerdo con el método de Randall, L.D. y Selitto, J.J. (*Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 111(4), 409-419, 1957). Se inyectó el TNFα subcutáneamente en el sitio del cojín de la pata trasera derecha de la rata y, por consiguiente, se indujo inflamación, y se examinó el efecto de un compuesto de prueba sobre la respuesta de dolor por un estímulo de presión.

Efecto sobre el dolor neuropático (modelo de SNI)

Se llevó a cabo la modelación de SNI (lesión de nervio descarnado) de acuerdo con el método de Decosterd I. y Woolf C.J. *Pain* (*Pain*, 87, 149-58, 2000). Después de cierto período de tiempo,

se examinó el efecto de un compuesto de prueba sobre la respuesta de dolor por estímulo táctil.

Ejemplo Experimental 8

Efecto sobre el dolor neuropático (modelo de ZDF)

Utilizando la ZDF (Rata Diabética de Zucker), se examinó el efecto de un compuesto de prueba sobre la respuesta de dolor por estímulo táctil.

Ejemplo Experimental 9

Efecto sobre el dolor inflamatorio (hiperalgesia por TNFα)

Se llevó a cabo el método modificado por Randall y Selitto de acuerdo con el método de Randall, L.D. y Selitto, J.J. (*Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 111(4), 409-419, 1957). Se inyectó el TNFα subcutáneamente en el cojín de la pata trasera derecha de la rata y, por consiguiente, se indujo inflamación, y se examinó el efecto de un compuesto de prueba sobre la respuesta de dolor por estímulo de presión.

A partir de los Ejemplos Experimentales 3 a 8, el compuesto de la presente invención indicó un excelente efecto analgésico sobre el dolor. En adición, a partir del Ejemplo Experimental 9, se puede probar el efecto sobre el dolor inflamatorio.

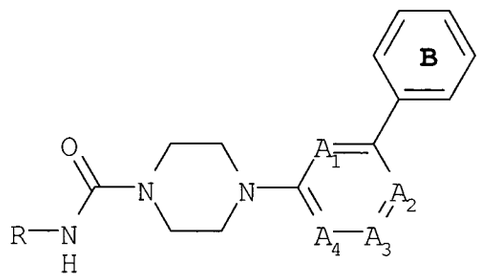
Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un novedoso compuesto de anillos fusionados, el cual tiene un efecto inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) y es útil como un analgésico.

451

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

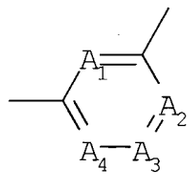


en donde R es un hidrocarburo aromático, o un grupo heterocíclico aromático, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (excluyendo alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxilo, carboxilo y tetrazolilo);

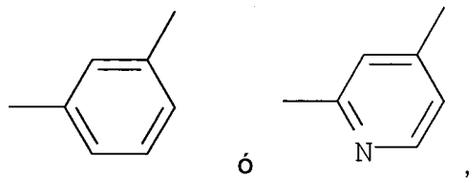
A_1, A_2, A_3 y A_4 son cada uno independientemente CH o N;

el anillo B es un grupo fenilo, el cual puede estar sustituido por uno o más átomos de halógeno;

en el entendido de que, cuando la fracción representada por la fórmula:



es:



el anillo B es un grupo fenilo sustituido por uno o más

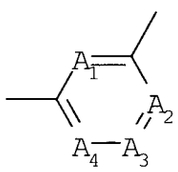
452

átomos de halógeno, o una sal del mismo.

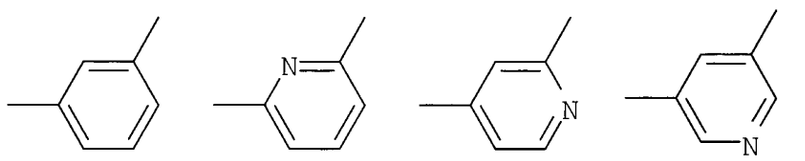
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un hidrocarburo aromático, o un grupo heterocíclico aromático, el cual puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno y un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, el cual puede estar halogenado.

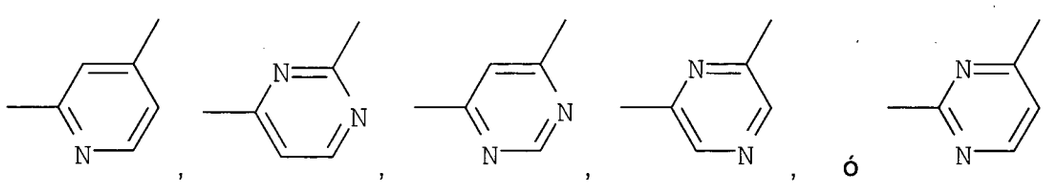
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:





ó

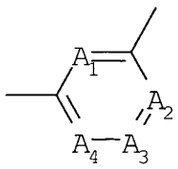
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo B es un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos

453

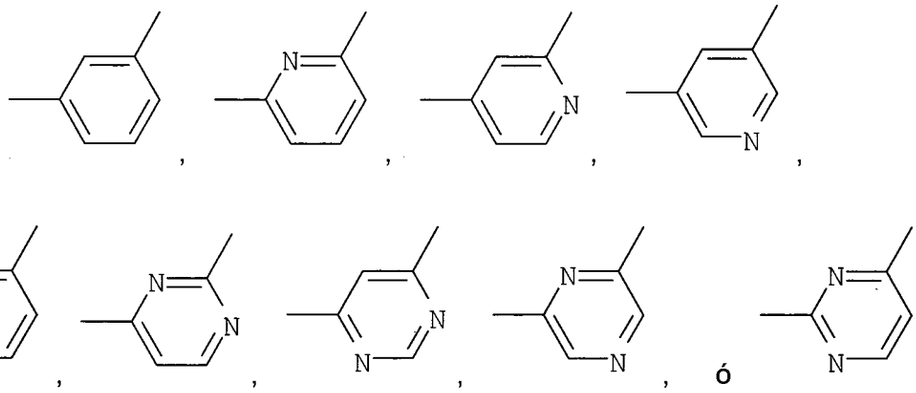
de halógeno.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

la fracción representada por la fórmula:



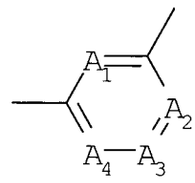
en la fórmula (I) es:



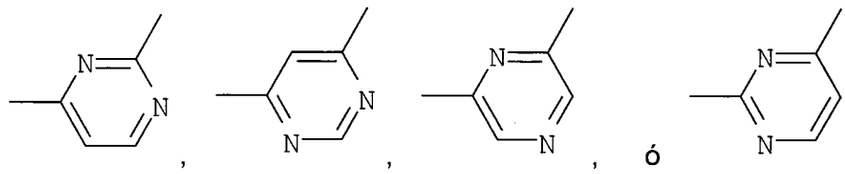
y el anillo B es un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos de halógeno.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo isoxazolilo, piridazinilo, piridinilo, o fenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos metilo,

la fracción representada por la fórmula:



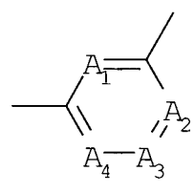
en la fórmula (I) es:



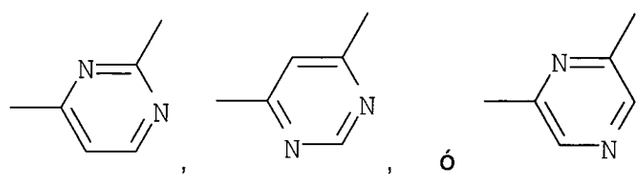
y el anillo B es un grupo fenilo sustituido por uno o más átomos de flúor.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo isoxazolilo, el cual puede estar sustituido por uno o más grupos metilo,

la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:

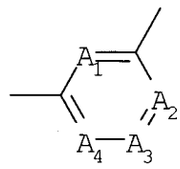


y el anillo B es un grupo fenilo sustituido por dos átomos de flúor.

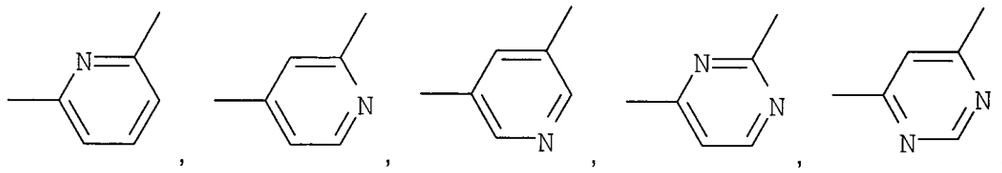
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

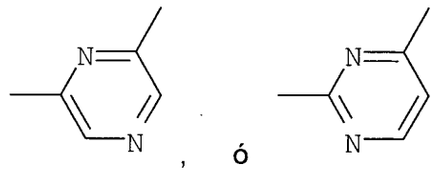
455

donde la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:

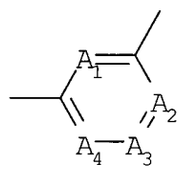




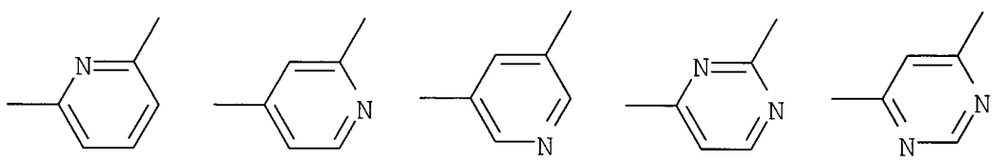
y el anillo B es un grupo fenilo insustituido.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

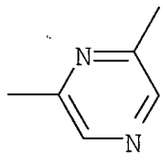
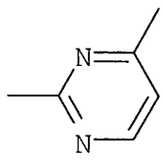
la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:



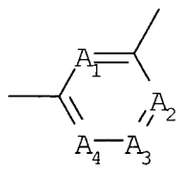
456


, ó


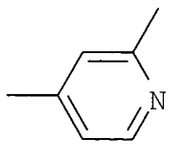
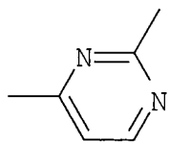
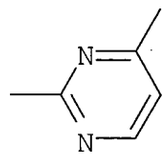
y el anillo B es un grupo fenilo insustituido.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo isoxazolilo, piridazinilo, piridinilo, o fenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más grupos metilo,

la fracción representada por la fórmula:



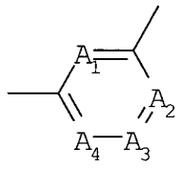
en la fórmula (I) es:


,

, ó


y el anillo B es un grupo fenilo insustituido.

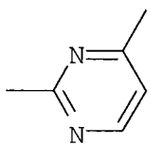
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R es un grupo piridazinilo o piridinilo,

la fracción representada por la fórmula:



en la fórmula (I) es:

457



y el anillo B es un grupo fenilo insustituido.

13. 4-[2-(2,3-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma.

14. 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirazin-2-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma.

15. 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma.

16. 4-[4-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma.

17. 4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-N-(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma.

18. 4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-N-piridin-3-il-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma.

19. 4-(4-fenil-pirimidin-2-il)-N-piridazin-3-il-piperazin-1-carboxamida, o una sal de la misma.

20. Un pro-fármaco del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

21. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o el pro-fármaco de acuerdo con la reivindicación 20.

22. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, el cual es un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH).

458

23. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, el cual es un agente profiláctico o terapéutico para la ansiedad o la depresión, o un analgésico.

24. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 21, el cual es un agente profiláctico o terapéutico para el dolor inflamatorio o el dolor neuropático.

25. Un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH), y un método caracterizado por administrar a un mamífero, una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un pro-fármaco del mismo.

26. Un método de profilaxis o tratamiento para la ansiedad o la depresión, o para el alivio de dolor, caracterizado por administrar a un mamífero, una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un pro-fármaco del mismo.

27. Un método de profilaxis o tratamiento para el dolor inflamatorio o el dolor neuropático, caracterizado por administrar a un mamífero, una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un pro-fármaco del mismo.

28. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un pro-fármaco del mismo, para la elaboración de un inhibidor de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH).

29. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un pro-fármaco del mismo, para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico para la ansiedad o la depresión, o un analgésico.

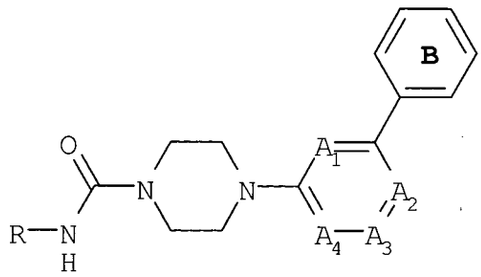
459

30. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un pro-fármaco del mismo, para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico para el dolor inflamatorio o el dolor neuropático.

460

RESUMEN

Se da a conocer un novedoso compuesto de anillos fusionados, el cual tiene una actividad inhibidora de la hidrolasa de amida de ácido graso (FAAH) y es útil como un analgésico. Se da a conocer específicamente un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo. (En la fórmula, los símbolos son como se definen en la memoria descriptiva).

* * * * *

461

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Compuesto de Amida

<130> 668505

<150> JP 2007-264381

<151> 2007-10-10

<160> 2

<210> 1

<211> 36

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Cebador

<400> 1

aaaagaattc gccaccatgg tgcagtacga gctgtg 36

<210> 2

<211> 27

<212> ADN

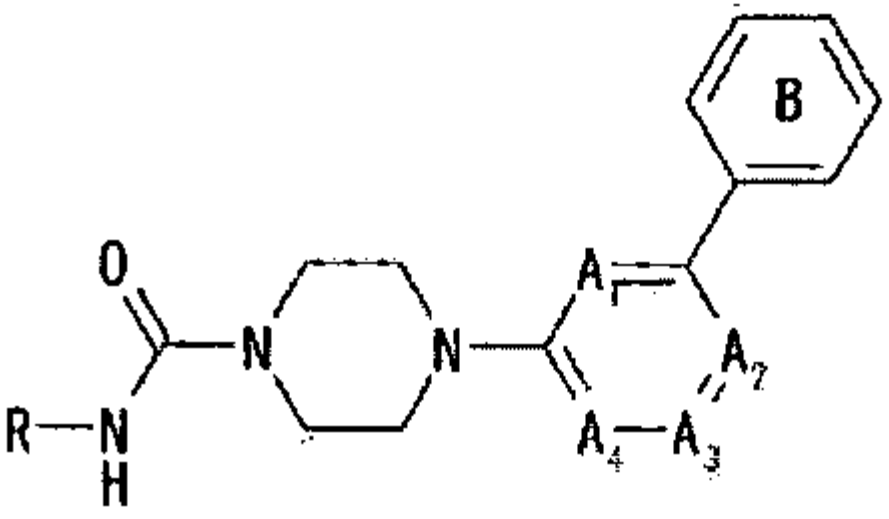
<213> Secuencia Artificial

<220>

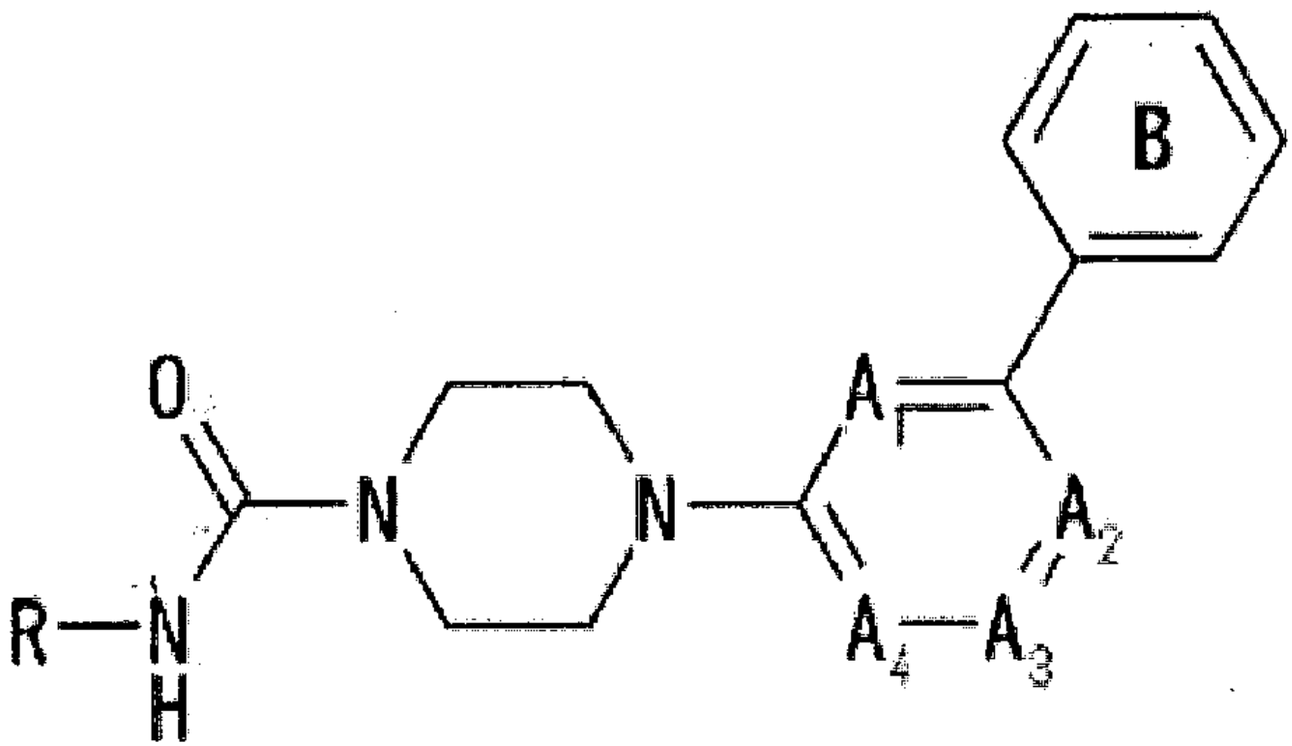
<223> cebador

<400> 2

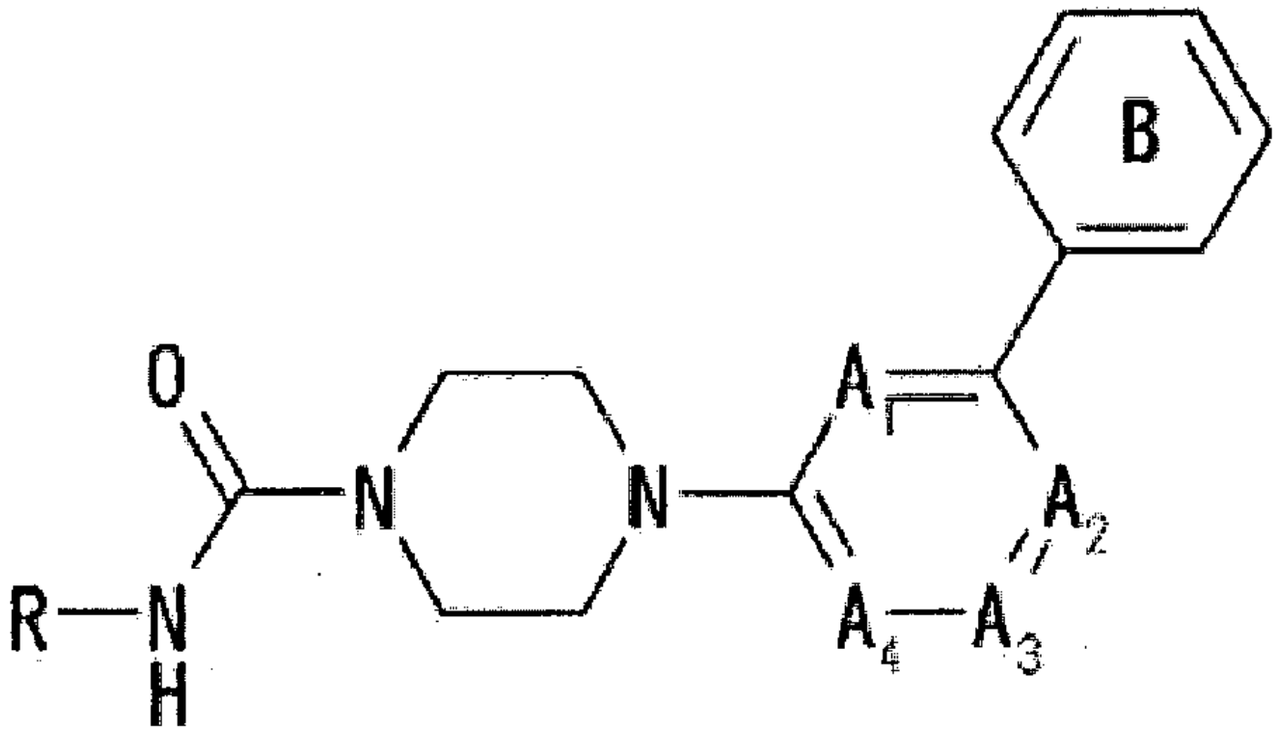
ttttgtcgac tcaggatgac tgctttt 27



(I)



(I)



(I)

463

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 7,948
FECHA : FEBRERO 1 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-041380- -00000-0000
Fecha: 2010-04-09 17:23:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325693432	01/02/2010	77,170,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL A#OS 17 a 20 PARA MANT	907,000.00

****

TOTAL : $ 907,000.00

SON: NOVECIENTOS SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

CODO: 14656-841-058-4.

464

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 17,901
FECHA : MARZO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-041380- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325689696	08/03/2010	25,698,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
		TOTAL : $	155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 15300-841-001-8

0010: 14656-841-058-4.

465

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,599
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-041380- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534531	31/03/2010	95,531,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	13,000.00
		TOTAL : $	13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Odd: 14656-841-0584.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-041380- -00000-0000

Fecha: 2010-04-09 17:23:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 465

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 041380
	Solicitud internacional	PCT/JP2008/068369
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 0 6 4 0 6

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

14 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11