

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532806

(P2004-532806A)

(43) 公表日 平成16年10月28日(2004.10.28)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 239/47	C O 7 D 239/47	Z 4 C O 6 3
A61K 31/497	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 6
A61K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A61P 1/00	A 6 1 P 1/00	
A61P 3/04	A 6 1 P 3/04	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 163 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-542784 (P2002-542784)	(71) 出願人	501354233 ビオヴィトルム・アクチボラゲット Biovitrum AB スウェーデン、エスエー-112 76ス トックホルム
(86) (22) 出願日	平成13年11月20日 (2001.11.20)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 稜
(85) 翻訳文提出日	平成15年5月20日 (2003.5.20)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 国際出願番号	PCT/SE2001/002569	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 国際公開番号	W02002/040456	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 国際公開日	平成14年5月23日 (2002.5.23)		
(31) 優先権主張番号	0004245-7		
(32) 優先日	平成12年11月20日 (2000.11.20)		
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		
(31) 優先権主張番号	60/253, 509		
(32) 優先日	平成12年11月28日 (2000.11.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セロトニン5HT-2レセプターのアゴニストまたはアンタゴニストとしてのピペラジニルピラジン化合物

(57) 【要約】

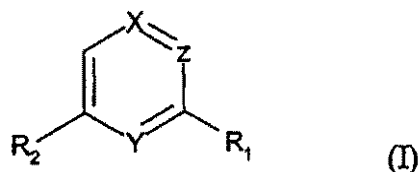
一般式 (I) の化合物であって、式中、R₁、R₂、X、YおよびZは明細書中に記載のとおりである化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物

【化 1】



10

[式中、

(i) X および Y は両方窒素であり、そして Z は C H であり、ピラジン誘導体を形成し、または

(i i) X および Z は両方 C H であり、そして Y は窒素であり、ピリジン誘導体を形成し、または

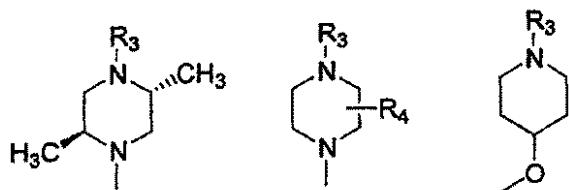
(i i i) X は C - C F₃ であり、Z は C H であり、そして Y は窒素であり、4 - トリフルオロメチルピリジン誘導体を形成し、または

(i v) Y および Z は両方窒素であり、そして X は C H であり、ピリミジン誘導体を形成し、そして

20

ここで、R₁ および R₂ はそれぞれ、独立的に

【化 2】



からなる群 A またはアリール - C₁ - C₆ - アルキル、アリール - C₁ - C₆ - アルコキシ、ヘテロアリール - C₁ - C₆ - アルコキシ、アリールオキシ - C₂ - C₆ - アルコキシ、ヘテロアリールオキシ - C₂ - C₆ - アルコキシ、1 - インダニルオキシ、2 - インダニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、C₅ - C₆ - シクロアルキルチオ、C₅ - C₈ - アルコキシ、C₅ - C₈ - アルキルチオ、C₃ - C₆ - アルキニルオキシ、C₃ - C₆ - アルケニルオキシ、フルオロ - C₂ - C₄ - アルコキシ、C₄ - C₈ - シクロアルキルオキシ、C₃ - C₈ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルコキシ、ハロゲン、アリール - C₁ - C₄ - アルキルチオ、ヘテロアリール - C₁ - C₄ - アルキルチオ、アリール - C₁ - C₄ - アルキルアミノ、ヘテロアリール - C₁ - C₄ - アルキルアミノ、ヘテロアリール、およびアリールからなる群 B から選択される；

30

ただし、

40

(i) R₁ および R₂ は異なり、そして同時に群 A または群 B から両方選択されることはなく、

(i i) 式 (I) がピラジン誘導体であるとき、R₁ または R₂ はフェニルチオ、フェニルメチルチオ、フェニルまたはハロゲンによって置換されたフェニル以外であり、

(i i i) (I) がピラジン誘導体であるとき、そして R₂ が同時に 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、2 - エチルピペラジン - 1 - イル、またはトランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イルであるときにかぎり、式 (I) 中の R₁ はハロゲンであり、

(i v) 式 (I) がピラジン誘導体であり、そして R₁ が 4 - ピペラジニルオキシであるとき、R₂ は 3 - ピリジニルメトキシ、4 - キノリニルメトキシおよび 3 - (4 - ピリジニル) プロポキシ以外であり、

50

(v) XおよびZの両方が、CHであり、そして式(I)中のYがNであり、ピリジン誘導体を形成し、そしてR₁が1-ピペラジニルまたは4-メチルピペラジン-1-イルであるとき、そのとき、R₂は、2-フェニルエチル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、フェニルチオ、フェノキシ、置換フェノキシ、C₄-C₈-シクロアルキルオキシ、およびC₃-C₉-シクロアルキルメトキシであり、

(vi) 式(I)においてXがCHであり、そしてZおよびYの両方が窒素であり、ピリミジン誘導体を形成し、そしてR₂が1-ピペラジニルであるとき、そのときR₁はフェノキシ、フェニルまたはプロモによって置換されたフェニル、およびC₅-C₈-アルコキシ以外であり、そしてR₂が4-メチルピペラジン-1-イル、または4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルであるとき、そのときR₁が5-ニトロ-2-フリル以外であり、

(vii) 式(I)においてXがCHであり、そしてZおよびY両方が窒素であり、ピリミジン誘導体を形成し、そしてR₁が1-ピペラジニルであるとき、そのときR₂がC₅-C₈-アルコキシ以外であり、そしてここでR₃がHまたはC₁-₄-アルキル、アリル、2-ヒドロキシエチル、2-シアノエチルまたは窒素保護基、またはプロドラッグ部分、例えば、アシルまたはアルコキシカルボニル基であり、切断可能アミドまたはカルバメート結合を形成し、

R₄は水素またはC₁-₄-アルキルであり、

そしてここに、R₁またはR₂中の任意のアリールまたはヘテロアリール残基は、単独または他の基の一部として、独立的に1または2以上の位置で、C₁-₄-アルキル、C₁-₄-アルコキシ、C₁-₄-アルキルチオ、C₂-₄-アシル、C₁-₄-アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₂-₆-アルケニル、C₂-₆-アルキニル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロゲン、-N(R₅)(R₆)、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリール-C₁-₄-アルキル、アリール-C₂-₄-アルケニル、アリール-C₂-₄-アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオまたはヘテロアリール-C₁-₄-アルキル、アリール-C₁-₄-アルコキシ、アリールオキシ-C₁-₄-アルキル、ジメチルアミノ-C₂-₄-アルコキシであり、そして

ここに、さらにR₁またはR₂中のアリールまたはヘテロアリール上の置換基としての任意のアリールまたはヘテロアリール残基は、単独または他の基の一部として、さらに、1または2以上の位置で互いに独立的に、C₁-₄-アルキル、C₁-₄-アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシまたはジメチルアミノによって置換され得、そして

R₅およびR₆は互いに独立的に水素、メチルまたはエチルであり、またはそれらが結合されている窒素原子と一緒に、ピロリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリンまたはピペリジン環を形成する]

およびその薬学的に許容される塩、水和物、幾何異性体、互変体、光学異性体、N-オキシドまたはそのプロドラッグ形態。

【請求項2】

XおよびYが両方窒素であり、そしてZがCHであり、ピラジン誘導体を形成する、請求項1の化合物。

【請求項3】

XおよびZが両方CHであり、そしてYが窒素であり、ピリジン誘導体を形成する、請求項1の化合物。

【請求項4】

式(I)が4-トリフルオロメチルピリジン誘導体を示す請求項1の化合物。

【請求項5】

YおよびZが両方窒素であり、そしてXがCHであり、ピリミジン誘導体を形成する、請求項1の化合物。

【請求項6】

10

20

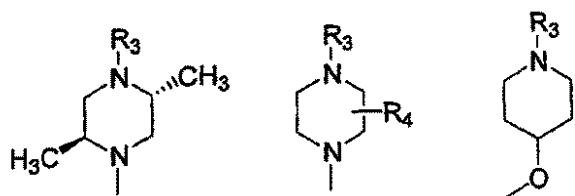
30

40

50

R_3 が水素であり、そして R_1 または R_2 が

【化 3】

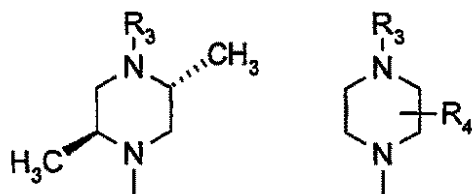


から選択される請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

R_1 または R_2 が

【化 4】

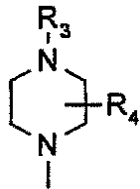


から選択され、ここで R_3 が水素であり、そして R_4 が水素、メチルまたはエチルから選
 択される請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

R_1 または R_2 が

【化 5】

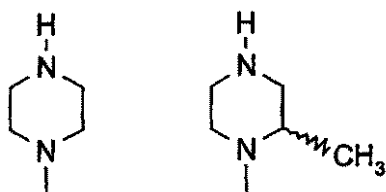


であり、そしてここで R_3 が水素であり、そして R_4 が水素、メチルまたはエチルから選
 択される請求項 1 の化合物。

【請求項 9】

R_1 または R_2 が

【化 6】



から選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

一般式 (II) の請求項 1 の化合物であって

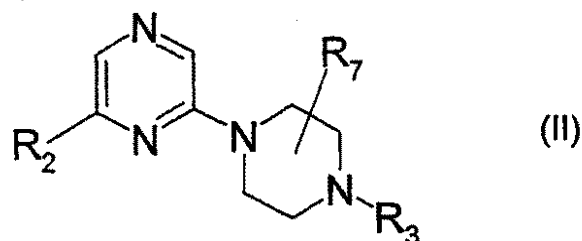
10

20

30

40

【化 7】



式中、

R_2 および R_3 は前定義のとおりであり、

R_7 は水素または C_{1-4} -アルキルであり、

そして R_2 中の任意のアリールおよびヘテロアリール残基は、単独または他の基の一部として、1または2位以上の位置で、好ましくは1または2つの位置で、互いに独立的に、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、 C_{1-4} -アシ
 C_{1-4} -アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{2-6} -アルケニ
 C_{2-6} -アルキニル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキ
シ、ハロゲン、 $-N(R_5)(R_6)$ 、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリ
ール- C_{1-4} -アルキル、アリール- C_{2-4} -アルケニル、アリール- C_{2-4} -アル
キニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオまたはヘテロア
リール- C_{1-4} -アルキル、アリール- C_{1-4} -アルコキシ、アリールオキシ- C_{1-4}
-アルキル、ジメチルアミノ- C_{2-4} -アルコキシによって置換されてもよく、そ
して

R_2 のアリールまたはヘテロアリールの置換基としての任意のアリールまたはヘテロアリ
ールは、単独または他の一部として、1または2以上の位置で、好ましくは1の位置で互
いに独立的に、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメ
チル、シアノ、ヒドロキシ、またはジメチルアミノによってさらに置換されても良く、
 R_5 および R_6 は前定義の通りである化合物。

【請求項 11】

R_3 が水素である、請求項 10 の化合物。

【請求項 12】

R_7 が水素、メチル、またはエチルから選択される請求項 10 の化合物。

【請求項 13】

R_7 がメチルであり、そしてここで、当該メチルがピペラジン環の C_2 位に付着されてい
る、請求項 10 の化合物。

【請求項 14】

R_7 が水素である、請求項 10 の化合物。

【請求項 15】

請求項 1 の化合物であって：

2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [(3, 5 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - (1 - ナフチルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - (1 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [1 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル)
) ピラジン、

2 - (2 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [(2 - フェノキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

10

20

30

40

50

- 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン
 2 - [(2 - フェニルエチル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [3 - シアノベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、 10
 2 - [(2 - クロロベンジル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (1 H - インドール - 1 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 2 - { [3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、 20
 2 - ベンジル - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [3 , 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルピペラジン、
 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - エチルピペラジン、
 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - トランス - 2 , 5 - ジメチルピペラジン、
 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、 30
 2 - (4 - フェノキシブトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(5 - フェノキシベンチル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 , 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - { [2 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 (2 R) - 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルピペラジン、
 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (2 - ナフチルオキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - (1 - メチル - 2 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、 40
 2 - { [2 - (フェノキシメチル) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 , 5 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - (ベンゾ [B] チオフェン - 3 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、 50

2 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジオニル) ピラジン、

2 - (2 - ナフタレン - 2 - イル - エトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - プロポキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルフラン - 3 - イルメトキシ] 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - (1 H - インドール - 4 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

およびそれらの薬理的に許容される塩および溶媒和物から選択される化合物。

【請求項 16】

活性成分として請求項 1 ないし 15 のいずれかの化合物と、薬学的に許容される担体とを、一緒に含む医薬組成物。

【請求項 17】

セロトニン関連性医学的状態の予防または処置のための方法であって、必要のある対象に、治療的有効量の請求項 1 ないし 15 のいずれかの化合物を投与することを含む方法。

【請求項 18】

該医学的状態が 5 - HT_{2c} レセプターに関連する、請求項 17 の方法。

【請求項 19】

該医学的状態が喫食障害である、請求項 17 の方法。

【請求項 20】

該医学的状態が肥満である、請求項 17 の方法。

【請求項 21】

該医学的状態が記憶障害である、請求項 17 の方法。

【請求項 22】

該医学的状態が気分障害である、請求項 17 の方法。

【請求項 23】

該医学的状態が不安障害である、請求項 17 の方法。

【請求項 24】

該医学的状態が性的不全、癲癇および排尿障害から選択される請求項 17 の方法。

【請求項 25】

該医学的状態が疼痛である請求項 17 の方法。

【請求項 26】

該医学的状態が物質濫用である、請求項 17 の方法。

【請求項 27】

該医学的状態がスキゾフレニアである、請求項 17 の方法。

【請求項 28】

セロトニン関連性医学的状態の予防または処置のための医薬の製造における、請求項 1 ないし 15 のいずれかの化合物の使用。

【請求項 29】

該医学的状態が 5 - HT_{2c} レセプターに関連する、請求項 28 の使用。

【請求項 30】

該医学的状態が喫食障害である請求項 28 の使用。

【請求項 31】

該医学的状態が肥満である請求項 28 の使用。

【請求項 32】

該医学的状態が記憶障害である請求項 28 の使用。

【請求項 33】

該医学的状態が気分障害である請求項 28 の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 3 4】

該医学的状态が不安障害である請求項 2 8 の使用。

【請求項 3 5】

該医学的状态が性的不全、癲癇および排尿障害から選択される請求項 2 8 の使用。

【請求項 3 6】

該医学的状态が疼痛である、請求項 2 8 の使用。

【請求項 3 7】

該医学的状态が物質濫用である請求項 2 8 の使用。

【請求項 3 8】

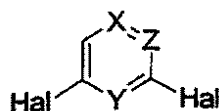
該医学的状态がスキゾフレニアであれう、請求項 2 8 の使用。

10

【請求項 3 9】

請求項 1 の化合物の製造方法であって、以下の式

【化 8】



の化合物を取得し、式中、

(i) X および Y が両方窒素であり、そして Z が C H であり、ピラジン誘導体を形成し、

(i i) X および Z が両方 C H であり、そして Y が窒素であり、ピリジン誘導体を形成し、

20

または

(i i i) X は C - C F₃ であり、Z は C H でありそして Y は窒素であり、4 - トリフルオロメチルピラジン誘導体を形成し、

(i v) Y および Z が両方窒素であり、そして X が C H であり、ピリミジン誘導体を形成し、そしてここに、

それぞれの H a l が独立的にハロゲンであり、

そして該化合物を、1 または 2 以上の化学的試薬と、1 または 2 以上のステップで反応させ、請求項 1 の化合物を生産する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

30

発明の分野

本発明は、新規化合物に、該化合物を含む医薬組成物に、それらの製造方法に、並びに中枢神経系に特に作用する医薬の製造のための該化合物の使用に関する。

【0002】

発明の背景

多くの、中枢神経系の疾患は、アドレナリン作動性、ドーパミン作動性およびセロトニン作動性神経伝達系によって影響を受ける。例えば、セロトニンは、中枢神経系に起源するある数の疾患および状態に関係した。セロトニンのレセプターに関係するある数の薬理学的および遺伝的実験は、食物摂取の調節における 5 - H T_{2c} レセプター サブタイプに強く関係した (O b e s . R e s . 1 9 9 5 , 3 , S u p p l . 4 , 4 4 9 S - 4 6 2 S) 。 5 - H T_{2c} レセプターサブタイプは食欲調節と関連する視床下部構造において転写および発現される。5 - H T_{2c} レセプター アゴニストである m - クロロフェニルピペラジン (m C P P) は、5 - H T_{2c} レセプターに対していくらか優先性を有し、これは通常の 5 - H T_{2c} レセプターを発現するマウスの食物摂取を減少させる一方、該化合物は、5 - H T_{2c} レセプターの突然変異性不活性形態を発現しているマウスでは活性を欠くことが実証された (N a t u r e 1 9 9 5 , 3 7 4 , 5 4 2 - 5 4 6) 。最近の臨床的研究では、わずかだが体重の持続的な減少が、肥満の対象における m C P P での処置の 2 週間後に得られた (P s y c h o p h a r m a c o l o g y 1 9 9 7 , 1 3 3 , 3 0 9 - 3 1 2) 。最近、一連のピロロ [3 , 2 , 1 - i j] キノリン誘導体が、5 - H T_{2A} レセプターを上回る選択性を有する 5 - H T_{2c} レセプターアゴニ

40

50

ストであるものと同定された (Isaac M., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 919-921)。該化合物は、肥満および癲癇の処置への新規アプローチを供するといわれる。

【0003】

体重減少はまた、他の "セロトニン作動性" 剤 (例えば、IDrugs 1998, 1, 456-470 参照) での臨床研究から報告された。例えば、5-HT再取りこみ阻害剤であるフルオキセチンおよび5-HT放出剤/再取りこみ阻害剤デキソフルンフルアタミンは、制御された研究での体重減少を示した。しかし、現状の利用可能な、セロトニン作動性伝達を増加させる薬物は、ある場合には体重を調節し、一過性の影響を有するのみである。該5-HT_{2c}レセプターサブタイプはまた、CNS障害、例えばうつ病および不安に関係することが示唆された (Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 1587-1599; IDrugs, 1999, 2, 109-120)。該5-HT_{2c}レセプターサブタイプはさらに、排尿障害、例えば尿失禁に間軽視することが示唆された (IDrugs, 1999, 2, 109-120)。

10

【0004】

5-HT_{2c}レセプターに選択的影響を有する化合物は、したがって、前記のような障害の処置において治療的効力を有する。もちろん、選択性はまた、他のセロトニンレセプターによって介在される不利な影響への可能性を減少させる。

【0005】

情報開示

US-A-3,253,989は食欲抑制剤としてのmCPPを開示する。

EP-A1-863136は、抗うつ活性を有する、そして喫食障害および不安を含む、セロトニン関連性障害を処置または予防するために有用であることができる5-HT_{2c}レセプターアゴニストであるアゼチジンおよびピロリジン誘導体を開示する。

EP-A1-330263は、低血糖症剤としてのピペラジニルアルキルピリミジンを開示する。

20

【0006】

WO87/04928は、神経障害を処置するための2-(1-ピペラジニル)ピリミジンを開示する。

EP-A2-226842は、抗アレルギー剤としての1,4-ナフトレンジオンヘテロ環式誘導体を開示し、2-(3-プロモフェニル)-4-(1-ピペラジニル)-ピリミジンを含む抗喘息剤を開示する。

30

EP-A-657426は、5-HT_{2c}レセプターへの活性を有する、そしてなかならず喫食障害を処置するため使用し得る、三環式ピロール誘導体を開示する。

EP-A-655440は、5-HT_{2c}レセプターへの活性を有する、そして喫食障害を処置するために使用し得る、1-アミノエチルインドールを開示する。

【0007】

EP-A-572863は、5-HT_{2c}レセプターへの活性を有する、および喫食障害を処置するために使用し得るピラジノインドールを開示する。

J. Med. Chem. 1978, 21, 536-542およびUS-A-4,081,542は、一連の、中枢セロトニン擬態活性を有するピペラジニルピラジンを開示する。

40

US 4,078,063は、食欲抑制活性を有する一連のピペラジニルピリジンを開示する。

J. Med. Chem. 1981, 24, 93-101は、中枢セロトニン擬態活性を有する一連のピペラジニルキノキサリンを開示する。

ES 514549は食欲抑制作用を有するピペラジン誘導体を開示する。

EP 370560は、中枢神経系剤としての1-[モノ-またはビス(トリフルオロメチル)-2-ピペラジニル]ピペラジンを開示する。

【0008】

50

J. Med. Chem. 1987, 30, 1794-1798 は、2 - フェノキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イルピリミジンを含む 2 - (4 - ヘテロシクリルピペラジン - 1 - イル) 誘導体を開示する。

DE 2 202 385 は、2 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) ピリミジンおよび 2 - (5 - ニトロ - 2 - フリル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジニル] ピリミジンを含む抗微生物性 (5 - ニトロ - 2 - フリル) ピリミジンおよびチアジアゾールを開示する。

J. Med. Chem. 1987, 30, 1210-1214 は、1 - (6 - メトキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジン、1 - (6 - エトキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジン、1 - (6 - イソプロポキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジン、1 - (6 - イソブトキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジン、1 - (6 - シクロプロピルメトキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジン、1 - (6 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジン、および 1 - (6 - シクロヘキシルオキシ - 2 - ピリジニル) ピペラジンを含む抗痙攣剤としての N, N - ジ置換 6 - アルコキシ - 2 - ピリジンアミンピリジンアミンを開示する。

J. Med. Chem. 1989, 32, 1237-1242 は、1 - (6 - ブチルチオ - 2 - ピリジニル) ピペラジンを含む、抗痙攣剤としての 6 - アルキル N, N - ジ置換 - 2 - ピリミジンを開示する。

【0009】

JP 07300474 は、1 - (6 - フェノキシ - 2 - ピペラジニル) ピペラジンおよび 1 - [6 - (置換) フェノキシ - 2 - ピペラジニル] ピペラジン、1 - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ピペラジニル) ピペラジン、1 - (6 - シクロブチルオキシ - 2 - ピペラジニル) ピペラジン、および 1 - (6 - シクロペンチルオキシ - 2 - ピペラジニル) ピペラジンを含む、セロトニン作動性神経に関連する疾患の処置のための薬物を開示する。

【0010】

EP 580465 は、6 - クロロ - 2 - (3 - メチルピペラジニル) ピリジンおよび 6 - クロロ - 2 - (4 - メチルピペラジニル) ピリジンを含む 5 - HT₃ アゴニストとしてのヘテロ環式ピペラジンを開示する。

WO 00/12475 は特に、肥満の処置のための、5 - HT_{2b} および / または 5 - HT_{2c} レセプターリガンドとしてのインドリン誘導体を開示する。

【0011】

WO 00/12475 は、特に肥満の処置のための、5 - HT_{2b} および / または 5 - HT_{2c} レセプターリガンドとしてのインドリン誘導体を開示する。

WO 00/12510 は、特に肥満の処置のための、5 - HT_{2c} レセプターアゴニストとしてのピリドインドールおよびアゼピノインドールを開示する。

WO 00/12482 は、特に抗肥満剤としての使用のための、選択的、直接的に活性の 5 - HT_{2c} レセプターリガンドである好ましくは 5 - HT_{2c} レセプターアゴニストとしてのインダゾール誘導体を開示する。

【0012】

WO 00/12502 は、特に抗肥満剤としての使用のための 5 - HT_{2c} レセプターアゴニストとしてのピロロキノリンを開示する。

WO 00/35922 は、肥満の処置のために使用し得る、5 - HT_{2c} アゴニストとしての 2, 3, 4, 4a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノキサリン - 5 (6H) オンを開示する。

【0013】

WO 00/44737 は、肥満の処置のために使用し得る 5 - HT_{2c} アゴニストとしての、アミノアルキルベンゾフランを開示する。

5 - HT_{2c} レセプターアゴニストであるとして報告されたさらなる化合物は、例えば、WO 00/12481 に記載された型のインダゾリルプロピルアミン; WO 00/17170 に記載された型のインダゾール; WO 00/76984 に記載された型のピペラジニルピ

10

20

30

40

50

ラジン；WO00/77001、WO00/77002およびWO00/77010に記載された型のヘテロ環縮合性 - カルボリン；WO00/09111およびWO01/09123に記載された型のベンゾフリルピペラジン；WO01/09122に記載された型のベンゾフラン；01/09126に記載された型のベンゾチオフェン；WO98/30548に記載された型のアミノアルキルインダゾール；WO01/12603に記載された型のインドール；WO01/12602に記載された型のインドリン；WO00/44753に記載された型のピラジノ（アザ）インドールおよびWO98/56768に記載された型の三環式ピロールである。

WO96/11920はCNS - 関連性ピリジニルウレア誘導体を開示する。

【0014】

WO95/01976は、5-HT_{2c}アンタゴニストとして活性のインドリン誘導体およびCNS障害の処置での有能な使用を開示する。

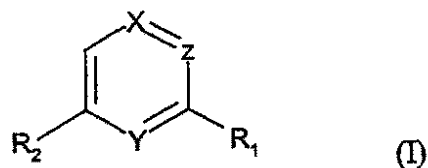
WO99/58490は、生物でのセロトニン作動性5-HT_{2c}レセプターの部分的または完全な阻止を実現し得るアリール - ヒドロナフタレン - アルカンアミンを開示する。

【0015】

発明の概要

本発明にしたがって、一般式(I)の新規化合物を提供する：

【化9】



式中、

(i) XおよびYは両方窒素でありそしてZはCHでありピラジン誘導体を形成し、または

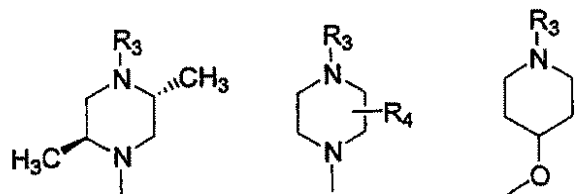
(ii) XおよびZは両方CHであり、そしてYは窒素であり、ピリジン誘導体を形成し、または

(iii) XはC-CF₃でありZはCHであり、そしてYは窒素であり、4-トリフルオロメチルピリジン誘導体を形成し、または

(iv) YおよびZは両方窒素であり、そしてXはCHであり、ピリミジン誘導体を形成し、そして式中、

R₁ および R₂ はそれぞれ、独立的に

【化10】



からなる群Aから、またはアリール - C₁ - C₆ - アルキル、アリール - C₁ - C₆ - アルコキシ、ヘテロアリール - C₁ - C₆ - アルコキシ、アリールオキシ - C₂ - C₆ - アルコキシ、ヘテロアリールオキシ - C₂ - C₆ - アルコキシ、1-インダニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、C₅ - C₆ - シクロアルキルチオ、C₅ - C₈ - アルコキシ、C₅ - C₈ - アルキルチオ、C₃ - C₆ - アルキニルオキシ、C₃ - C₆ - アルケニルオキシ、フルオロ - C₂ - C₄ - アルコキシ、C₄ - C₈ - シクロアルキルオキシ、C₃ - C₈ - シクロアルキル - C₁ - C₄ - アルコキシ、ハロゲン、アリール - C₁ - C₄ - アルキルチオ、ヘテロアリール - C₁ - C₄ - アルキルチオ、アリール - C₁ - C₄ - アルキルアミノ、ヘテロアリール - C₁ - C₄ - アルキルアミノ、ヘテロアリール、アリールからなる群Bから選択される。

10

20

30

40

50

【0016】

ただし

(i) R_1 および R_2 は異なり、そして同時に群 A または群 B から両方選択されることはなく、そして

(ii) 式 (I) がピラジン誘導体であるとき、 R_1 または R_2 は、フェニルチオ、フェニルメチルチオ、フェニルまたはハロゲンによって置換されるフェニル以外であり；

【0017】

(iii) (I) がピラジン誘導体であるとき、そして R_2 が同時に 2 - メチルピペラジン - 1 - イル、2 - エチルピペラジン - 1 - イルまたはトランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イルであるときのみ、式 (I) の R_1 はハロゲン、特にクロロであり、

10

【0018】

(iv) 式 (I) がピラジン誘導体であり、 R_1 が 4 - ピペラジニルオキシであるとき、 R_2 は 3 - ピピリジニルメトキシ、4 - キノリニルメトキシ、2, 4 - ジメトキシベンジルオキシおよび 3 - (4 - ピリジニル) プロポキシ以外であり、

【0019】

(v) X および Z の両方が CH であり、そして Y および N が式 (I) であり、ピラジン誘導体を形成し、そして R_1 が 1 - ピペラジニルまたは 4 - メチルピペラジン - 1 - イルであるとき、そのとき、 R_2 は 2 - フェニルエチル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、フェニルチオ、フェノキシ、置換フェノキシ、 C_{1-4} - C_8 - シクロアルキルオキシおよび C_3 - C_8 - シクロアルキルメトキシ以外であり、

20

(vi) 式 (I) において X が CH であり、そして Z および Y 両方窒素であり、ピリミジン誘導体を形成し、そして R_2 が 1 - ピペラジニルであるとき、そのとき R_1 はフェノキシ、フェニルまたはプロモによって置換されたフェニル、および C_5 - C_8 アルコキシ以外であり、 R_2 が 4 - メチルピペラジン - 1 - イルまたは 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イルであるとき、そのとき R_1 は 5 - ニトロ - 2 - フリル以外であり、

【0020】

(vii) 式 (I) において X が CH でありそして Z および Y が両方窒素であり、ピリミジン誘導体を形成し、そして R_1 が 1 - ピペラジニルであるとき、そのとき R_2 は C_5 - C_8 アルコキシ以外であり、

30

そしてここで

R_3 が H または C_{1-4} - アルキル、アリル、2 - ヒドロキシエチル、または 2 - シアノエチル、または窒素保護基、またはプロドラッグ部分、例えばアシル - またはアルコキシカルボニル基であり、切断可能アミドまたはカルバメート結合を形成し、

R_3 は好ましくは水素であり、

R_4 は水素または C_{1-4} - アルキル、好ましくは水素、メチルまたはエチル、より好ましくは水素またはメチルであり、

そしてここに、 R_1 または R_2 において、任意のアリールまたはヘテロアリール残基は、単独または他の基の一部として、1 または 2 以上の位置で好ましくは 1 または 2 の位置で互いに独立的に、 C_{1-4} - アルキル、 C_{1-4} - アルコキシ、 C_{1-4} - アルキルチオ、 C_{2-4} - アシル、 C_{1-4} - アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{2-6} - アルケニル、 C_{2-6} - アルキニル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロゲン、N(R_5)(R_6)、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリール - C_{1-4} - アルキル、アリール - C_{2-4} - アルケニル、アリール - C_{2-4} - アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオまたはヘテロアリール - C_{1-4} - アルキル、アリール - C_{1-4} - アルコキシ、アリールオキシ - C_{1-4} - アルキル、ジメチルアミノ - C_{2-4} - アルコキシでさらに置換されてもよく、

40

【0021】

そしてここに、 R_1 または R_2 において、アリールまたはヘテロアリール上の置換基とし

50

ての任意のアリールまたはヘテロアリール残基は、単独または他の基の一部として、1または2以上の位置で、好ましくは1つの位置で互いに独立的に、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシまたはジメチルアミノでさらに置換されてもよく、そして

R_5 および R_6 は互いに独立的に水素、メチルまたはエチルであり、またはそれらが結合している窒素原子と一緒にピロリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリンまたはピペラジン環を形成する化合物、

およびその薬学的に許容される塩、水和物、幾何異性体、互変体、光学異性体、N-オキシド、およびプロドラッグ形態を提供する。

R_3 が窒素保護基として供するとき、 R_3 は t-ブトキシカルボニル (t-BOC)、ベンジル、またはトリチルである。 10

【0022】

式 (I) の化合物が光学異性体の形態であることができる場合、本発明は、ラセミ混合物並びに個々のエナンチオマーそれ自体を含む。

式 (I) の化合物が、互変体形態で存在し得る基を含む場合、本発明は該化合物の互変体形態並びにその混合物を含む。

【0023】

式 (I) の化合物が幾何異性体の形態で存在し得る場合、本発明は幾何異性体並びにその混合物を含む。

他の側面にしたがって、本発明は治療における使用のための前記式 (I) の化合物を提供する。 20

【0024】

本発明の更なる側面は、活性成分として前記式 (I) の化合物を、好ましくは薬学的に許容される担体と一緒に、望まれれば、他の薬理的に活性の剤を含む医薬組成物を提供する。

【0025】

なおさらなる側面では、本発明は、セロトニン関連性疾患、とくに 5-HT_{2c} レセプター関連性、特に、喫食障害、特に肥満；記憶障害、スキゾフレニア、気分障害、不安障害、疼痛、物質濫用、性的不全、てんかん、および排尿障害に罹患のヒトまたは動物対象の処置のための方法を提供する。 30

【0026】

本発明の更なる側面は、セロトニン関連性疾患、好ましくは 5-HT_{2c} レセプター関連性、特に、喫食障害、特に肥満；記憶障害、スキゾフレニア、気分障害、不安障害、疼痛、物質濫用、性的不全、てんかん、および排尿障害に罹患のヒトまたは動物対象の処置のための医薬の製造のための前記式 (I) の化合物の使用を提供する。

最後に、5-HT_{2c} レセプター機能を調節するための方法は、本発明の1側面である。

【0027】

発明の詳細な記載

本発明にしたがって、5-HT_{2c} レセプターに結合するある種の新規化合物 (アゴニストまたはアンタゴニスト) が開発された。これはしたがって、セロトニン関連性障害の処置のために使用し得る。 40

【0028】

最初に、一般式 (I) を有する化合物の前記定義において、別々にそして組み合わせて使用する、種々の用語を説明する。

「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、硫黄およびヘテロ芳香族環 (ヘテロ芳香属、並びに飽和および部分的飽和ヘテロ環式環を含む) ではセレンを意味する。

【0029】

用語「アリール」は、6ないし10環炭素を有する、芳香族環 (単環式または二環式)、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル (任意の環の炭素原子を介して分子の残りに連結できる) およびインダニル (任意の環 50

の炭素原子を介して分子の残りに連結できる)を含むことを意図する。

【0030】

用語「ヘテロアリアル」は、単または二環式芳香族環系を意味し、1の環のみが芳香族であること必要とし、そしてそれは任意の環の炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結でき、そして5ないし10環原子を有し(単または二環式)ここに、該環原子の1または2以上は、炭素以外、例えば窒素、硫黄、酸素およびセレンウムである。そのようなヘテロアリアル環の例は、ピロール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チオアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、クロマン、イソクロマン、クマリン、キノリン、キノキサリン、イソキノリン、フタラジンキノリン、キナゾリン、インドール、イソインドール、インドリン、イソインドリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾキサゾール、2,1,3-ベンゾイソオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、2,1,3-ベンゾチアジアゾール、2,1,3-ベンゾセレナジアゾール、ベンズイミダゾール、インダゾール、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,3-ベンゾジオキソール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン、1,5-ナフチリジン、1,8-ナフチリジン、3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン、および2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサチンである。もし二環式アリアルまたはヘテロアリアル環が置換されるならば、任意の中において置換されてよい。

10

20

【0031】

ここで基のアルキル部分が直鎖または分枝鎖であり得る、例示的アリアル-C₁-C₆-アルキルは、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニル-1-プロピル、1-フェニルエチル、1-フェニル-2-プロピル等を含む。

【0032】

ここで基のアルキル部分が直鎖または分枝鎖であり得る例示的アリアル-C₁-C₈-アルコキシは、ベンジルオキシ、2-ナフチルメトキシ、2-フェニルメトキシ、3-フェニル-1-プロポキシ、1-フェニルエトキシ、1-フェニル-2-プロポキシ、2-フェニル-1-プロポキシ等を含む。

【0033】

ここで基のアルキル部分が直鎖または分枝鎖であり得る例示的アリアルオキシ-C₂-C₆-アルコキシは、2-フェノキシエトキシ、2-(1-ナフチルオキシ)エトキシ、3-(2-ナフチルオキシ)-1-プロポキシ、3-フェノキシ-1-プロポキシ、4-フェノキシ-1-ブトキシ、5-フェノキシ-1-ペントキシ、1-フェノキシ-2-プロポキシ等を含む。

30

【0034】

ここで基のアルキル部分が直鎖または分枝鎖であり得る例示的C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₄-アルコキシは、シクロプロピルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、2-シクロヘキシルエトキシ、1-シクロヘキシルエトキシ、1-シクロプロピルエトキシ、1-シクロブチルエトキシ等を含む。

40

【0035】

例示的ヘテロアリアルC₁-C₄-アルキルアミノは、2-(2-ピリジニル)エチルアミノ、3-ピリジニルメチルアミノ、2-(2-チエニル)エチルアミノ、2-(1H-インドール3-イル)エチルアミノ等を含む。

【0036】

例示的ヘテロアリアルオキシ-C₂-C₆-アルコキシは、2-(8-キノリニルオキシ)エトキシ、2-(3-ピリジニルオキシ)エトキシ、3-(8-キノリニルオキシ)プロポキシ等を含む。

【0037】

例示的C₃-C₆-アルキニルオキシは、プロパルギルオキシ、1-ヘキシニルオキシ、

50

2 - ヘキシニルオキシ、3 - ブチニルオキシ、3 - ペンチルオキシ等を含む。

【0038】

C₅ - 8 - アルコキシは、直鎖または分枝鎖であり得る。例示的アルコキシ基は、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシおよびイソヘキシルオキシを含む。ハロゲンハロゲンはフッ素、塩素または臭素を含む。アリールおよびヘテロアリール残基が置換され得る（1または2以上の位置で）と言う場合、これはアリールおよびヘテロアリールそれ自体並びにアリールまたはヘテロアリール残基を含む任意の組み合わせられた基、例えば、ヘテロアリールオキシ - C₂ - C₆ - アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アリール C₁ - C₆ - アルコキシ等に当てはまる。

用語「N - オキシド」は、化合物中に存在するとき、1または2以上の窒素原子がN - オキシド形態（N - > O）であることを意味する。 10

【0039】

用語「プロドラッグ形態」は、薬理的に許容される誘導体、例えば、カルバメートまたはアミドを意味し、その誘導体は、体内で変換され薬物活性薬物を形成する。GilmanのThe Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, ' ' Biotransformation of Drugs, p. 13 - 15を参照。

【0040】

「薬学的に許容される」は、一般的に安全、非毒性かつ生物学的にもその他の望ましくないこともない医薬組成物を調製することにおいて有用であることを意味し、そして獣医学的使用並びにヒト薬学的使用のため有用であることを含む。 20

【0041】

「薬学的に許容される塩」は、前定義のように薬学的に許容される塩を意味し、そしてそれは望まれる薬理的活性を保有する。そのような塩は、有機および無機酸、例えば、塩化水素、臭化水素、よう化水素、硫酸、リン酸、酢酸、グリコール酸、マレイン酸、マロン酸、シュウ酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、アスコリピン酸等と形成される酸付加塩を含む。

【0042】

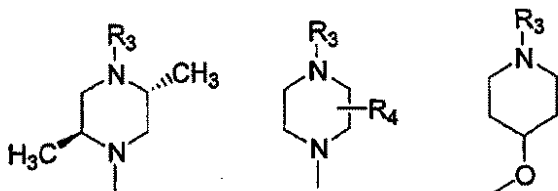
本発明の好ましい実施態様は：

式（I）の化合物であって、式中XおよびYが両方窒素であり、ZがCHであり、ピラジン誘導体を形成するもの、 30

- 式（I）の化合物であって、式中YおよびZの両方が、窒素であり、そしてXがCHDであり、ピリミジン誘導体を形成するもの、

- 式（I）の化合物であって、式中、R₁またはR₂が、

【化11】

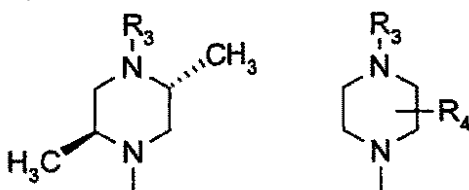


40

から選択され、そして式中、R₃が水素であり、

- 式（I）の化合物であって、式中R₁またはR₂が、

【化12】

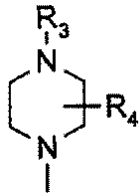


50

から選択され、そしてここで R_3 が水素であり、そして R_4 が水素またはメチルまたはエチルから選択されるもの、

- 式 (I) の化合物であって、式中 R_1 または R_2 が、

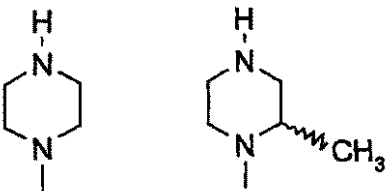
【化 1 3】



であり、そしてここで R_3 は水素であり、そして R_4 は水素またはメチルまたはエチルから選択されるもの、および

- 式 (I) の化合物であって、式中 R_1 または R_2 j は

【化 1 4】

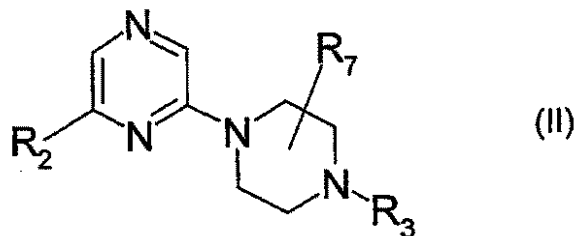


から選択されるものである。

【0043】

さらなる好ましい実施態様では、式 (I) の化合物は、式 (II)

【化 1 5】



のピラジン誘導体を与える、式中 X および Y の両方が窒素であり、そして Z が CH である、化合物から選択され、

式中、

R_2 および R_3 は、前定義の通りであり、式中、 R_2 における任意のアリールおよびヘテロアリール残基は、単独または他の基の一部として、1または2以上の位置で、好ましくは1または2の位置で、互いに独立的にさらに、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、 C_{2-4} -アシル、 C_{1-4} -アルキルスルフォニル、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_{2-6} -アルケニル、 C_{2-6} -アルキニル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロゲン、 $-N(R_5)(R_6)$ 、アリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリール- C_{1-4} -アルキル、アリール- C_{2-4} -アルケニル、アリール- C_{2-4} -アルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、またはヘテロアリール- C_{1-4} -アルキル、アリール- C_{1-4} -アルコキシ、アリールオキシ- C_{1-4} -アルキル、ジメチルアミノ- C_{2-4} -アルコキシで置換されてもよく、

ここで R_2 中のアリールまたはヘテロアリールの置換基としての任意のアリールまたはヘテロアリール残基は、単独または他の基の一部として、互いに独立的にさらに、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシまたはジメチルアミノによって置換されてもよく、

R_5 および R_6 は前定義の通りであり、そして

10

20

30

40

50

R₇ は水素または C₁₋₄-アルキルである。

【0044】

本発明の更なる側面はここでの式のいずれかの化合物であり、ここで、R₃ は水素であり、または式中 R₇ は水素、メチル、またはエチルであり、またはここで R₇ はメチルであり、そしてピペラジン環の C₂ 位置に付着され、またはここで R₇ は水素である。

【0045】

式 (II) において、R₃ は好ましくは水素であり、そして R₇ は好ましくは水素または C₁₋₄-アルキルである。R₇ が C₁₋₄-アルキルであるとき、それは最も好ましくはピペラジン環の 2 位で置換される。R₇ が最も好ましくは水素またはメチルである。前記一般式 (I) の好ましい化合物は：

- 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(3, 5 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - (1 - ナフチルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - (1 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [1 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - クロメン - 4 - イルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - (2 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 - フェノキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 - フェニルエチル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(3 - シアノベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 - クロロベンジル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (1H - インドール - 3 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (1H - インドール - 1 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 4 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 2 - {[3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ} - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 2 - ベンジル - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(3, 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルピペラジン、
 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - エチルピペラジン、
 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン、
 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

10

20

30

40

50

- 2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (4 - フェノキシブトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(5 - フェノキシベンチル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(2 , 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - { [2 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- (2 R) - 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルピペラジン、
- 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [2 - (2 - ナフチルオキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (1 - メチル - 2 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン
- 2 - { [2 - (フェノキシメチル) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(2 , 5 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (2 - ナフタレン - 2 - イル - エトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - プロポキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルフラン - 3 - イルメトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (1 H - インドール - 4 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- およびそれらの薬学的許容塩及び溶媒和物および
- 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [3 , 5 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (1 - ナフチルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (1 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [1 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメン - 4 - イルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - (2 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [(2 - フェノキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - { [3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
- 2 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、

2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 - フェニルエチル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(3 - シアノベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(2 - クロロベンジル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [2 - (1 H - インドール - 1 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 2 - { [3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、
 2 - ベンジル - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 2 - [(3 , 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、
 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルピペラジン、
 およびその薬理的に許容される塩および溶媒和物。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

前記のとおり、本発明の化合物は、例えば、喫食障害、特に肥満；記憶障害、例えばアルツハイマー病；スキゾフレニア；気分障害、（限定しないが主要なうつ病および相極性うつ病（軽度および偏執性双極性障害を含む）、季節性影響性障害（SAD）を含む）；状況性不安、一般性不安障害、原初性不安障害（パニック障害、恐怖症、強迫性障害、およびトラウマ後ストレス障害）および二次的不安障害（例えば、物質濫用と関連する不安）；疼痛；物質濫用；性的不全；てんかん；および排尿障害、例えば尿失禁の、ヒトまたは動物（例えばペット含む）のセロトニン関連性障害、特に5-HT_{2c}レセプター関連性のものの処置（予防的処置を含む）のために有用である。追加的に、本発明の化合物は一般に、中枢神経系（CNS）の疾患および障害の処置において有用である。放射性標識形態の本発明の化合物は、診断用剤として使用し得る。

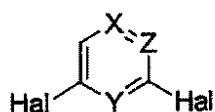
【 0 0 4 7 】

本発明は、ここで記載の任意の過程を含む、任意の1または2以上の化合物またはここで記載の式を反応させることを含む、ここで記載の任意の式の化合物を作成する方法に関する。

【 0 0 4 8 】

ある側面では、本発明は、ここで記載の式（I）の化合物の製造方法であり、以下の式の化合物であって、

【 化 1 6 】



【 0 0 4 9 】

式中、(i) XおよびYは、両方窒素であり、そしてZはCHであり、ピラジン誘導体を形成し、または(ii) XおよびZは両方CHであり、そしてYは窒素であり、ピリジン誘導体を形成し、または(iii) XはC-CF₃であり、ZはCHでありそしてYは窒素であり、4-トリフルオロメチルピリジン誘導体を形成し、または(iv) YおよびZ

は両方窒素であり、そしてXはCHであり、ピリミジン誘導体を形成し、そしてここに、それぞれのHalは独立的にハロゲンである化合物を取得し、そして該化合物を1または2以上の化学試薬と、1または2以上のステップで反応させ、ここで記載の一般式(I)の化合物を生産する。

【0050】

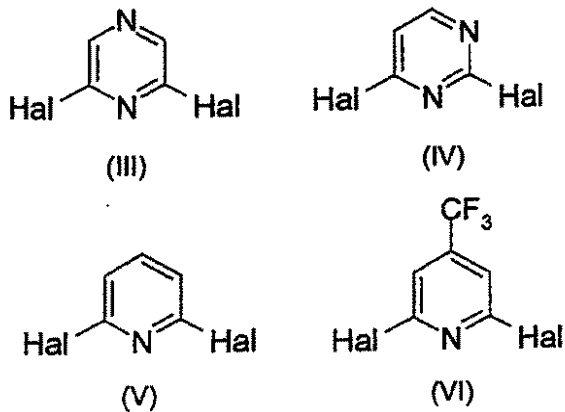
前記一般式(I)の化合物は、同様にまたは、慣行法によって、そして特に、以下の方法にしたがってまたは同様に製造し得る。

【0051】

方法A:

前記式(I)の化合物であって、ここでR₁(またはR₂)が式(I)のピラジン、ピリジンまたはピリミジン環に、R₁中のO、S、またはN原子を介して結合されるものを、構造式(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物を、

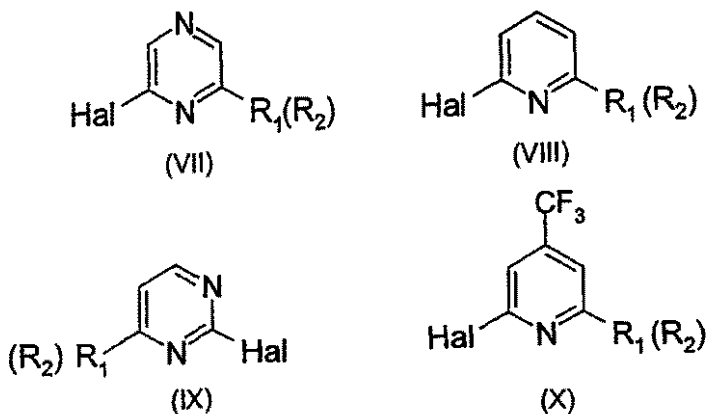
【化17】



(式中、Halはハロゲンである)

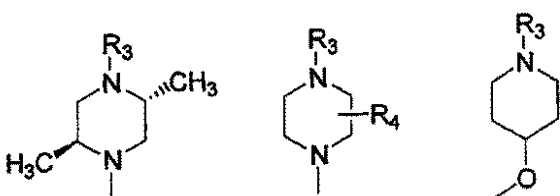
適当なアミン、アルコールまたはチオールまたはその対応するアニオンと反応させ、式(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物

【化18】



(式中R₁(またはR₂)は前定義の通りである。ただしR₁(またはR₂)は以下の基のいずれでもない)

【化19】

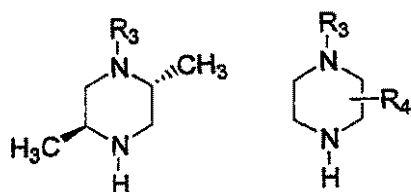


を生産する。

【0052】

適当なアルコール、アミン、またはチオールを、その対応するアニオンに、塩基、例えばトリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、 K_2CO_3 、 $NaOH$ 、 NaH 、 $KO-t-Bu$ 、リチウムジイソプロピルアミド等で処理することによって完全にまたは部分的に変換し得る。この反応を、溶媒、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、*tert*-ブタノールまたは N,N -ジメチルホルムアミド(DMF)中で、0-200 1-24時間実施する。式(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物を、

【化20】



10

(式中 R_3 および R_4 は前定義の通りである)

から選択される適当なアミンの1ないし10モル当量と、溶媒、例えばアセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、*n*-ブタノール、DMF、または溶媒の混合物、例えば、DMF/ジオキサン中で、所望により、塩基、例えば K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $NaOH$ 、トリエチルアミン、ピリジン等の存在下で、0-200 dp 1-24時間反応させ、式(I)の化合物を生産する。 R_3 が前定義のような窒素保護基であるとき、置換基N-脱保護を、慣行法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991またはその続版に記載のようなものによって実施する。

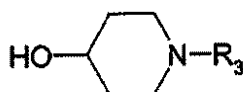
20

【0053】

方法B:

式(I)の化合物を、前記式(VII)、(VIII)、(IX)または(X)の化合物を、式(XI)

【化21】



(XI)

30

(式中 R_3 は前定義の通りである)

の4-ヒドロキシ置換ピペリジン化合物と反応させることによって調製する。

【0054】

該反応を、溶媒、たとえば、トルエン、DMF、*tert*-ブタノールまたはジオキサン中で、塩基、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、 KOH 、 $KO-t-Bu$ 、 NaH 等の存在下で、0-200 1-24時間実施する。

40

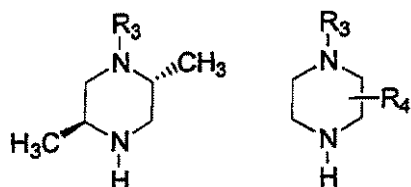
(XI)中の窒素原子を、好適な保護基、好ましくは*tert*-ブトキシカルボニル、トリチルまたはベンジルで保護し得る。N-脱保護を次いで、慣行法、例えば、Protective Group in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991またはその続版に記載のようなものによって実施する。

【0055】

方法C:

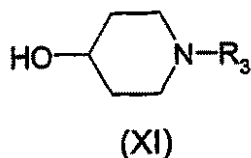
式(I)の化合物を、前記式(III)、(IV)、(V)または(VI)の化合物を、

【化22】



から選択される適当なアミンまたは4-ヒドロキシ置換ピペリジン化合物 (X I)

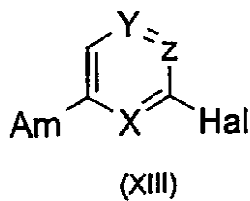
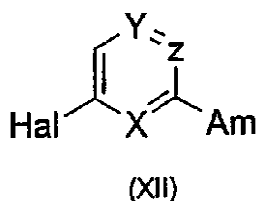
【化 2 3】



10

と反応させることによって製造し、そしてここで R_3 および R_4 は前定義のとおりであり、式 (X I I) または (X I I I)

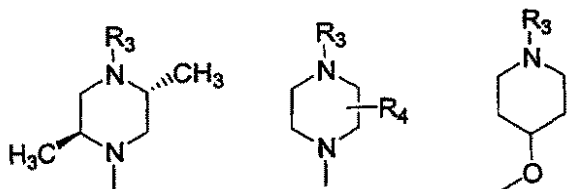
【化 2 4】



20

の化合物を生産し、ここに、Hal は前定義の通りであり、X、Y、Z は式 (I) におけるのと同じ意味であり、そして Am は

【化 2 5】



30

から選択されるアミン残基であり、そしてここで R_3 および R_4 は前定義の通りである。該反応条件は、前記方法 A および B で記載のものであり得る。式 (X I I) または (X I I I) の化合物を、適当なアルコール、アミン、(前記 Am について定義以外のもの) またはチオールまたはその対応するアニオンと反応させ、式 (I) の化合物を生産し得る。反応条件は、前記方法 A で記載のものによりうる。 R_3 が前定義の窒素保護基であるとき、該置換 N-脱保護は、慣行法、例えば、Protective Group in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 またはその続版に記載されたようなものによって実施し得る。

【0 0 5 6】

40

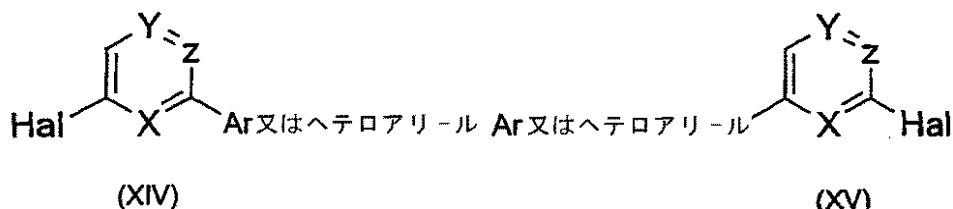
方法 D :

他の一般法にしたがって (Suzuki 反応; 概説のために、Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 参照)、式中 R_1 または R_2 がアリールまたはヘテロアリールである式 (I) の化合物を、式 (I I I)、(I V)、(V) または (V I) の化合物を、ヘテロアリール - B(OH)₂ またはアリール - B(OH)₂ (式中ヘテロアリールおよびアリールは前定義の通りである) 型のボロン酸誘導体と、遷移金属触媒、例えば (Ph₂P)₄Pd (式中 Ph はフェニルである) の存在下で、好適な溶媒、例えばエーテル (例えば 1-2-ジメトキシエタンまたはテトラヒドロフラン) 中で水または芳香族炭化水素 (例えばトルエン) の存在または不存在下で調製し得る。該反応は好ましくは、塩基、例えばアルカリまたはアルカリ土類金属炭酸塩 (例えば炭酸ナトリウム) の存

50

在下、還流までの好適な温度で、実施し、式 (XIV) または (XV)

【化 2 6】

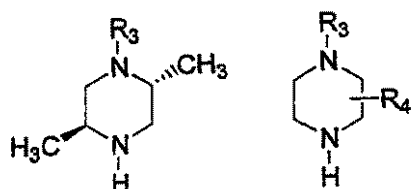


の化合物を提供する。

【0057】

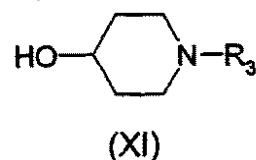
式 (XIV) または (XV) の化合物を、

【化 2 7】



から選択される適当なアミンまたは 4 - ヒドロキシ置換ピペリジン化合物 (XI)

【化 2 8】



の 1 - 10 モル当量と反応させ、式 (I) の化合物を生産し、そしてここで R₃ および R₄ は前定義のとおりである。反応条件は前記方法 A および B で記載のものであり得る。

【0058】

方法 E :

式 (XII) または (XIII) の化合物を、ボロン酸誘導体ヘテロアリール - B(OH)₂ またはアリール - B(OH)₂ と反応させ、式 (I) の化合物を提供する。ヘテロアリールおよびアリールは前定義の通りである。反応条件は方法 D で記載のとおりであり得る。

【0059】

式 (I) の取得された化合物を、当業界周知法によって式 (I) のたの化合物に変換し得る。

【0060】

前記方法を実施し得、遊離塩基または酸付加塩の形態の本発明の化合物を与える。薬学的に許容される酸付加塩を、遊離塩基を好適な有機溶媒中に溶解し、そして溶液を酸と、塩基化合物から酸付加塩を調製する慣行方法にしたがって処理することによって取得し得る。付加塩形成酸の例は、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、酢酸、シュウ酸、安息香酸、塩酸、硫酸、リン酸等である。

【0061】

式 (I) の化合物は、1 または 2 以上のキラル炭素原子を保有し得、そしてこれらはしたがって光学異性体の形態、例えば、純粋なエナンチオマー。またはエナンチオマーの混合物 (ラセミ体) またはジアステレオマーを含む混合物として取得し得る。純粋エナンチオマーを取得するための光学異性体の混合物の分離は、当業界周知であり、例えば、光学的に活性な (キラルな) 酸での塩の分別結晶化によって、またはキラルカラム上のクロマトグラフ的分離によって達成し得る。

【0062】

10

20

30

40

50

式 (I) の化合物を調製するための必要な出発材料は、既知でありまたは既知化合物の製造と同様に調製し得る。

【 0 0 6 3 】

本発明にしたがって、遊離塩基または生理学的に許容される酸との塩の形態の式 (I) の化合物を、許容される薬学的手法にしたがって好適なガレヌス形態、例えば経口使用のため、注射のため、経鼻噴霧投与等のための組成物にもたすることができる。そのような本発明の医薬組成物は、有効量の式 (I) の化合物を、両立可能な薬学的に許容可能な担体材料、または希釈材とともに含み、当業界で周知のとおりである。該担体は、不活性材料、有機または無機の、経腸、経皮、皮下、または非経腸投与のために好適な不活性材料であり得、例えば水、ゼラチン、アラビアガム、ラクトース、微結晶性セルロース、スターチ、ナトリウムスターチグリコレート、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、コロイド性に酸化ケイ素等でありうる。そのような組成物はまた、他の薬学的に許容される活性剤、および慣行添加剤、例えば安定剤、湿潤剤、乳化剤、香味剤、バッファー等を含み得る。

10

【 0 0 6 4 】

本発明にしたがう組成物は、経口投与のための固体または液体形態、例えば、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、シラップ、エリクシル、分散可能顆粒、カシェ、坐薬等、非経腸投与のための滅菌溶液、懸濁液または乳化液形態の、噴霧、例えば経鼻噴霧、経皮調製品、例えばパッチ等に作成することができる。

【 0 0 6 5 】

前記の様に、本発明の化合物を、ヒトおよび動物のセロトニン関連性障害、例えば喫食障害、特に肥満、記憶障害、スキゾフレニア、気分障害、不安障害、疼痛、物質乱用、性的不全、癲癇および排尿障害の処置のために使用し得る。特定化合物の用量レベルおよび投与頻度は、使用特定化合物の効力、代謝的安定性およびその化合物の作用の代謝的安定性および長さ、患者の年齢、体重、全般的健康、性別、食事、投与の様式および時間、排出の率、薬物組み合わせ、処置すべき状態の重度および治療を経験する患者を含む種々の要因に依存して変化する。1日用量は、例えば、体重キログラムあたり約 0 . 0 0 1 m g ないし約 1 0 0 m g の範囲で、それぞれ例えば約 0 . 0 1 m g ないし約 2 5 m g の単一または複数回投与で投与し得る。通常は、そのような投与を、経口的に与えるが、皮経腸投与を又選択し得る。

20

30

【 0 0 6 6 】

個々で引用のすべての文献は、要約、記事、日録、刊行物、原文、論文、インターネットウェブサイト、データベース、特許および特許公開を含むが限定することなく、印刷、電氣的、コンピューター読み取り可能蓄積媒体または他の形態であれ、それら全体を引用により完全に含める。

【 0 0 6 7 】

本発明は今、以下の実施例で説明し、しかしこれは、例示目的であり、発明の範囲を限定することを意図しない。

【 0 0 6 8 】

実施例

全般

製造した化合物の構造を、標準的分光学的方法、元素分析および/または高解像度 MS によって確認した、NMR データを、J E O L J N M - E X 2 7 0 , a B r u k e r 4 0 0 D P X または a B r u k e r D R X 5 0 0 スペクトロメーターにおいて取得した。IR スペクトルを、P e r k i n E l m e r S P E C T R U M 1 0 0 0 F T - I R スペクトロメーターにおいて取得した、高解像度 MS を、M i c r o m a s s L C T スペクトロメーターにおいて取得した。元素分析を M I k r o K m i A B , U p p s a l a , S w e e d e n または P h a r m a c i a A B , S t o c k h o l m , S w e e d e n によって実施した。あれば融点を、B u e c h i または G a l l e n k a m p 融点装置によって取得し、そして補正しない。

40

50

【0069】

実施例 1

2 - (1 - ナフチルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。
 2, 6 - ジクロロピラジン (298 mg, 2 mmol) および 1 - ナフチルメタノール (348 mg, 2.2 mmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に、NaH (鉱油中 55%、96 mg, 2.2 mmol) を室温で添加した。反応物を、室温で攪拌し、そして GC によって監視した。3 時間後、ピペラジン (189 mg, 2.2 mmol) および NaH (油中 55%、96 mg, 2.2 mmol) を反応フラスコに室温で添加した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残さにピペラジン (671 mg, 7.80 mmol) およびアセトニトリル (5 mL) を添加し、そして溶液を還流下で 5 時間加熱した。反応混合物を、シリカゲルの短いカラムにフラッシュカラムクロマトグラフィーのために負荷した。MeOH / ジクロロメタン (1 : 9) による溶出によって 0.41 g (64%) の表題生成物を得た。C₁₉H₂₀N₄O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 321.1715、実測値 321.1721。分析値 (C₁₉H₂₀N₄O · 0.1 H₂O) C、H、N。

【0070】

実施例 2

2 - [1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。
 ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - [1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] ピラジン。
 2, 6 - ジクロロピラジン (298 mg, 2.00 mmol) および 1 - (3 - フルオロフェニル) エタノール (308 mg, 2.2 mmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に、NaH (油中 55%、96 mg, 2.2 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、終夜攪拌した。水 (0.5 mL) を添加しそして、該混合物を 15 分攪拌し、K₂CO₃ で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を油として得た (0.55 g)。これを次ステップへ直接的に使用した。MSm/z 254 (M+H)⁺。

【0071】

ステップ 2: 2 - [1 - (3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。
 前記ステップ 1 からの生成物 (粗、1.09 g、~4.3 mmol)、ピペラジン (1.03 g, 12.0 mmol) および K₂CO₃ (1.00 g, 7.2 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の混合物を、還流下で終夜 (20 時間) 加熱した。冷却後、酢酸エチル (15 mL) および水 (5 mL) を添加した。酢酸エチル層をシリカゲルの短いカラムを経由してろ過し、MeOH / エチルエーテル (1 : 1) 溶離剤として使用し、0.72 g (55%) の表題生成物を油として得た。C₁₆H₁₉N₄O₄F (M)⁺ について算出された HRMSm/z 理論値 302.1543、実測値 302.1528。分析値 (C₁₆H₁₉N₄O₄F · 0.5 H₂O) C、H、N。

【0072】

実施例 3

2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、アセテート。
 ステップ 1: 2 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメトキシ) - 6 - クロロピラジン。
 2, 6 - ジクロロピラジン (298 mg, 2.00 mmol) およびピペロニルアルコール (335 mg, 2.20 mmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に、NaH (55% 鉱油中、96 mg, 2.2 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、終夜攪拌した。水 (0.5 mL) を添加し、そして該混合物を 15 分攪拌した。乾燥し、Na₂CO₃、濾過および減圧濃縮し油を得 (0.54 g)、これを直接的に次ステップに使用した。C₁₂H₉ClN₂O₃ (M)⁺ について算出された HRMSm/z 264.0302、実測値 264.0303。

【0073】

10

20

30

40

50

ステップ2： 2 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、アセテート。

前記ステップ1からの生成物 (0 . 5 4 g , 2 . 0 m m o l)、ピペラジン (0 . 8 6 g、1 0 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 0 0 g、7 . 2 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 中の混合物を還流下で5時間加熱した。冷却後、酢酸エチル (2 0 m L) および水 (5 m L) を添加した。保存した酢酸エチル層を、溶離剤としてメタノール / エチルエーテル (1 : 1) を使用するシリカゲルの短いカラムを経由してろ過した。これにより表題化合物の遊離塩基を、油として得た (0 . 4 3 g)。この材料を、メタノール中に溶解し、そして酢酸 (0 . 5 m l) を添加した。溶液を濃縮した。ジエチルエーテル (2 5 m l) を添加し、そしてフラスコを結晶化が開始するまで振とうした。結晶を収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして空気乾燥し、0 . 3 4 g (4 5 %) の表題化合物を得た： m p 1 2 4 - 1 2 7 。 $C_{16}H_{18}N_4O_3 (M)^+$ について算出された HRMS m / z 理論値 3 1 4 . 1 3 7 9、実測値 3 1 4 . 1 3 0 8。分析値 ($C_{16}H_{18}N_4O_3 \cdot CH_3COOH \cdot 1.6H_2O$) C、H、N。

10

【 0 0 7 4 】

実施例 4

2 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、アセテート。

ステップ1： 2 - クロロ - 6 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] ピラジン。

2 , 6 - ジクロロピラジン (4 4 4 m g、3 . 0 0 m m o l) および 3 - メトキシベンジルアルコール (4 5 5 m g、3 . 3 0 m m o l) のジオキサン (5 m L) 中の溶液に、NaH (油中 5 5 %、1 4 4 m g、3 . 3 0 m m o l) を室温で添加した。反応混合物を、終夜撹拌した。水 (0 . 5 m L) および酢酸エチル (1 0 m L) を添加しそして混合物を 1 5 分撹拌しそれからろ過した。濾液を K_2CO_3 で乾燥しそして濃縮して油を得 (0 . 8 6 g)、これを直接的に次ステップに使用した。MS m / z 2 5 0 (M + H)⁺。

20

【 0 0 7 5 】

ステップ2： 2 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、アセテート。

前記ステップ1の生成物 (0 . 5 7 g、~ 2 . 0 m m o l)、ピペラジン (0 . 8 6 g、1 0 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 0 0 g、7 . 2 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 中の混合物を、還流下で10時間加熱した。冷却後、酢酸エチル (3 0 m L) を添加した。酢酸エチル層を水および塩水で洗浄し、 Na_2CO_3 で乾燥しそして減圧蒸発させた。残さをエチルエーテル中に溶解した。酢酸 (0 . 5 m L) を添加し、そして溶液を室温で結晶化のために放置した。結晶を収集し、エチルエーテルで洗浄し、そして減圧濃縮し 0 . 5 4 g (7 5 %) の表題生成物を得た： m p 1 1 1 - 1 1 3 。 $C_{16}H_{20}N_4O_2 (M)^+$ について算出された HRMS m / z 3 0 0 . 1 5 8 6、実測値 3 0 0 . 1 5 8 9。分析値 ($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot CH_3COOH$) C、H、N。

30

【 0 0 7 6 】

実施例 5

2 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、ジヒドロクロリド。

ステップ1： 2 - クロロ - 6 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] ピラジン。

表題化合物を、2 , 6 - ジクロロピラジン (2 9 8 m g、2 . 0 0 m m o l)、2 - メトキシベンジルアルコール (3 0 3 m g、2 . 2 0 m m o l) および NaH (鉱油中 5 5 %、9 6 m g、2 . 2 m m o l) から出発し、実施例 4、ステップ1の手法にしたがって製造した。粗生成物の収率は 0 . 4 9 g (9 8 %) であり、そして直接的にそれ自体次ステップに使用した。MS m / z 2 5 0 (M)⁺。 $C_{12}H_{11}ClN_2O_2 (M)^+$ について算出された HRMS m / z 理論値 2 5 0 . 0 5 0 9、実測値 2 5 0 . 0 5 2 2。

40

【 0 0 7 7 】

ステップ2： 2 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピ

50

ラジン、ジヒドロクロリド。

表題化合物を、前記ステップ1の生成物(0.49 g)、ピペラジン(0.86 g、10 mmol)および K_2CO_3 (1.00 g、7.2 mmol)から出発し、実施例4、ステップ2の手法にしたがって製造した。これにより表題化合物の遊離塩基を油として得た。収率0.43 g(73%)。遊離塩基をエチルエーテル中に溶解し、そしてHClのエチルエーテル中の溶液を、それ以上沈殿が形成されないまで添加した。沈殿物を収集し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして減圧濃縮し、0.41 g(56%)の表題生成物を得た：mp 171 - 173)。 $C_{16}H_{20}N_4O_2(M)^+$ について算出されたHRMS m/z理論値300.1586、実測値300.1586。分析値($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot 2HCl$) C、H、N。

10

【0078】

実施例6

2 - [(3, 5 - ジフルオロベンジル)オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン、アセテート。

ステップ1：2 - クロロ - 6 - [(3, 5 - ジフルオロベンジル)オキシ]ピラジン。

表題化合物を、2, 6 - ジクロロピラジン(444 mg、3.00 mmol)、3, 5 - ジフルオロベンジルアルコール(475 mg、3.30 mmol)およびNaH(鉍油中55%、144 mg、3.30 mmol)から出発して実施例4、ステップ1の手法にしたがって製造した。固体生成物を収集し、水で洗浄し、そして乾燥し0.77 g(100%)の粗生成物を得、これを次ステップへ直接的に使用した。分析的サンプルをエチルエーテル/ヘキサンから再結晶した：mp 70 - 71)。MS m/z 257 (M + H)⁺。分析値($C_{11}H_7ClFN_2O$) C、H、N。

20

【0079】

ステップ2：2 - [(3, 5 - ジフルオロベンジル)オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ1の生成物(0.51 g、~2.0 mmol)、ピペラジン(0.86 g、10 mmol)および K_2CO_3 (1.00 g、7.2 mmol)から出発し、実施例4、ステップ2の手法にしたがって製造した。収率0.49 g(67%)；mp 70 - 72)； $C_{15}H_{16}F_2N_4O(M)^+$ について算出されたHRMS m/z理論値306.1292、実測値306.1292。分析値($C_{15}H_{16}F_2N_4O \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$) C、H、N。

30

【0080】

実施例7

2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン、アセテート。

ステップ1：2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルメトキシ) - 6 - クロロピラジン。

表題化合物を、2, 6 - ジクロロピラジン(444 mg、3.00 mmol)、p - フェニルベンジルアルコール(607 mg、3.30 mmol)およびNaH(鉍油中55%、144 mg、3.30 mmol)から出発し 実施例4、ステップ1の手法にしたがって製造した。ヘキサンから再結晶化し0.55 g(88%)の表題生成物を得た：mp 86 - 87)。MS m/z：297 (M + H)⁺。分析値($C_{17}H_{13}ClN_2O$) C、H、N。

40

【0081】

ステップ2：2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ1の生成物(0.54 g、1.87 mmol)、ピペラジン(0.86 g、10.0 mmol)および K_2CO_3 (1.00 g、7.2 mmol)から出発し 実施例4、ステップ2の手法にしたがって製造した。収率：0.35 g(44%)；mp 102 - 104)。 $C_{21}H_{22}N_4O(M)^+$ について算出されたHRM

50

MSm/z 理論値 346.1794、実測値 346.1777。分析値 (C₂₁H₂₂N₄O · CH₃COOH · 0.55H₂O) C、H、N。

【0082】

実施例 8

2 - [2 - (3 - クロロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピラジン、アセテート。

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - [2 - (3 - クロロフェニル) エトキシ] ピラジン。

表題化合物を、2, 6 - ジクロロピラジン (444 mg、3.00 mmol) および m - クロロフェネチルアルコール (515 mg、3.30 mmol) および NaH (鉱油中 55%、144 mg、3.30 mmol) から出発し実施例 4、ステップ 1 の手法にしたがって製造した。粗生成物 (0.92 g) を直接次ステップに使用した。MSm/z 269 (M+H)⁺。 10

【0083】

ステップ 2: 2 - [2 - (3 - クロロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ 1 の生成物 (0.81 g、3.02 mmol)、ピペラジン (0.86 g、10 mmol) および K₂CO₃ (1.00 g、7.2 mmol) から実施例 4、ステップ 2 の手法にしたがって製造した。収率: 0.75 g (65%); mp 118 - 119。C₁₆H₁₉ClN₄O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 理論値 318.1247、実測値 318.1249。分析値 (C₁₆H₁₉ClN₄O · CH₃COOH) C、H、N。 20

【0084】

実施例 9

6 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピラジニル 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンイルエーテル、アセテート。

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレンニルオキシ) ピラジン。

表題化合物を、2, 6 - ジクロロピラジン (444 mg、3.00 mmol) および 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフトール (488 mg、3.30 mmol) および NaH (油中 55%、144 mg、3.30 mmol) から出発し実施例 4、ステップ 1 の手法にしたがって製造した。粗生成物 (0.86 g) を直接次ステップに使用した。MSm/z 261 (M+H)⁺。 30

【0085】

ステップ 2: 6 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピラジニル 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニルエーテル、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ 1 の生成物 (0.75 g、2.88 mmol)、ピペラジン (0.86 g、10 mmol) および K₂CO₃ (1.00 g、7.2 mmol) から出発し実施例 4、ステップ 2 の手法にしたがって製造した。収率: 0.59 g (55%); mp 160 - 162。310 (M)⁺。C₁₈H₂₂N₄O (M)⁺ について算出された MSm/z HRMSm/z 310.1794、実測値 310.1799。分析値 (C₁₈H₂₂N₄O · CH₃COOH) C、H、N。 40

【0086】

実施例 10

2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } ピラジン、アセテート。

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } ピラジン。

表題化合物を、2, 6 - ジクロロピラジン (444 mg、3.00 mmol) および 4 - トリフルオロメチルベンジルアルコール (581 mg、3.30 mmol) および NaH (鉱油中 55%、144 mg、3.30 mmol) から出発し実施例 4、ステップ 1 の手法にしたが 40

って製造した。ヘキサンからの再結晶化により 0.81 g (93%) の表題生成物を得た：
mp 67 - 69。

MSm/z 289 (M+H)⁺。分析値 (C₁₂H₈ClF₃N₂O) C、H、N。

【0087】

ステップ2： 2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - { [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシ } ピラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ1の生成物 (0.54 g、1.89 mmol)、ピペラジン (0.86 g、10 mmol) および K₂CO₃ (1.00 g、7.2 mmol) から出発し、実施例4、ステップ2の手法にしたがって製造した。収率： 0.36 g (48%)； mp 84 - 85。MSm/z 338 (M)⁺。C₁₆H₁₇F₃N₄O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 338.1054、実測値 338.1063。分析値 (C₁₆H₁₇ClF₃N₄O · CH₃COOH) C、H、N。

10

【0088】

実施例11

2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - (3 - ピペラジニルメトキシ) ピラジン、アセテート。

ステップ1： 2 - クロロ - 6 - (3 - ピペラジニルメトキシ) ピラジン。

表題化合物を、2, 6 - ジクロロピラジン (444 mg、3.00 mmol)、ジオキサン (5 mL) 中のニコチノール (360 mg、3.30 mmol) および NaH (油中55%、144 mg、3.30 mmol) から出発し、実施例4、ステップ1の手法にしたがって製造した。粗生成物を油として得 (0.72 g)、次ステップに直接使用した。

20

MSm/z 221 (M)⁺。

【0089】

ステップ2： 2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - (3 - ピペラジニルメトキシ) ピラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ1の生成物 (0.74 g、3.35 mmol)、ピペラジン (0.86 g、10 mmol) および K₂CO₃ (1.00 g、7.2 mmol) から出発し、実施例4、ステップ2の手法にしたがって製造した。収率： 0.73 g (44%)； mp 98 - 99； MSm/z 271 (M)⁺。C₁₄H₁₇N₅O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 理論値 271.1433、実測値 271.1425。分析値 (C₁₄H₁₇N₅O · CH₃COOH) C、H、N。

30

【0090】

実施例12

2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - [2 - (3 - ピペラジニル) エトキシ] ピラジン、アセテート。

ステップ1： 2 - クロロ - 6 - [2 - (3 - ピペラジニル) エトキシ] ピラジン。

表題化合物を、2, 6 - ジクロロピラジン (444 mg、3.00 mmol) および 2 - (3 - ピリジル) エタノール (405 mg、3.30 mmol) および NaH (鉱油中55%、144 mg、3.30 mmol) から出発して、実施例4、ステップ1の手法にしたがって製造した。粗生成物を、油として得 (0.62 g、88% 収率)、これを直接的に次ステップに使用した。MSm/z 235 (M)⁺。

40

【0091】

ステップ2： 2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - [2 - (3 - ピペラジニル) エトキシ] ピラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ1の生成物 (0.62 g、2.64 mmol)、ピペラジン (0.86 g、10 mmol) および K₂CO₃ (1.00 g、7.2 mmol) から出発し、実施例4、ステップ2の手法にしたがって製造した。収率： 0.40 g (44%)； mp 90 - 91。MSm/z 285 (M)⁺。C₁₅H₁₉N₅O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 285.1590、実測値 285.1598。分析値 (C₁₅H₁₉N₅O · CH₃COOH) C、H、N。

【0092】

50

実施例 13

2 - (2 - フリルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

ステップ 1: tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - ピラジニル) - 1 - ピペラジンカルボキシレート。

tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート (5.07 g, 27.2 mmol)、2,6 - ジクロロピラジン (3.38 g, 22.7 mmol)、および K_2CO_3 (4.09 g, 30.0 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中の混合物を 65 で 12.5 時間攪拌し、そしてさらに 15 時間室温で攪拌した。エーテルを添加しそして懸濁物をろ過した。減圧濃縮により油として粗生成物をえ、これを静置して結晶化させた。酢酸エチル/n - ヘキサン (6 : 4) を溶離剤として使用してシリカゲル上クロマトグラフィーし、6.1 g (90%) の表題生成物を固体として得た。 $C_{13}H_{19}ClN_4O_2$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 298.1197、実測値 298.1211。分析値 ($C_{13}H_{19}ClN_4O_2$) C、H、N。

10

【0093】

ステップ 2: 6 - クロロ - 2 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。^{*}

トリフルオロ酢酸 (TFA; 6 mL) のジクロロメタン (24 mL) 中の溶液を、攪拌中の前記ステップ 1 の生成物 (5.79 g, 19.4 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に 0 で添加した。1 時間、および 1.5 時間の攪拌後、TFA の追加的部分 (10 および 5 mL) を添加した。破碎氷および 5 M 水性 NaOH を添加し、そして混合物をジクロロメタン (12 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層 (K_2CO_3) を乾燥し、ろ過および減圧濃縮した。これより 3.48 g (90%) の表題生成物を淡黄色固形として得た。

20

^{*} a) J. Med. Chem. 1978, 21, 536 - 542; b) US 4,082,844 に以前記載された。

ステップ 3: 2 - (2 - フリルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

K - t - BuO (1.55 g, 13.8 mmol) を前記ステップ 2 の生成物 (1.40 g, 7.05 mmol) および 2 - フランメタノール (5.3 g, 54 mmol) に添加した。7.5 時間 110 で攪拌後、該混合物をシリカのベッドに適用した (16 x 6 cm)。 $CHCl_3$ / MeOH (95 : 5 次いで 90 : 10) での溶出により 1.35 g (74%) の表題生成物を油として得た。 $C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 260.1273、実測値 260.1276。分析値 ($C_{13}H_{16}N_4O_2$) C、H、N。

30

【0094】

実施例 14

2 - (2 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

K - t - BuO (0.80 g, 7.13 mmol) を実施例 13、ステップ 2 からの生成物 (0.638 g, 3.21 mmol) および 2 - フェニルエタノール (5.62 g, 46.0 mmol) の混合物に添加した。5 時間シールしたフラスコ中で 105 攪拌した後、該混合物をシリカベッド (16 x 5 cm) 上に適用した。 $CHCl_3$ / MeOH (97 : 3 次いで 90 : 10) での溶出により 0.68 g の深ページ色油を得た。この材料を酢酸エチル中に溶解し、そして K_2CO_3 を添加した。濾過および減圧濃縮により 0.67 g (74%) の遊離塩基の表題生成物を油として得た。 $C_{16}H_{20}N_4O$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 284.1637、実測値 284.1630。遊離塩基をマレイン酸塩に変換し、これをメタノール/エーテルから再結晶化した: mp 166 - 168。分析値 ($C_{16}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C、H、N。

40

【0095】

実施例 15

2 - (2 - フリル) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - (2 - フリル) ピラジン。

1,2 - ジメトキシエタン (130 mL) をテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パ

50

ラジウム(0) (0.93 g、0.80 mmol) および 2,6-ジクロロピラジン (2.55 g、17.1 mmol) に添加した。5分の室温での攪拌後、フラン-2-ボロン酸 (1.91 g、17.1 mmol) 次いで水性 Na_2CO_3 (30 mL; 2 M) を添加した。該混合物を還流で1時間加熱した [SiO_2 / n-ヘキサン / 酢酸エチル (90:10)] によって TLC 監視]。層を分離しそして淡褐色水層をジクロロメタン (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (K_2CO_3)、ろ過および減圧濃縮した。黄褐色油を取得し、n-ヘキサン / 酢酸エチル (90:10) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィー (18.5 x 4 cm) により精製した。これにより 1.47 g (48%) の表題生成物を淡黄色固形として得た。 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 180.0090、実測値 180.0092。分析値 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}$) C、H、N。

10

【0096】

ステップ2: 2-(2-フリル)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

前記ステップ1からの生成物 (0.94 g、5.2 mmol)、ピペラジン (1.28 g、14.9 mmol)、 K_2CO_3 (0.87 g、6.3 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の混合物をシールした pyrex フラスコで 85 で3時間加熱した。該混合物をジクロロメタンで希釈し、ろ過し、そして減圧濃縮した。油状残さをシリカゲルクロマトグラフィー (18 x 4 cm) により精製し、黄色油を得た。この材料を小体積の CHCl_3 / エーテル (9:1) 中に溶解し、そして短い (4 cm) アルミナプラグを経由し、エーテル / メタノール (96:4) で溶出させつつろ過した。濾液を減圧濃縮し、0.77 g (64%) の表題化合物を淡黄色固形として得た。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 230.1168、実測値 230.1170。分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$) C、H、N。

20

【0097】

実施例16

2-(1-ピペラジニル)-6-(3-チエニル)ピラジン。

ステップ1: 2-クロロ-6-(3-チエニル)ピラジン。

1,2-ジメトキシエタン (120 mL) をテトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (0.87 g、0.75 mmol) および 2,6-ジクロロピラジン (2.43 g、16.3 mmol) の混合物に添加した。15分の室温での攪拌後、チオフェン-3-ボロン酸 (2.09 g、16.3 mmol) 次いで水性 Na_2CO_3 (2 M; 25 mL) を添加した。該混合物を還流で2時間加熱した [SiO_2 / n-ヘキサン / 酢酸エチル (85:15)] による TLC 監視]。層を分離しそして淡褐色水層をエーテルで (2 x 100 mL) 抽出した。合わせた有機層を乾燥し (K_2CO_3)、ろ過しそして減圧濃縮した。取得した褐色油を n-ヘキサン / 酢酸エチル (85:15) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィー (18 x 5 cm) によって精製した。これにより 1.46 g (45%) の表題生成物をオフホワイト色固形として得た。 $\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 195.9862、実測値 195.9868。分析値 ($\text{C}_8\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$) C、H、N。

30

【0098】

ステップ2: 2-(1-ピペラジニル)-6-(3-チエニル)ピラジン。

前記ステップ1からの生成物 (1.04 g、5.29 mmol)、ピペラジン (1.32 g、15.3 mmol)、および K_2CO_3 (0.81 g、5.82 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 中の混合物をシールした pyrex フラスコ中 85 で 8.5 時間加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過しそして減圧濃縮した。半固形残さを溶離剤として CHCl_3 / MeOH (9:1) を使用するシリカゲル (18 x 5 cm) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製し、油を得た。材料を酢酸エチルに再溶解し、ろ過し、および減圧濃縮した。これにより 0.98 g (75%) の表題化合物を黄色粘着性油として得た。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 246.0939、実測値 246.0943。分析値 ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$) C

40

50

、 H、 N。

【 0 0 9 9 】

実施例 1 7

N - ベンジル - 6 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピラジンアミン。

ステップ 1 : N - ベンジル - 6 - クロロ - 2 - ピラジンアミン。

2 , 6 - ジクロロピラジン (1 . 3 1 g、 8 . 8 m m o l)、 ベンジルアミン (1 . 1 5 g、 1 0 . 7 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 6 5 g、 1 1 . 9 m m o l) のアセトニトリル (6 m L) 中の混合物を 8 5 で 1 3 時間シールした p y r e x フラスコ中で加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過しそして減圧濃縮した。黄色固形残さを小体積のメタノールで希釈し、そして $CHCl_3 / MeOH$ (9 8 : 2) を溶離剤として使用してシリカゲル クロマトグラフィー (1 8 x 4 c m) によって精製した。 $CHCl_3$ を使用して第二精製し (SiO_2 ; 1 6 x 4 c m)、 1 . 5 5 g (8 1 %) の表題化合物を淡黄色固形として得た。 $C_{11}H_{10}ClN_3(M)^+$ について算出された HRMS m / z 2 1 9 . 0 5 6 3、 実測値 2 1 9 . 0 5 6 8。分析値 ($C_{11}H_{10}ClN_3$) C、 H、 N。

10

【 0 1 0 0 】

ステップ 2 : N - ベンジル - 6 - (1 - ピペラジニル) - 2 - ピラジンアミド。

前記ステップ 1 からの生成物 (1 . 2 5 g、 5 . 7 m m o l)、 ピペラジン (1 . 0 g、 1 1 . 6 m m o l)、 および K_2CO_3 (1 . 0 g、 7 . 3 m m o l) のジオキサン (3 m L) 中の混合物を、 1 6 0 で 1 1 時間シールした p y r e x フラスコで加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過および減圧濃縮した。赤褐色残さを小体積の $CHCl_3 / MeOH$ (9 : 1) で希釈しそして、溶離剤として $CHCl_3 / MeOH$ (9 5 : 5、 次いで 9 : 1) を使用するシリカゲル クロマトグラフィー (1 5 x 4 c m) によって精製した。遊離塩基を褐色固形として取得した (0 . 9 g、 3 . 3 3 m o l)。これをメタノール (1 0 m L) 中に再溶解した。マレイン酸 (0 . 4 5 g、 3 . 8 3 m m o l) のメタノール (5 m L) 溶液を添加し、そして塩をエーテルの添加によって沈殿させた。塩を $MeOH$ - エーテルから再結晶しそして最終的にアルカリ化 (1 0 % 水性 Na_2CO_3) によって遊離塩基に変換しそしてエーテル (5 x 6 0 m L) で抽出した。合わせた エーテル層を乾燥し (K_2CO_3)、ろ過そして濃縮した。これにより 0 . 3 6 g (2 3 %) の表題化合物を淡黄色粉末として得た。 $C_{15}H_{19}N_5(M)^+$ について算出された HRMS m / z 理論値 2 6 9 . 1 6 4 0、 実測値 2 6 9 . 1 6 4 1。分析値 ($C_{15}H_{19}N_5$) C、 H、 N。

20

30

【 0 1 0 1 】

実施例 1 8

1 - [6 - (2 - チエニルメトキシ) - 2 - ピペラジニル] ピペラジン。

ステップ 1 : 2 - クロロ - 6 - (2 - チエニルメトキシ) ピリジン。*

$K-t-BuO$ (1 . 7 0 g、 1 5 . 1 m m o l) を一部つつ 2 - チオフェンメタノール (2 . 1 4 g、 1 8 . 7 m m o l) および 2 , 6 - ジクロロピリジン (2 . 1 3 g、 1 4 . 4 m m o l) のジオキサン (3 m L) 中の混合物に室温で添加した。発熱性反応 (e x o t e r m i c r e a c t i o n) が開始しそしてより多いジオキサン (3 m L) を添加した。3 時間の室温での攪拌後、反応混合物を、 n - ヘキサン / 酢酸エチル (8 5 : 1 5) を溶離剤として使用するシリカのカラムを経由して通過させた。 n - ヘキサン / 酢酸エチル (9 : 1) を使用するシリカの (1 6 x 4 c m) 第二精製により 3 . 0 g (9 3 %) の表題生成物を淡ページュ色油として得た。 $C_{10}H_8ClNOS(M)^+$ について算出された HRMS m / z 2 2 5 . 0 0 1 5、 実測値 2 2 5 . 0 0 2 2。分析値 ($C_{10}H_8ClNOS$) C、 H、 N。

40

* EP 6 9 3 4 9 0 に以前記載された。

【 0 1 0 2 】

ステップ 2 : 1 - [6 - (2 - チエニルメトキシ) - 2 - ピペラジニル] ピペラジン。

前記ステップ 1 からの生成物 (1 . 3 5 g、 5 . 9 8 m m o l)、 ピペラジン (1 . 5 5

50

g、17.9 mmol) および K_2CO_3 (0.91 g、6.58 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の混合物を 125 で 6.5 時間シールした pyrex フラスコで加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過および減圧濃縮した。半固形残さを、溶離剤として $CHCl_3 / MeOH$ (9:1) を使用してシリカゲル (16 x 4 cm) クロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発させ、および油状残さを $CHCl_3 /$ エーテル (1:1) 中に再溶解した。濾過および減圧濃縮し 0.78 g (47%) の表題化合物をベージュ色油として得た。

$C_{14}H_{17}N_3OS$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 275.1092、実測値 275.1101。分析値 ($C_{14}H_{17}N_3OS$) C、H、N。

【0103】

10

実施例 19

2 - (2 - フェノキシエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - (2 - フェノキシエトキシ) ピラジン。

K - t - BuO (1.61 g、14.3 mmol) を一部ずつ 2, 6 - ジクロロピラジン (2.03 g、13.6 mmol) および 2 - フェノキシエタノール (2.54 g、18.4 mmol) のジオキサン (8 mL) 中の 0 (アイスバス) 攪拌混合物に添加した。

5 分の攪拌後、アイスバスを除去しそして該混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、エーテルで希釈し、ろ過および減圧濃縮した。油状残さを溶離剤として n - ヘキサン / 酢酸エチル (92:8) 使用する シリカゲルクロマトグラフィー (18 x 5 cm) によって精製した。これにより 2.92 g (86%) の表題生成物を白色固形として

20

得た。 $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 250.0509、実測値 250.0511。分析値 ($C_{12}H_{11}ClN_2O_2$) C、H、N。

【0104】

ステップ 2: 2 - (2 - フェノキシエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

前記ステップ 1 からの生成物 (1.29 g、5.15 mmol)、ピペラジン (1.30 g、15.1 mmol) および K_2CO_3 (0.71 g、5.14 mmol) 中のアセトニトリル (5 mL) 混合物を、シールした pyrex フラスコで 100 で 4 時間加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過および減圧濃縮した。淡褐色半固形残さを、溶離剤として $CHCl_3 / MeOH$ (9:1) を使用する シリカゲル クロマトグラフィー (15 x 4 cm) によって精製した。溶媒を蒸発させおよび残さをエーテル / $CHCl_3$ (1:1) に再溶解した。濾過および減圧濃縮し 1.05 g (68%) の表題生成物を白色固形として得た。 $C_{16}H_{20}N_4O_2$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 300.1586、実測値 300.1578。分析値 ($C_{16}H_{20}N_4O_2$) C、H、N。

30

【0105】

実施例 20

2 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。*

実施例 13、ステップ 2 からの生成物 (0.73 g、3.68 mmol)、ベンジルアルコール (9.4 g、87 mmol) および K - t - BuO の混合物を 125 で 4.5 時間加熱した。反応混合物を、溶離剤として $CHCl_3 / MeOH$ (7:3 次いで 9:1) を使用する シリカゲルクロマトグラフィー (13 x 5 cm) によって精製した。溶媒を蒸発させ、そして残さを酢酸エチルに再溶解した。濾過および減圧濃縮し 0.90 g (90%) の表題生成物をベージュ色油として得た。 $C_{15}H_{18}N_4O$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 理論値 270.1481、実測値 270.1482。分析値 ($C_{15}H_{18}N_4O$) C、H、N。

40

* この化合物をまたマレイン酸塩として特性把握した: mp 155 - 156 。 $C_{15}H_{18}N_4O$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 理論値 270.1481、実測値 270.1482。分析値 ($C_{15}H_{18}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C、H、N。

【0106】

50

実施例 2 1

2 - フェノキシ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

実施例 1 3、ステップ 2 で取得した生成物 (1 . 9 7 g、9 . 9 2 m m o l)、フェノール (2 . 4 3 g、2 5 . 8 m m o l)、CuO (1 . 0 g、1 2 . 6 m m o l)、および K_2CO_3 (1 . 4 3 g、1 0 . 3 m m o l) のジオキサン (2 m L) 中の混合物を、4 . 5 時間 1 6 5 でシールした p y r e x 管で加熱した。反応混合物を、 $CHCl_3$ で希釈しそしてセライトのパッドでろ過した。パッドを数部の $CHCl_3 / MeOH$ (9 5 : 5) で洗浄した。減圧溶媒除去により暗褐色油を得、これを、溶離剤として $CHCl_3 / MeOH$ (9 5 : 5、次いで 9 0 : 1 0) を使用するシリカゲル (1 4 x 5 c m) 上のカラムクロマトグラフィーで精製した。褐色油を (1 . 6 6 g) 反復カラムクロマトグラフィーに付し、最初は溶離剤として $CHCl_3 / MeOH$ (9 : 1) を使用するシリカゲル (1 8 x 4 c m)、最終的に溶離剤としてエーテル / $MeOH$ (9 5 : 5) を使用するアルミナ (4 x 5 c m) 上であった。これにより 1 . 3 7 g (5 4 %) の表題生成物を淡ベージュ色油として得た。 $C_{14}H_{16}N_4O(M)^+$ について算出された HRMSm/z 2 5 6 . 1 3 2 4、実測値 2 5 6 . 1 3 2 1。分析値 ($C_{14}H_{16}N_4O$) C、H、N。

10

【 0 1 0 7 】

実施例 2 2

2 - (1 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - (1 - フェニルエトキシ) ピラジン。

K - t - BuO (2 . 1 g、1 8 . 7 m m o l) を 1 - フェニル - 1 - エタノール (2 . 4 5 g、2 0 . 1 m m o l) のジオキサン (3 0 m L) 中の 0 (アイスバス) の攪拌溶液に添加した。1 0 分の攪拌後、2 , 6 - ジクロロピラジン (2 . 4 9 g、1 6 . 7 m m o l) を添加し、それにより反応混合物はオレンジ色に変化した。さらに 1 . 5 時間の攪拌後、エーテルを添加しそして該混合物をろ過した。減圧濃縮によりオレンジ色となり、これを溶離剤として n - ヘキサン 酢酸エチル (9 : 1) を使用するシリカゲル クロマトグラフィー (1 5 x 5 c m) によって精製した。これにより 3 . 2 9 g (8 4 %) の表題生成物を無色油として得た。 $C_{12}H_{11}ClN_2O(M)^+$ について算出された HRMSm/z 理論値 2 3 4 . 0 5 6 0、実測値 2 3 4 . 0 5 5 1。

20

【 0 1 0 8 】

ステップ 2 : 2 - (1 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

前記ステップ 1 からの生成物 (1 . 5 3 g、6 . 5 m m o l)、ピペラジン (1 . 6 2 g、1 8 . 9 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 9 0 g、6 . 5 m m o l) のアセトニトリル (6 m L) 中の混合物を、シールした p y r e x フラスコで 9 0 で 3 . 5 時間加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過および減圧濃縮した。半固形残さを溶離剤として $CHCl_3 / MeOH$ (9 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィー (1 3 x 4 c m) によって精製した。溶媒を蒸発させそして残りの油を $CHCl_3$ に溶解し、アルミナの短いプラグを経由したろ過しそして減圧濃縮した。これにより 1 . 3 4 g (7 2 %) の表題生成物を油として得、これを冷却し固形化した。 $C_{16}H_{20}N_4O(M)^+$ について算出された HRMSm/z 2 8 4 . 1 6 3 7、実測値 2 8 4 . 1 6 5 0。分析値 ($C_{16}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C、H、N。

30

40

【 0 1 0 9 】

実施例 2 3

2 - (2 - フルオロエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

ステップ 1 : 2 - クロロ - 6 - (2 - フルオロエトキシ) ピラジン。

K - t - BuO (1 . 3 2 g、1 1 . 8 m m o l) を一部ずつ、2 - フルオロエタノール (2 . 1 6 g、3 3 . 7 m m o l) および 2 , 6 - ジクロロピラジン (1 . 6 1 g、1 0 . 8 m m o l) のジオキサン (2 m L) 中の 0 の (アイスバス) 攪拌混合物に添加した。反応混合物を次いで、室温で 1 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、ろ過し、そして減圧濃縮した。残さを、溶離剤として n - ヘキサン / 酢酸エチル (8 5 : 1 5) を使用する

50

るシリカゲル (19 x 4 cm) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。これにより 1.49 g (78%) の表題生成物をベージュ色液体として得た。分析値 (C₆H₆FCIN₂O) C、H、N。

【0110】

ステップ2: 2-(2-フルオロエトキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン、マレエート。

前記ステップ1からの生成物 (0.94 g、5.31 mmol)、ピペラジン (1.40 g、16.3 mmol) および K₂CO₃ (0.81 g、5.9 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の混合物を、室温で 8.5 時間および 65 で 4 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過しそして減圧濃縮した。半固形残さを、溶離剤として CHCl₃/MeOH (9:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィー (17 x 4 cm) によって精製した。溶媒を蒸発させ、そして残りの油 (0.73 g) を、エーテル/CHCl₃ (1:1) 中に溶解しそして、溶離剤としてエーテル/MeOH (96:4) を使用し短い (4 cm) アルミナのプラグを経由してろ過した。溶媒を蒸発させ、そして残さをエーテル中に再溶解しそして K₂CO₃ を添加した。濾過および減圧濃縮により、0.57 g (47%) の遊離塩基の表題化合物を油として得、これをマレイン酸塩に変換した。MeOH/エーテルから再結晶化し 0.58 g の表題生成物を白色粉末として得た。分析値 (C₁₀H₁₅FN₄O·C₄H₄O₄) C、H、N。

10

【0111】

実施例 24

20

2-(シクロペンチルメトキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

ステップ1: 2-クロロ-6-(シクロペンチルメトキシ)ピラジン。

K-t-BuO (1.65 g、14.7 mmol) を一部ずつ、シクロペンタンメタノール (2.99 g、29.9 mmol) および 2,6-ジクロロピラジン (1.90 g、12.8 mmol) のジオキサン (6 mL) 中の 0 (アイスバス) の攪拌混合物に添加した。反応混合物を、次いで 2.5 時間、温度が室温に達するに任せつつ攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン/エーテル (1:1) で希釈し、ろ過し、そして減圧濃縮した。ベージュ色液体を、溶離剤として n-ヘキサン/酢酸エチル (94:6) を使用するシリカゲル (18 x 4 cm) 上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。2回のクロマトグラフィー稼働により 1.66 g (61%) の表題生成物を無色油として得た。C₁₀H₁₃ClN₂O (M)⁺ について算出された HRMS m/z 212.0716、実測値 212.0723。分析値 (C₁₀H₁₃ClN₂O) C、H、N。

30

【0112】

ステップ2: 2-(シクロペンチルメトキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

前記ステップ1の生成物 (1.12 g、5.27 mmol)、ピペラジン (1.36 g、15.8 mmol) および K₂CO₃ (0.77 g、5.6 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の混合物を、100 で 4.5 時間シールした pyrex フラスコ中で攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過しそして減圧濃縮した。半固形残さを、溶離剤として CHCl₃/MeOH (9:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィー (15 x 4 cm) によって精製した。溶媒を蒸発させ、そして残りの濃厚油をエーテル中に再溶解した。濾過および減圧濃縮により 1.02 g (74%) の表題化合物としてベージュ色油得た。C₁₄H₂₂N₄O (M)⁺ について算出された HRMS m/z 262.1794、実測値 262.1800。分析値 (C₁₄H₂₂N₄O) C、H、N。

40

【0113】

実施例 25

2-ベンジル-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

ステップ1: 2-クロロ-6-ベンジルピラジン

表題化合物を、20 mmol - 規模で、わずかな変更とともに WO 94/26715 に記載の手法にしたがって製造した。反応を、50 で 8 時間実施し、次いで 10 時間室温

50

で実施した。収率： 0.75 g (18%)。C₁₁H₉ClN₂(M)⁺ についてのHRMSm/z理論値204.0454, 実測値204.0450。

【0114】

ステップ2: 2-ベンジル-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

前記ステップ1の生成物(0.83 g, 4.0 mmol)、ピペラジン(1.1 g, 12.8 mmol)およびK₂CO₃(0.62 g, 4.49 mmol)のアセトニトリル(7 mL)中の混合物を、85 °Cで8.5時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過しそして減圧濃縮した。半固形残さを溶離剤としてCHCl₃/MeOH(9:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(20 x 4 cm)によって精製した。得られた油をCHCl₃中に再溶解しそして、溶離剤としてエーテル/MeOH(9:6:4)を使用し短い(4 cm)アルミナのプラグを経由しろ過した。減圧溶媒除去により0.59 g(57%)の表題生成物を油として得、これを冷却し半固形となった。C₁₅H₁₈N₄(M)⁺について算出されたHRMSm/z理論値254.1531、実測値254.1527。分析値(C₁₅H₁₈N₄)C、H、N。

【0115】

実施例26

2-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イルオキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン、マレエート。

ステップ1: 2-クロロ-6-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イルオキシ)ピラジン。

K-t-BuO(1.28 g, 11.42 mmol)を4-クロマノール(1.81 g, 12.0 mmol)のジオキサン(30 mL)中の0 (アイスバス)の攪拌溶液に添加した。5分室温で攪拌後、該混合物を0 (アイスバス)に冷却しそして2,6-ジクロロピラジン(1.49 g, 10.0 mmol)を添加した。反応混合物を、室温で15分攪拌し、そしてジクロロメタンで希釈した。濾過および減圧濃縮により、オレンジ色濃厚油を得、これを、溶離剤としてn-ヘキサン/酢酸エチル(8:2)を使用するシリカゲル(15 x 4 cm)上のクロマトグラフィーにより精製した。これにより1.87 g(71%)の表題生成物を無色油として得た。C₁₃H₁₁ClN₂O₂(M)⁺について算出されたHRMSm/z262.0509、実測値262.0520。分析値(C₁₃H₁₁ClN₂O₂)C、H、N。

【0116】

ステップ2: 2-(3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イルオキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン, マレエート。

前記ステップ1からの生成物(1.53 g, 5.81 mmol)、ピペラジン(1.45 g, 16.9 mmol)およびK₂CO₃(0.80 g, 5.81 mmol)のアセトニトリル(10 mL)中の混合物を、シールしたpyrexフラスコで110 °Cで6.5時間加熱した。反応混合物を、CHCl₃で希釈し、ろ過および減圧濃縮した。半固形残さを、溶離剤としてCHCl₃/MeOH(9:1)を使用するシリカ上の(13 x 4 cm)カラムクロマトグラフィーによって精製した。遊離塩基の表題化合物を、粘濁油(1.76 g, 97%)として得、これをそのマレイン酸塩に変換した。MeOH/エーテルからの再結晶化により1.78 g(74%)の表題化合物を淡黄色粉末として得た: mp 179.5 - 182 °C。C₁₇H₂₀N₄O₂(M)⁺について算出されたHRMSm/z理論値312.1586、実測値312.1581。分析値(C₁₇H₂₀N₄O₂·C₄H₄O₄)C、H、N。

【0117】

実施例27

2-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エトキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン、マレエート。

ステップ1: 2-クロロ-6-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エトキシ]ピラジン。

10

20

30

40

50

K - t - BuO (2 . 2 7 g , 2 0 . 3 m m o l) を 4 - (ジメチルアミノ) フェネチルアルコール (3 . 5 5 g , 2 1 . 5 m m o l) のジオキサン (3 5 m L) 中の 0 (アイスバス) の攪拌溶液に添加した。0 で 5 分および室温で 1 2 分攪拌後、該混合物を 0 (アイスバス) に冷却し、そして 2 , 6 - ジクロロピラジン (2 . 6 2 g , 1 7 . 6 m m o l) を添加した。反応混合物を、0 で 5 分間攪拌しそして室温で 2 0 分攪拌しそしてジクロロメタン / エーテル (1 : 1) で希釈した。K₂CO₃ でカバーしたセライトのパッドを経由して濾過し、そして減圧濃縮し黄色油を得た。この材料を、n - ヘキサン / 酢酸エチル (8 5 : 1 5) を使用するシリカゲル (1 5 x 5 c m) 上のクロマトグラフィーによって精製した。第二クロマトグラフィーとして n - ヘキサン / 酢酸エチル (8 8 : 1 2) を使用するシリカゲル (1 4 x 5 c m) 上のクロマトグラフ稼動し、3 . 9 1 g (8 0 %) の表題生成物を無色油として得た。分析値 (C₁₄H₁₆ClN₃O) C、H、N。

10

【 0 1 1 8 】

ステップ 2 : 2 - [2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

前記ステップ 1 からの生成物 (1 . 8 3 g , 6 . 5 9 m m o l) 、ピペラジン (1 . 6 9 g , 1 9 . 6 m m o l) および K₂CO₃ (0 . 9 2 g , 6 . 7 m m o l) のアセトニトリル (2 5 m L) 中の混合物を、還流下で 8 . 5 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、セライトのパッドを経由してろ過し、そして減圧濃縮した。半固形残さを溶離剤として CHCl₃ / MeOH (9 2 : 8) を使用するシリカ上の (1 3 x 4 c m) カラムクロマトグラフィーによって精製した。遊離塩基の表題化合物をベージュ色粘濁油として得た (1 . 1 7 g , 5 4 %) これを、そのマレイン酸塩に変換した。MeOH / エーテルから再結晶化し 1 . 3 3 g の表題化合物を淡黄色粉末として得た。C₁₈H₂₅N₅O (M)⁺ について算出された HRMSm / z 3 2 7 . 2 0 5 9 、実測値 3 2 7 . 2 0 6 6 。分析値 (C₁₈H₂₅N₅O · C₄H₄O₄) C、H、N。

20

【 0 1 1 9 】

実施例 2 8

2 - [2 - (1 H - インドール - 1 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

ステップ 1 : 2 - (1 H - インドール - 1 - イル) エタノール。*

30

インドール (5 . 7 1 g , 4 8 . 7 m m o l) 、エチレンカルボナート (4 . 7 2 g , 5 3 . 6 m m o l) および K₂CO₃ (6 . 7 3 g , 4 8 . 7 m m o l) の DMF (2 0 m L) 中の混合物を、還流下で 2 時間加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過し、そして減圧濃縮した。

【 0 1 2 0 】

淡褐色油状残さを溶離剤として n - ヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) として使用するシリカゲル (1 3 x 6 c m) 上のクロマトグラフィーによって精製した。これにより 1 . 7 8 g (2 3 %) の表題生成物をベージュ色油として得た。C₁₀H₁₁NO (M)⁺ について算出された HRMSm / z 1 6 1 . 0 8 4 1 、実測値 1 6 1 . 0 8 4 9 。分析値 (C₁₀H₁₁NO · 0 . 1 H₂O) C、H、N。

40

* a) J . Med . Chem . 1 9 9 2 , 3 5 , 9 9 4 - 1 0 0 1 ; b) i b i d . 1 9 9 8 , 4 1 , 1 6 1 9 - 1 6 3 0 に以前記載された。

【 0 1 2 1 】

ステップ 2 : 2 - クロロ - 6 - [2 - (1 H - インドール - 1 - イル) エトキシ] ピラジン。

K - t - BuO (0 . 6 7 g , 5 . 9 3 m m o l) を、前記ステップ 1 で取得した生成物 (0 . 6 7 g , 5 . 9 3 m m o l) のジオキサン (2 0 m L) 中の 0 (アイスバス) の攪拌溶液に添加した。7 分 0 および 5 分室温の攪拌後、該混合物を 0 (アイスバス) に冷却しそして 2 , 6 - ジクロロピラジン (2 . 6 2 g , 1 7 . 6 m m o l) を添加した。黄色反応物を、0 で 2 0 分および室温で 1 0 分攪拌し、それからジクロロメタンで希

50

積した。乾燥し (K_2CO_3)、濾過、および減圧濃縮し、ベージュ色油を得た。この材料を、*n*-ヘキサン/酢酸エチル (80 : 20) を使用するシリカゲル (13 × 4 cm) 上のクロマトグラフィーによって精製した。これにより 1.39 g (94%) の表題生成物を油として得、これを静置して固形化した。C₁₄H₁₂ClN₃O (M)⁺ について算出された HRMS m/z 273.0669、実測値 273.0671。分析値 (C₁₄H₁₂ClN₃O) C、H、N。

【0122】

ステップ3 : 2 - [2 - (1 H - インドール - 1 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

前記ステップ1からの生成物 (1.05 g、3.84 mmol)、ピペラジン (0.96 g、11.1 mmol) および K_2CO_3 (0.53 g、3.84 mmol) の混合物を 85 で7時間加熱した。反応混合物を、CHCl₃ で希釈し、ろ過し、そして減圧濃縮した。半固形残さを、溶離剤としてCHCl₃ / MeOH (9 : 1) を使用するシリカゲル (11 × 4 cm) 上のクロマトグラフィー によって精製した。得られた油をCHCl₃ に再溶解し、そして K_2CO_3 によってカバーされた短い (4 cm) アルミナのプラグを經由しCHCl₃ を溶離剤として使用しろ過した。減圧溶媒除去により、1.02 g (82%) の遊離塩基の表題化合物をベージュ色油として得、これをそのマレエートに変換した。MeOH / エーテルからの再結晶化により 1.00 g (75%) の表題化合物を淡黄色粉末として得た : mp 160.5 - 163 。C₁₈H₂₁N₅O (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 理論値 323.1746、実測値 323.1757。分析値 (C₁₈H₂₁N₅O · C₄H₄O₄) C、H、N。

【0123】

実施例 29

2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

ステップ1 : 2 - クロロ - 6 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ] ピラジン。

K - t - BuO (2.32 g、20.6 mmol) を、トリプトフォール (t r y p t o p h o l) (1.7 g、10.6 mmol) のジオキサン (30 mL) 中の0 (アイスバス) の攪拌溶液に添加した。10分間0 および10分間室温で攪拌後、該混合物を0 (アイスバス) に冷却し、そして2, 6 - ジクロロピラジン (1.37 g、9.17 mmol) を添加した。該黄色の反応混合物を、0 で30分間およびさらに室温で20分攪拌した。混合物を、ジクロロメタンで希釈した。反応混合物を、ろ過および減圧濃縮し、褐色油を得た。この材料を *n*-ヘキサン/酢酸エチル (75 : 25) を使用するシリカゲル (14 × 5 cm) 上のクロマトグラフィーによって精製した。これにより 1.38 g (55%) の表題生成物をベージュ色固形として得た。純度 > 90% CDCl₃ における ¹H NMR による。

【0124】

ステップ2 : 2 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

前記ステップ1からの生成物 (1.07 g、3.90 mmol)、ピペラジン (0.98 g、11.3 mmol) および K_2CO_3 (0.54 g、3.9 mmol) のアセトニトリル (11 mL) 中の混合物を、85 で5時間加熱し、そして110 で8時間シールしたpyrexフラスコで加熱した。反応混合物を、CHCl₃ で希釈し、ろ過し、そして減圧濃縮した。半固形残さを溶離剤としてCHCl₃ / MeOH (9 : 1) を使用するシリカゲル (11 × 4 cm) 上のクロマトグラフィーによって精製した。得られた油をCHCl₃ に溶解し、そして溶離剤としてCHCl₃ を使用して K_2CO_3 、によってカバーされた短いアルミナのプラグを經由してろ過した。減圧溶媒除去により 0.50 g (23%) の表題生成物を油として得、これを静置して固形化した : mp 133 - 135 。C₁₈H₂₁N₅O (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 323.174

6、実測値 323.1763。分析値 (C₁₈H₂₁N₅O)。

C、H、N。

【0125】

実施例30

4 - [(4 - フルオロベンジル) オキシ] - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、ジヒドロクロリド。

K - t - BuO (0.224 g、2.00 mmol) を 4 - フルオロベンジルアルコール (0.252 g、2.00 mmol) の tert - ブタノール (5.4 mL) 中の溶液に添加する。30分室温で撹拌した後、2, 4 - ジクロリリミジン (dichloropyrimidine) (0.298 g、2.00 mmol) の tert - ブタノール (2 mL) 中の溶液を添加した。反応混合物を、終夜撹拌し、5% 水性 NaOH に注ぎそして酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄) そして減圧濃縮した。ピペラジン (0.516 g、6.00 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液を添加し、そして得られた混合物を終夜撹拌した。反応混合物を、濃縮し、そしてジクロロメタン / MeOH (1% HCl) を使用するシリカ上のクロマトグラフィーで精製し (勾配 99 : 1 ないし 9 : 1 を使用する) 0.24 g (33%) の表題生成物を得た。MS m/z 288 (M)⁺ および 5 フラグメントは、述べた構造を支持している。C₁₅H₁₇FN₄O (M)⁺ についての算出された HRMS m/z 288.1386、実測値 288.1378。

10

【0126】

実施例31

4 - [(2 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、ジヒドロクロリド。

表題化合物を、2 - メトキシベンジルアルコール (0.28 g、2.0 mmol) から出発し、実施例30の手法にしたがって製造し、0.30 g (40%) の表題生成物を得た。MS m/z 300 (M)⁺ および 3 フラグメントは述べた構造を支持した。C₁₆H₂₀N₄O₂ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 300.1586、実測値 300.1586。

20

【0127】

実施例32

4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、ジヒドロクロリド。

表題化合物を、ベンジルアルコール (0.22 g、2.0 mmol) から出発し、実施例30の手法にしたがって製造し、0.23 g (31%) の表題生成物を得た。MS m/z 270 (M)⁺ および 6 フラグメントは述べた構造を支持した。C₁₅H₁₈N₄O (M)⁺ について算出された HRMS m/z 270.1481、実測値 270.1488。

30

【0128】

実施例33

4 - (1 - ピペラジニル) - 2 - {[3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ} ピリミジン、トリフルオロアセテート。

ステップ1: 2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニル) ピペラジニル] ピリミジン。^{*}

1 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン (3.72 g、0.02 mol) を、2, 4 - ジクロロピリミジン (2.98 g、0.02 mol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.58 g、0.02 mol) のジクロロメタン (200 mL) 中の撹拌溶液に添加した。反応混合物を、環境温度で48時間撹拌し、それから減圧で濃縮した。取得残さを溶離剤としてジクロロメタン / エーテル (4 : 1) を使用するシリカ上のフラッシュクロマトグラフし、3.44 g (58%) の表題化合物を無色固体として得、その NMR および MS スペクトルは予測された構造と一致した。MS (ES⁺) m/z 299 および 301 (M + H)⁺。

40

^{*} WO 99 11657 に以前記載された。

【0129】

50

ステップ 2 : 2 - クロロ - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン。*

2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニル) ピペラジニル] ピリミジン。 (2 . 0 0 g、6 . 7 m m o l ; 前記ステップ 1 で取得) をトリフルオロ酢酸のジクロロメタン (2 5 m L) 中の 2 5 % v / v 溶液に溶解した。溶液を室温で 4 0 分攪拌し、それから溶媒をげ減圧で蒸発した。油状残さを酢酸エチルおよび飽和水性炭酸ナトリウムの間で分配した。有機抽出物を乾燥し、そして減圧で蒸発させ、1 . 0 4 g (7 9 %) の表題化合物を無色固形として得、その N M R および M S スペクトルは予測された構造と一致した。M S (E S +) m / z 1 9 9 および 3 0 1 (M + H) ⁺。

* W O 9 5 3 5 2 9 3 に以前記載された。

【 0 1 3 0 】

ステップ 3 : 4 - (1 - ピペラジニル) - 2 - { [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] オキシ } ピリミジン、トリフルオロアセテート。

2 - クロロ - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン (0 . 0 4 g、0 . 2 m m o l ; 前記ステップ 2 で取得) および 3 - トリフルオロメトキシベンジルアルコール (0 . 0 7 7 g、0 . 4 m m o l) のテトラヒドロフラン (4 . 0 m L) 中の溶液を、K - t - B u O の tert - ブタノール (1 M ; 0 . 4 m L、0 . 4 m m o l) 中の溶液で処理した。得られた混合物を、7 0 終夜加熱し、次いで冷えるに任せた。溶媒を減圧で蒸発させ、次いで粗反応混合物を、酢酸エチル (4 . 0 m L) および水 (2 . 0 m L) の間で分配した。有機層を蒸発させ、次いで C H ₃ C N / H ₂ O / T F A (勾配 : C H ₃ C N 2 0 % ないし 9 7 %、T F A 0 . 1 %) を使用する分取 C - 1 8 H P L C によって精製し、1 1 m g (1 2 %) の表題生成物を得た。純度 8 5 % (H P L C)。M S (E S +) m / z 3 5 5 (M + H) ⁺。

【 0 1 3 1 】

実施例 3 4

2 - [(3 - メトキシベンジル) オキシ] - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、トリフルオロアセテート。

表題化合物を、3 - メトキシベンジルアルコール (0 . 0 5 5 g、0 . 4 0 m m o l) から出発し、実施例 3 3、ステップ 3 の手法にしたがって製造し、5 m g (6 %) の予測された生成物を得た。純度 > 9 0 % (H P L C)。M S (E S +) m / z 3 0 1 (M + H) ⁺。

【 0 1 3 2 】

実施例 3 5

2 - { [3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、トリフルオロアセテート。

表題化合物を、3 - ベンジルオキシベンジルアルコール (0 . 0 8 6 g、0 . 4 0 m m o l) から出発し、実施例 3 3、ステップ 3 の手法にしたがって製造し、1 0 m g (1 0 %) の予測された産物を得た。純度 > 9 0 % (H P L C)。M S (E S +) m / z 3 7 7 (M + H) ⁺。

【 0 1 3 3 】

実施例 3 6

2 - [(3 - フェノキシベンジル) オキシ] - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、トリフルオロアセテート。

表題化合物を、実施例 3 3、ステップ 3 の手法にしたがって 3 - フェノキシベンジルアルコール (0 . 0 8 g、0 . 4 m m o l) から出発して製造し 8 m g (8 %) の予測された生成物を得た。純度 > 9 0 % (H P L C)。M S (E S +) m / z 3 6 3 (M + H) ⁺。

【 0 1 3 4 】

実施例 3 7

2 - (2 - ナフチルメトキシ) - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、トリフルオロアセテート。

10

20

30

40

50

表題化合物を、2-ナフチルメチルアルコール(0.063 g、0.4 mmol)から出発し、実施例33、ステップ3の手法にしたがって製造し、10 mg(12%)の予測された生成物を得た。純度 > 90%(HPLC)。MS(ES+) m/z 321 (M+H)⁺。

【0135】

実施例38

4-(1-ピペラジニル)-2-{[3-(2-トリフルオロメチル)ベンジル]オキシ}ピリミジン、トリフルオロアセテート。

2-クロロ-4-[1-(4-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジニル]ピリミジン(実施例33で取得、ステップ1; 0.04 g、0.2 mmol)および2-トリフルオロメチルベンジルアルコール(0.035 g、0.20 mmol)のテトラヒドロフラン(2.0 mL)中の溶液を、K-t-BuOのtert-ブタノール(1 M; 0.2 mL、0.2 mmol)中の溶液で処理した。得られた混合物を、65 で終夜加熱し、次いで冷えるに任せた。溶媒を減圧で蒸発させ、次いで粗反応混合物を酢酸エチル(4.0 mL)および水(2.0 mL)の間で分配した。有機層を蒸発させ、次いでCH₃CN/H₂O/TFA(勾配: CH₃CN 20% ないし97%、TFA 0.1%)を使用する分取C-18 HPLCで精製し、BOC保護生成物を得た。この材料を次いで、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン(5.0 mL)中の25%(v/v)溶液で処理し、そして室温で30分静置した。減圧溶媒除去により40 mg(44%)の表題生成物を得た。純度 > 90%(HPLC)。MS(ES+) m/z 339 (M+H)⁺。

10

20

【0136】

実施例39

(2S)-1-[6-(ベンジルオキシ)-2-ピラジニル]-2-メチルピペラジン。ステップ1: (3S)-3-メチル-1-トリチルピペラジン。

2-(S)-メチルピペラジン(2.62 g、26.2 mmol)のジクロロメタン(100 mL)中の溶液に、トリチルクロリド(7.30 g、26.2 mmol)を添加し、そして混合物を環境温度で1.5時間攪拌した。有機層を水性1 M K₂CO₃で、次いで水および最終的に塩水で1回洗浄した。乾燥し(MgSO₄)そして減圧溶媒除去により定量的収率の表題化合物をガラス状油として得、これを直接的に次ステップに使用した。

30

【0137】

ステップ2: (2S)-1-(6-クロロ-2-ピラジニル)-2-メチルピペラジン。2-6-ジクロロピラジン(1.10 g、7.39 mmol)、および前記ステップ1からの生成物(2.30 g、6.72 mmol)およびK₂CO₃(1.0 g、7.39 mmol)の乾燥DMF(40 mL)中の混合物を、110 終夜攪拌した。暗反応混合物をシリカのプラグを経由してろ過しそして溶媒を減圧除去した。残りの油をCHCl₃/n-ヘプタン(1:1)に溶解し、そしてろ過しそしてもう1つのシリカのプラグを経由してろ過した。溶媒を蒸発させ、そして残りの黄色油をEtOH(80 mL)に懸濁し、4 M 水性HCl(2 mL)を添加し、そして該混合物を20分間超音波処理した。溶媒を蒸発させそして残りの油を水/CHCl₃の間で採った。有機層をアルカリ化し(11 M 水性NaOH)そしてCHCl₃で二回抽出した。プールした、乾燥(MgSO₄)有機層を減圧濃縮し、0.75 g(54%)の表題生成物を黄色油として得た。MS m/z 212/214 (M)⁺ (³⁵Cl/³⁷Cl-アイソトープパターン)。HRMS m/z 理論値 for C₉H₁₃ClN₄ (M)⁺ 212.0829、実測値 212.0827。

40

【0138】

ステップ3: (2S)-1-[6-(ベンジルオキシ)-2-ピラジニル]-2-メチルピペラジン、アセテート。

(2S)-1-(6-クロロ-2-ピラジニル)-2-メチルピペラジン(前記ステップ2で取得; 0.16 g、0.72 mmol)およびベンジルアルコール(0.12 g、

50

1.1 mmol) の DMF (4 mL) 中の溶液に、Na-t-BuO (0.14 g、1.4 mmol) を添加し、そして該混合物 150 終夜撹拌した。溶媒を減圧で蒸発させ、そして残さを CHCl₃ / H₂O の間で取った。有機層を濃縮しそして粗生成物を、アセトニトリル / H₂O / HOAc を使用し 254 nm の UV 検出を有する分取 C₁₈-HPLC によって精製した。

収率： 1 mg (0.4%)。MSm/z 284 (M)⁺。C₁₆H₂₀N₄O (M)⁺ についての HRMSm/z 理論値 284.1637、実測値 284.1640。

【0139】

実施例 40

(2S)-1-[6-(ベンジルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピペラジニル]-2-メチルピペラジン、アセテート。 10

ステップ 1：(2S)-1-[6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピペラジニル]-2-メチルピペラジン。

油として得られる、表題化合物を、実施例 39、ステップ 1 の生成物 (2.62 g、7.62 mmol) および 2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルピペラジン (1.81 g、8.38 mmol) から、実施例 39、ステップ 2 の手法にしたがって製造した。収率： 0.24 g (11%)。

MSm/z 279 / 281 (M)⁺ (³⁵Cl / ³⁷Cl - アイソトープパターン)。C₁₁H₁₃ClF₃N₃ (M)⁺ についての HRMSm/z 理論値 279.0750、実測値 279.0751。 20

【0140】

ステップ 2：(2S)-1-[6-(ベンジルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピペラジニル]-2-メチルピペラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ 1 の生成物 (0.24 g、0.86 mmol)、ベンジルアルコール (0.14 g、1.29 mmol) および Na-t-BuO (0.165 g、1.72 mmol) から、実施例 39、ステップ 3 の手法にしたがって製造した。MSm/z 351 (M)⁺。C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 351.1558、実測値 351.1555。

【0141】

実施例 41

1-[6-(ベンジルオキシ)-2-ピラジニル]-2-エチルピペラジン、アセテート。 30

ステップ 1：1-ベンジル-3-エチルピペラジン。^{*}

ベンジルプロミド (38.7 g、0.22 mol) を、一度に 2-エチルピペラジン (25 g、0.22 mol) の DMF (150 mL) 中の氷温 (~0) 溶液に、温度が 20 を超えないような早さで添加した。該混合物を 1 時間撹拌し、溶媒を蒸発させ、そして残さを CHCl₃ / 0.5 M 水性 HCl の間で分配した。水層を、アルカリ化した (1.1 M NaOH) そして CHCl₃ で 3 回抽出した。合わせた有機層を、乾燥し (MgSO₄) そして濃縮した。得られた油を溶離剤として CHCl₃、次いで CHCl₃ / MeOH / NH₄OH (95 : 5 : 0.3) を使用するシリカ上のカラムクロマトグラフィーで精製し、31.6 g (70%) の表題化合物を黄油として得た。分析値 (C₁₃H₂₀N₂) H, N; C: 理論値、76.42 実測値 75.85; H, N。 40

^{*} WO00/76984 に記載される。

【0142】

ステップ 2：4-ベンジル-1-(6-クロロ-2-ピラジニル)-2-エチルピペラジン。

表題化合物を、前記ステップ 1 の生成物 (4.60 g、22.5 mmol)、2,6-ジクロロピラジン (3.90 g、26.2 mmol) および K₂CO₃ (6.22 g、45.0 mmol) から出発し、実施例 39、ステップ 2 の手法にしたがって製造した。収率： 6.15 g (86%)。MSm/z 316 / 318 (M)⁺ (³⁵Cl / ³⁷Cl 50

- アイソトープパターン)。C₁₇H₂₁ClN₄(M)⁺ についてのHRMSm/z 理論値 316.1455、実測値 316.1455。

【0143】

ステップ3: 1-(6-クロロ-2-ピラジニル)-2-エチルピペラジン。

1-クロロエチルクロロホルメート(4.16g、29.1mmol)を、滴状に2時間にわたり前記ステップ2からの生成物に(6.15g、19.4mmol)の乾燥ジクロロメタン(75mL)の0の溶液に添加した。室温で15時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮し、そしてメタノールを添加した。該混合物を2時間還流で加熱し、そして濃縮した。残さをCHCl₃に溶解し、溶離剤としてCHCl₃/MeOH(8:2)を使用する短い(4cm)シリカゲルのプラグを通過させた。溶媒を蒸発させそして残さを溶離剤としてCHCl₃/MeOH/Et₃N(95:5:0.2)を使用するシリカゲル(12x5cm)上のクロマトグラフィーによって精製した。これにより1.9g(43%)の表題生成物を油として得た。MSm/z 226/228(M)⁺(³⁵Cl/³⁷Cl-アイソトープパターン)。C₁₀H₁₅ClN₄(M)⁺ についてのHRMSm/z 理論値 226.0985、実測値 226.0986。

10

【0144】

ステップ4: 1-[6-(ベンジルオキシ)-2-ピラジニル]-2-エチルピペラジン、アセテート。

表題化合物を、前記ステップ3の生成物(0.163g、0.72mmol)、ベンジルアルコール(0.12g、1.08mmol)およびNa-t-BuO(0.14g、1.4mmol)から出発し、実施例39、ステップ3の手法にしたがって製造した。MSm/z 298(M)⁺。C₁₇H₂₂N₄O(M)⁺ についてのHRMSm/z 298.1794、実測値 298.1802。

20

【0145】

実施例42

2-[(4-フルオロベンジル)オキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

4-フルオロベンジルアルコール(0.189g、1.50mmol)をTHF(1mL)に溶解しそしてNaH(0.065g、55% 鉱油中の分散物、1.5mmol)で処理した。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。2,6-ジクロロピラジン(1.57g、10.5mmol)のTHF(7mL)中の溶液を添加し、そして得られた混合物を4時間室温で攪拌した。ピペラジン(0.580g、6.75mmol)およびK₂CO₃(0.43g、4.5mmol)を添加し、そして該混合物を60で終夜攪拌した。濾過し、濃縮し、そして溶離剤として酢酸エチル/酢酸/メタノール/水(24:3:3:2)を使用してシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製し、0.20g(46%)の表題生成物を白色固形として得た: mp 183。C₁₅H₁₇FN₄O(M)⁺ についてのHRMSm/z 理論値 288.1386、実測値 288.1380。分析値(C₁₅H₁₇FN₄O·2.6H₂O)C、H、N。

30

【0146】

実施例43

2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン、アセテート。

表題化合物を、4-メトキシベンジルアルコール(0.207g、1.50mmol)から出発し、実施例42の手法にしたがって製造し、そして黄色固形として単離した。収率: 0.79g(67%)。C₁₆H₂₀N₄O₂(M)⁺ について算出されたHRMSm/z 300.1586、実測値 300.1584。

40

【0147】

実施例44

2-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン、0.5アセテート。

表題化合物を、2-(4-フルオロフェニル)エタノール(0.210g、1.50mmol)

50

o 1) から出発し、実施例 42 の手法にしたがって製造し、そして黄色固形として単離した。収率： 0.145 g (27%)。C₁₆H₁₉FN₄O(M)⁺ について算出された HRMS m/z 302.1543、実測値 302.1554。分析値 (C₁₆H₁₉FN₄O · 0.5CH₃COOH · H₂O) C、H、N。

【0148】

実施例 45

2 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (4 - ピペリジニルオキシ) ピラジン。

ステップ 1: tert - ブチル 4 - [(6 - クロロ - 2 - ピラジニル) オキシ] - 1 - ピペリジンカルボキシレート。

2, 6 - ジクロロピラジン (5.00 g, 33.6 mmol)、tert - ブチル 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジンカルボキシレート (6.76 g, 33.6 mmol) および K - t - BuO (1 M tert - ブタノール; 35 mL, 35 mmol) の Et₃N (200 mL) 中の混合物を、室温で 12 時間攪拌した。反応物を、水 (50 mL) でクエンチし、そして減圧濃縮した。残さを、酢酸エチルで抽出し、飽和水性 KH₂PO₄ で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして減圧濃縮した。残さを、エタノール / 水から再結晶させ、9.50 g (90%) の表題化合物を白色固形として得た: mp 86 - 87; MS m/z 313 (M)⁺。分析値 (C₁₄H₂₀ClN₃O₃) C、H、N

10

【0149】

ステップ 2: 2 - クロロ - 6 - (4 - ピペリジニルオキシ) ピラジン。

水性 3.0 M HCl (12 mL) を、前記ステップ 1 の生成物 (5.00 g, 15.9 mmol) のメタノール (200 mL) 中の溶液に添加した。反応混合物を、50 で 5 時間攪拌し、そして減圧濃縮した。残さを水 (50 mL) に溶解し、そして K₃PO₄ 塩基性化した。水層を酢酸エチル (5 x 40 mL) で抽出し、乾燥し (MgSO₄)、そして減圧濃縮し、3.08 g (91%) の表題生成物を無色油として得、これをゆっくり静置して分解した。C₉H₁₂ClN₃O(M)⁺ について算出された HRMS m/z 213.0669、実測値 213.0663。

20

【0150】

ステップ 3: 2 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (4 - ピペリジニルオキシ) ピラジン。

前記ステップ 2 の生成物 (0.043 g, 0.20 mmol) の DMF (1.1 mL) 中の溶液を、3 - メトキシフェネチルアルコール (0.061 g, 0.40 mmol) および K - t - BuO (1.0 M tert - ブタノール中; 0.4 mL, 0.40 mmol) の DMF (0.8 mL) 中混合物に添加した。反応混合物を、16 時間 50 室素下で強攪拌し、水 (0.1 mL) でクエンチしそして減圧濃縮した。残さを水 (2 mL) および 4 酢酸エチル (4 mL) の間で分配させそしてヒドロマトリクスカラムを経由して注ぎ、これを酢酸エチル / Et₃N (95:5) で溶出させた。溶媒を蒸発させ、そして残さをメタノール / 水 (50 mL) に溶解しそしてコンディショニングした弱いカチオン交換 SPE カラム (1 g, Amberlyst CG - 50 I) に負荷した。カラムを水 (10 mL) およびメタノール (10 mL) で洗浄した。化合物をメタノール (20 mL) 中の水性 2.0 M NH₃ で溶出させ、そして減圧濃縮した。残さを同一性および純度について MC - UV / MS によって分析した。収率: 8 mg (12%)。C₁₈H₂₃N₃O₃(M)⁺ について算出された HRMS m/z 329.1739、実測値 329.1743。

30

40

【0151】

実施例 46

2 - (2 - フェニルエトキシ) - 6 - (4 - ピペリジニルオキシ) ピラジン。

表題化合物を、実施例 45、ステップ 3 の手法にしたがって、2 - フェニルエタノール (49 mg, 0.40 mmol) から出発し製造した。生成物を、同一性および純度につい

50

てLC-UV/MSによって分析した。収率：7 mg (12%)。C₁₇H₂₁N₃O₂ (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 299.1634、実測値 299.1630。

【0152】

実施例47

2-(3-フェノキシプロポキシ)-6-(4-ピペリジニルオキシ)ピラジン。

表題化合物を、実施例45、ステップ3の手法にしたがって、3-フェノキシ-1-プロパノール(61 mg、0.40 mmol)から製造した。生成物を同一性および純度についてLC-UV/MSによって精製した。収率：28 mg (43%)。C₁₈H₂₃N₃O₃ (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 329.1739、実測値 329.1743。

10

【0153】

実施例48

2-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-6-(4-ピペリジニルオキシ)ピラジン。

表題化合物を、実施例45、ステップ3の手法によって、5-フェニル-1-ペンタノール(66 mg、0.40 mmol)から製造した。生成物を同一性および純度についてLC-UV/MSによって分析した。収率：17 mg (25%)。

【0154】

実施例49

2-{[3-(ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ}-6-(4-ピペリジニルオキシ)ピラジン。

20

表題化合物実施例45、ステップ3の手法にしたがって、3-ベンジルオキシベンジルアルコール(86 mg、0.40 mmol)から出発して製造した。生成物を、同一性および純度についてLC-UV/MSによって分析した。収率：43 mg (55%)。C₂₃H₂₅N₃O₃ (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 391.1896、実測値 391.1905。

【0155】

実施例50

2-[1-(2-メトキシフェニル)エトキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

ステップ1：2-クロロ-6-[1-(2-メトキシフェニル)エトキシ]ピラジン。K-t-BuO(0.67 g、5.97 mmol)を、1-(2-メトキシフェニル)エタノール(0.96 g、6.28 mmol)のジオキサン(15 mL)中の0 (アイスバス)の攪拌溶液に添加した。5分の室温での攪拌後、反応混合物を、0 (アイスバス)に冷却しそして2,6-ジクロロピラジン(0.78 g、5.23 mmol)を添加し、これにより反応混合物は黄色になった。35分間攪拌後、ジクロロメタンおよびK₂CO₃を添加しそして該混合物をろ過した。減圧濃縮により黄色油を得、これを溶離剤としてn-ヘキサン 酢酸エチル(8:2)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(15 x 4 cm)によって精製した。これにより1.21 g (92%)の表題生成物を、無色油として得た。C₁₃H₁₃ClN₂O₂ (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 264.0666、実測値 264.0677。分析値(C₁₃H₁₃ClN₂O₂) C、H、N。

30

40

【0156】

ステップ2：2-[1-(2-メトキシフェニル)エトキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。

前記ステップ1からの生成物(0.93 g、3.53 mmol)、ピペラジン(0.88 g、10.2 mmol)およびK₂CO₃(0.49 g、3.53 mmol)のアセトニトリル(7 mL)中の混合物を、シールしたpyrexフラスコで90 で6.5時間加熱した。反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ろ過しそして減圧濃縮した。半固形残さを溶離剤としてCHCl₃/MeOH(9:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィー(13 x 4 cm)によって精製した。溶媒を蒸発させそして残りの油をCHCl

50

13 に溶解し、溶離剤として CHCl_3 を使用する K_2CO_3 によってカバーされた短いアルミナノプラグを経由してろ過した。減圧溶媒除去により 0.74 g (67%) の表題生成物をベージュ色油として得た。 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 314.1743、実測値 314.1733。分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C、H、N。

【0157】

実施例 5 1

1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン。

ステップ 1: 1 - (6 - クロロ - 2 - ピラジニル) - トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン。 10

2, 6 - ジクロロピラジン (0.40 g、2.68 mmol)、トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン (0.62 g、5.43 mmol)、 K_2CO_3 (0.41 g、3.0 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の混合物を、90 で 6 時間シールした pyrex 管で加熱した。冷却後、反応混合物を、ろ過および減圧濃縮した。油状残さを溶離剤として CHCl_3 / MeOH (9:1) を使用するシリカ上のカラム クロマトグラフィーによって精製した。これにより 0.15 g (25%) の表題化合物を得た。 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 226.0985、実測値 226.0983。

【0158】

ステップ 2: 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン。 20

表題化合物を、実施例 20 の手法にしたがって、1 - (6 - クロロ - 2 - ピラジニル) - トランス - 2, 5 - ジメチルピペラジン (1.23 g、5.40 mmol; 前記ステップ 1 から取得)、ベンジルアルコール (8.36 g、77.3 mmol)、および K - t - BuO (1.99 g、17.7 mmol) から製造した。反応混合物を、95 5.5 時間加熱した。表題化合物の収率は、0.47 g (29%) であり、これを油として取得した。純度 99% (HPLC)。MS m/z 298 (M)⁺。 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 298.1794、実測値 298.1798。

【0159】

実施例 5 2 30

2 - [(2, 3 - ジメトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [(2, 6 - ジメトキシベンジル) オキシ] ピラジン (0.65 g、2.2 mmol; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、2 - (2, 3 - ジメトキシフェニル) エタン - 1 - オール、ピペラジン (0.57 g、6.7 mmol) および K_2CO_3 (0.31 g、2.22 mmol) から出発し製造した。遊離塩基を得て、表題化合物を、0.45 g (44%) を得た。純度 98% (HPLC)。MS m/z 345 (M+H)⁺。 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M)⁺ について計算された HRMS m/z 344.1848、実測値 344.1861。 40

【0160】

実施例 5 3

2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピアジン、マレエート。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エトキシ] ピラジン (2.76 g、10.9 mmol; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、2 - フルオロフェニルアルコールから出発して取得) および K_2CO_3 (1.51 g、10.9 mmol) から出発して製造した。表題化合物の遊離塩基の収率は、1.88 g (57%) であり、これをそのマレイン酸塩に変換 50

した。MeOH-エーテルからの再結晶により、2.11gの表題化合物を得た。純度100% (HPLC)。MSm/z 303 (M+H)⁺。C₁₆H₁₉FN₄O (M)⁺について計算されたHRMSm/z 302.1543、実測値302.1550。

【0161】

実施例54

2-[(2,3-ジメトキシベンジル)オキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2-クロロ-6-[(2,3-ジメトキシベンジル)オキシ]ピラジン(2.51g、8.93mmol; 実施例50、ステップ1の手法にしたがって、2,3-ジメトキシベンジルアルコールから出発し取得)、ピペラジン(2.38g、27.7mmol)およびK₂CO₃(1.23g、8.9mmol)から出発して製造した。表題化合物の収率は1.66g(56%)であり、これを油として取得した。MSm/z 331 (M+H)⁺。C₁₇H₂₂N₄O₃ (M)⁺について算出されたHRMSm/z 330.1692、実測値330.1690。

10

【0162】

実施例55

2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルメトキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2-クロロ-6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルメトキシ)ピラジン(3.22g、13.1mmol; 実施例50、ステップ1の手法にしたがって、1-インダノールから出発して取得)、ピペラジン(3.49g、40.5mmol)およびK₂CO₃(1.8g、13.0mmol)から出発して製造した。表題化合物の収率を2.19g(57%)であり、これを油として取得した。MSm/z 297 (M+H)⁺。

20

【0163】

実施例56

2-(4-フェノキシブトキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2-クロロ-6-(4-フェノキシブトキシ)ピラジン(1.99g、7.14mmol; 実施例50、ステップ1の手法にしたがって、4-フェノキシ-1-ブタノール*から出発し取得)、ピペラジン(1.84g、21.4mmol)およびK₂CO₃(0.99g、7.14mmol)から出発して製造した。表題化合物の収率は1.52g(65%)であり、これを油として取得した。MSm/z 329 (M+H)⁺。C₁₈H₂₄N₄O₂ (M)⁺について算出されたHRMSm/z 328.1899、実測値328.1894。

30

* 対応する酸の還元(LiAlH₄)によって製造(参照 J. Org. Chem. 1965, 30, 2441-2447; *ibid.* 1968, 33, 2271-2284)。

【0164】

実施例57

2-[(5-フェノキシペンチル)オキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン。表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2-クロロ-6-[(5-フェノキシペンチル)オキシ]ピラジン(2.06g、7.03mmol; 実施例50、ステップ1の手法にしたがって、5-フェノキシ-1-ペンタノールから取得*)、ピペラジン(1.88g、21.8mmol)およびK₂CO₃(0.97g、7.03mmol)から出発して製造した。表題化合物の収率は1.15g(48%)であり、これを白色固形として取得した。MSm/z 343 (M+H)⁺。C₁₉H₂₆N₄O₂ (M)⁺について計算されたHRMSm/z 342.2056、実測値342.2054。
J. Org. Chem. 1968, 33, 2271-2284に記載された。

40

【0165】

実施例58

50

2 - [(2 , 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。
表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [(2 , 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] ピラジン (1 . 0 2 g、3 . 6 3 m m o l ; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、2 , 5 - ジメトキシベンジルアルコールから出発し取得)、ピペラジン (0 . 9 4 g、1 0 . 9 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 5 0 g、3 . 6 3 m m o l) から出発して製造した。表題化合物の収率は 0 . 6 4 g (5 3 %) であり、これをベージュ色固形として取得した。MSm/z 331 (M + H) ⁺ . C₁₇H₂₂N₄O₃ (M) ⁺ について計算された HRMSm/z 330 . 1 6 9 2、実測値 330 . 1 6 9 2。

【 0 1 6 6 】

10

実施例 59

2 - [2 - (3 , 4 - (ジメトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エトキシ] ピラジン (2 . 1 3 g、7 . 2 3 m m o l ; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エタン - 1 - オールから取得)、ピペラジン (1 . 9 3 g、2 2 . 0 4 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 0 g、7 . 2 m m o l) から出発して製造した。表題化合物の収率は 1 . 7 2 g (6 9 %) であり、これをベージュ色油として取得した。純度 1 0 0 %。MSm/z 345 (M + H) ⁺ . 遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。C₁₈H₂₄N₄O₃ (M) ⁺ について計算された HRMSm/z 344 . 1 8 4 8、実測値 344 . 1 8 3 2。

20

【 0 1 6 7 】

実施例 60

2 - { [2 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - { [2 - (2 - フェニルエチル) ベンジル] オキシ } ピラジン (1 . 7 2 g、5 . 3 0 m m o l ; 実施例 50、ステップ 1、の手法にしたがって、2 - フェネチルベンジルアルコールから取得)、ピペラジン (1 . 3 7 g、1 6 . 0 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 7 3 g、5 . 3 m m o l) から出発して製造した。

30

表題化合物の収率は 1 . 3 8 g (6 9 %) であり、これを油として得た。純度 1 0 0 % (H P L C)。MSm/z 375 (M + H) ⁺ . C₂₃H₂₆N₄O (M) ⁺ について計算された HRMSm/z 374 . 2 1 0 7、実測値 374 . 2 1 1 3。

【 0 1 6 8 】

実施例 61

2 - [(3 - フェノキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン。

表題化合物を実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [(3 - フェノキシベンジル) オキシ] ピラジン (1 . 9 9 g、6 . 3 6 m m o l ; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、3 - フェノキシベンジルアルコール、ピペラジン (1 . 9 4 g、2 2 . 5 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 8 8 g、6 . 4 m m o l) から出発して取得) から出発して製造した。表題化合物の収率は、1 . 5 8 g (6 9 %) であり、これを油として取得した。純度 1 0 0 % (H P L C)。MSm/z 363 (M + H) ⁺ . C₂₁H₂₂N₄O₂ (M) ⁺ について計算された HRMSm/z 362 . 1 7 4 3、実測値 362 . 1 7 3 9。

40

【 0 1 6 9 】

実施例 62

(2 R) - 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルピペラジン、マレエート。

ステップ 1 : (3 R) - 3 - メチル - 1 - トリチルピペラジン。

表題化合物を、実施例 39、ステップ 1 の手法にしたがって、ただし、(2 R) - メチル

50

ピペラジンを、(2S) - メチルピペラジンと置き換え、製造した。表題化合物を淡黄色クリスピー固形として得た。

【0170】

ステップ2: (2R) - 1 - (6 - クロロ - 2 - ピラジニル) - 2 - メチルピペラジン、マレエート

2, 6 - ジクロロピラジン (2.33 g, 15.7 mmol)、前記ステップ1からの生成物 (5.11 g, 14.9 mmol) および K_2CO_3 (3.09 g, 22.4 mmol) の乾燥DMF (50 mL) 中の混合物を、120 7.5時間攪拌した。暗反応混合物を、エーテルで希釈し、そして固形を、濾別した。フィルターケーキを、 $CHCl_3$ で洗浄した。フィルターケーキを減圧濃縮した。残さを $CHCl_3$ (150 mL) に溶解し、そして5M 水性HCl (20 mL) を添加し、そして混合物を室温で8.5時間攪拌した。5M 水性NaOH (25 mL) を注意深く添加し、そして層を分離した水性層を、 $CHCl_3$ (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた、乾燥された (K_2CO_3)、有機層を、減圧濃縮した褐色油状残さを、 $CHCl_3$ / MeOH (92 : 8) を溶離剤として使用するシリカゲルクロマトグラフィー (ベッドサイズ: 11 x 6 cm) によって精製した。表題化合物の遊離塩基の収率は、1.74 g (55%) であり、これを黄褐色油として取得した。純度99% (HPLC)。 $C_9H_{13}ClN_4(M)^+$ について算出されたHRMSm/z 212.0829、実測値212.0819。

10

【0171】

ステップ3: (2R) - 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルピペラジン、マレエート。

20

K - t - BuO (2.07 g, 18.4 mmol) を (2R) - 1 - (6 - クロロ - 2 - ピラジニル) - 2 - メチルピペラジン (前記ステップ2で製造; 1.31 g, 6.15 mmol) およびベンジルアルコール (10.0 g, 92.5 mmol) の混合物に添加した。7時間95 で攪拌後、混合物を、シリカのベッド (12 X 6 cm) に添加した。 $CHCl_3$ / MeOH (97 : 3 次いで92 : 8) で溶出させ、1.44 g (82%) の遊離塩基の表題化合物を淡黄色油として得た。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度99% (HPLC)。MSm/z 284 (M + H)⁺。 $C_{16}H_{20}N_4O(M)^+$ について計算されたHRMSm/z 284.1637、実測値284.1633。

【0172】

30

実施例63

(2R) - 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - 2 - メチルピペラジン。

表題化合物を、実施例40の手法にしたがって、ただし、ステップ1の(2R) - メチルピペラジンを(2S) - メチルピペラジンで置き換えて、およびステップ2のN - 脱保護 (脱トリチル化) をジクロロメタン (3 : 1) 中のトリフルオロ酢酸を使用して実施し、製造した。MSm/z 352 (M + H)⁺。 $C_{18}H_{20}F_3N_3O(M)^+$ について計算されたHRMSm/z 351.1558。実測値351.1549。

【0173】

実施例64

40

(2R) - 1 - [6 - (ベンジルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 2 - メチルピペラジン。

表題化合物を、実施例39の手法にしたがって、ただしステップ1の(2R) - メチルピペラジンを(2S) - メチルピペラジンで置き換えて、そしてステップ2の2, 6 - ジクロロピラジンを、2, 6 - ジクロロピラジンで置き換えて、そしてさらに、ステップ2のN - 脱保護 (N - 脱トリチル化) をジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸 (3 : 1) を使用して実施し、製造した。MSm/z 284 (M + H)⁺。

【0174】

実施例65

2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - { [3 - (1H - ピロール - 1 - イル) - 2 - チエニル] メトキシ } ピラジン。

50

ステップ1: 2 - クロロ - 6 - { [3 - (1 H - ピロール - 1 - イル) - 2 - チエニル]
メトキシ}ピラジン。

表題化合物を、実施例50、ステップ1の手法にしたがって、3 - (ピロール - 1 - イル)
チオフエン - 2 - メタノール (2 . 5 g、14 mmol)、K - t - BuO (1 . 43
g、12 . 7 mmol) および 2 , 6 - ジクロロピラジン (1 . 73 g、11 . 6 mmol)
から出発して製造した。表題化合物の収率は、3 . 05 g (90%) であり、そして
油として取得した。分析値 (C₁₃H₁₀ClN₃O₅) C、H、N。

【0175】

ステップ2: 2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - { [3 - (1 H - ピロール - 1 - イル) -
2 - チエニル]メトキシ}ピラジン。

10

表題化合物を、前記ステップ1で取得した生成物 (1 . 78 g、6 . 10 mmol)、ピ
ペラジン (1 . 58 g、18 . 3 mmol) および K₂CO₃ (0 . 86 g、6 . 2 mmol)
から出発して製造した。表題化合物の収率は、1 . 43 g (69%) であり、そし
てベージュ色固形として取得した。HRMSm/z C₁₇H₁₉N₅O₅(M)⁺につ
いての理論値 341 . 1310、実測値 341 . 1301。

【0176】

実施例66

2 - { [3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジ
ン。

ステップ1: 2 - { [3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 6 - クロロピラジン

20

。表題化合物を、実施例50、ステップ1の手法にしたがって、3 - ベンジルオキシベンジ
ルアルコール (3 . 46 g、16 . 02 mmol)、K - t - BuO (1 . 69 g、15
. 1 mmol) および 2 , 6 - ジクロロピラジン (1 . 97 g、13 . 2 mmol) から
出発して製造した。表題化合物の収率は、2 . 64 g (61%) であり、そして油として
取得した。分析値 (C₁₈H₁₅ClN₂O₂) C、H、N。

【0177】

ステップ2; 2 - { [3 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジ
ニル) ピラジン。

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、前記ステップ1で取得した
生成物 (1 . 62 g、4 . 96 mmol)、ピペラジン (1 . 28 g、14 . 9 mmol)
および K₂CO₃ (0 . 70 g、5 . 1 mmol) から出発し、製造した。表題化合物
の収率は 1 . 16 g (62%) であり、そして油として取得した。HRMSm/z C₂₂
H₂₄N₄O₂(M)⁺についての理論値 376 . 18999、実測値 376 . 1890
分析値 (C₂₂H₂₄N₄O₂) C、H、N。

30

【0178】

実施例67

2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - [3 - (2 - ピリジニル) プロポキシ] ピラジン、マレ
エート。

ステップ1: 2 - クロロ - 6 - [3 - (2 - ピリジニル) プロポキシ] ピラジン。

40

表題化合物を実施例50、ステップ1の手法にしたがって、2 - ピリジンプロパノール (4 . 08 g、29 . 7 mmol)、K - t - BuO (3 . 17 g、28 . 3 mmol) お
よび 2 , 6 - ジクロロピラジン (3 . 69 g、24 . 8 mmol) から出発して製造した
。表題化合物の収率は、5 . 18 g (84%) であり、そして油として取得した。(C₁₂
H₁₂ClN₃O) C、H、N。

【0179】

ステップ2: 2 - (1 - ピペラジニル) - 6 - [3 - (2 - ピリジニル) プロポキシ] ピ
ラジン、マレエート。

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、前記ステップ1の生成物 (1 . 80 g、7 . 20 mmol)、ピペラジン (1 . 87 g、21 . 6 mmol) および

50

K_2CO_3 (1.0 g、7.2 mmol) から出発して製造した。表題化合物の遊離塩基 (1.23 g) を、そのマレエートに変換した。MeOH-エーテルからの再結晶により 1.32 g (38%) の表題化合物を得た。

$C_{16}H_{21}N_5O$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 299.1758、実測値 299.1748、分析値 ($C_{16}H_{21}N_5O \cdot 1.5C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$) C、H、N。

【0180】

実施例 68

2 - [(3, 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

10

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - [(3, 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] ピラジン。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、3, 5 - ジメトキシベンジルアルコール (2.16 g、12.8 mmol)、K - t - BuO (1.34 g、11.9 mmol) および 2, 6 - ジクロロピラジン (1.59 g、10.7 mmol) から製造した。表題化合物の収率は、2.56 g (84%) であり、そして白色固形として取得した。

$C_{13}H_{13}N_1N_2O_3$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 280.0615、実測値 280.0627、分析値 ($C_{13}H_{13}ClN_2O_3$) C、H、N。

【0181】

ステップ 2: 2 - [(3, 5 - ジメトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

20

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、前期ステップ 1 で取得した生成物 (1.26 g、4.50 mmol)、ピペラジン (1.12 g、13.0 mmol)、および K_2CO_3 (0.62 g、4.5 mmol) から製造した。MeOH-エーテルからの再結晶により、1.05 g (68%) の表題化合物を得た。

mp 134 - 137。 $C_{17}H_{22}N_4O_3$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 330.1692、実測値 330.1699、分析値 ($C_{17}H_{22}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$) C、H、N。

【0182】

実施例 69

30

2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ] ピラジン。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、4 - メトキシフェニルアルコール (1.99 g、13.1 mmol)、K - t - BuO (1.34 g、12.0 mmol) および 2, 6 - ジクロロピラジン (1.56 g、10.5 mmol) から出発して製造した。表題化合物の収率は、2.14 g (77%) であり、そして白色固形として取得した。

分析値 ($C_{13}H_{13}ClN_2O_2$) C、H、N。

【0183】

40

ステップ 2: 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、前記ステップ 1 で取得した生成物 (1.31 g、4.95 mmol)、ピペラジン (1.24 g、14.4 mmol) および K_2CO_3 (0.68 g、4.9 mmol) から出発し、製造した。遊離塩基 (1.29 g) の表題化合物を、そのマレイン酸塩に変換した。MeOH-エーテルからの再結晶により、1.41 g (79%) の表題化合物を得た：

mp 149 - 151。 $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 314.1743、実測値 314.1727、分析値 ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C、H、N。

50

【0184】

実施例70

2 - [2 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、アセテート。

表題化合物を、実施例42の手法にしたがって、4 - メチル - 5 - ヒドロキシエチルチアゾール (0 . 215 g、1 . 50 mmol) から製造し、そして褐色油として単離した。

収率 : 0 . 41 g (66%)。HRMS m/z C₁₆H₁₉N₅O₅(M)⁺ についての理論値 305 . 1310、実測値 300 . 1325。分析値 (C₁₄H₁₉N₅O₅ · 1 . 5 CH₃COOH · 0 . 7 H₂O)。

【0185】

実施例71 - 96で記載の表題化合物の合成の一般手法

乾燥DMF (5 ml) 中の適当なアルコールまたはチオール (1 . 8 mmol) に、Na - t - BuO (DMF 中 1 . 20 ml、2 . 5 M) を添加し、そして室温で15分間撹拌した。混合物に、適当なピペラジノ置換クロロヘテロ環 (DMF 中 0 . 625 ml、2 . 0 M) を添加し、そして混合物を100 - 5時間撹拌した。反応を水 (0 . 2 ml) でクエンチし、そして溶媒を減圧除去した。残さを水 / CHCl₃ (20 : 80 ; 5 mL) にとり、そして水 (5 mL) が添加されたHydromatrix (40 mL) のカラムに適用した。CHCl₃ (4 X 8 ml) での溶出により、粗成生物を得た。減圧濃縮および残さの分取HPLCによる精製により、所望の生成物をそれらの酢酸塩として得た。

【0186】

実施例71

2 - [2 - (3 - メトキシフェノキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩。

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン^{*}、および2 - (3 - メトキシフェノキシ) - エタノール。純度90% (HPLC)。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。

C₁₇H₂₂N₄O₃(M)⁺ について計算されたHRMS m/z 330 . 1692、実測値 330 . 1681。^{*} 実施例13、ステップ2で取得。

【0187】

実施例72

2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび2 - (2 , 6 - ジフルオロフェノキシ) - エタノール。フラグメント化質量分析は述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₁₆H₁₈F₂N₄O₃(M)⁺ について算出されたHRMS m/z 336 . 1398、実測値 336 . 1403

【0188】

実施例73

2 - [2 - (キノリン - 8 - イルオキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび2 - (キノリン - 8 - イルオキシ) エタノール^{*}。

フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₁₉H₂₁N₅O₂(M)⁺ について算出されたHMS、351 . 1695、実測値 351 . 1683。^{*} WO00/76984に記載された。

【0189】

実施例74

2 - [(2R) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イルメトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - (クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび (2R) - 2 - ヒド

10

20

30

40

50

ロキシメチル - 1, 4 - ベンゾジオキサン^{*}。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 90% (HPLC)。C₁₇H₂₀N₄O₃ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 328.1535、実測値 328.1524。Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3671-4 に記載された。

【0190】

実施例 75

2 - [2 - (2 - ナフチルオキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび 2 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - エタノール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 90% (HPLC)。C₂₀H₂₂N₄O₂ (M)⁺ についての計算値 350.1743、実測値 350.1752

【0191】

実施例 76

2 - { 2 - [(2 - エトキシ - 3 - ピリジニル) オキシ] エトキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび 2 - (2 - エトキシピリジン - 3 - イルオキシ) - エタノール^{*}。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 80% (HPLC)。C₁₇H₂₃N₅O₃ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 345.1801、実測値 345.1793。^{*} WO00/76984 に記載された。

【0192】

実施例 77

2 - { [4 - (ベンジルオキシ) - 3 - メトキシベンジルオキシ] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシフェニル) - メタノール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 90% (HPLC)。C₂₃H₂₆N₄O₃ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 406.2005、実測値 406.1967

【0193】

実施例 78

2 - { [5 - フェニルエチニル) - 2 - チエニル] メトキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩。

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび (5 - フェニルエチニル - チオフェン - 2 - イル) - メタノール。

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - メタノール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 80% (HPLC)。C₂₁H₂₀N₄OS (M)⁺ について算出された HRMS m/z 376.1358、実測値 376.1346。

【0194】

実施例 79

2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - メタノール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 90% (HPLC)。C₁₇H₂₀N₄O₃ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 328.1535、実測値 328.1543

【0195】

実施例 80

2 - (1 - メチル - 2 - フェニルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸 50

一般手法に従い、ただし、反応混合物を終夜100 過熱した。出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび1 - フェニルプロパン - 2 - オール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度70% (H P L C) 。 $C_{17}H_{22}N_4O(M)^+$ について算出された $HRMS m/z$ 298 . 1794、実測値298 . 1801 .

【0196】

実施例81

2 - [(2 - クロロベンジル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび (2 - クロロフェニル) - メタンチオール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (H P L C) 。 $C_{15}H_{17}ClN_4S(M)^+$ について算出された $DRMS m/z$ 320 . 0862、実測値320 . 0868

【0197】

実施例82

2 - [(2 - フェニルエチル) スルファニル] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび2 - フェニル - エタンチオール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (H P L C) 。 $C_{16}H_{20}N_4S(M)^+$ について算出された $HRMS m/z$ 300 . 1409、実測値300 . 1419 .

【0198】

実施例83

2 - [(4 - フェノキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび4 - フェノキシベンジルアルコール*。

【0199】

フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (H P L C) 。 $C_{21}H_{22}N_4O_2(M)^+$ について算出された $HRMS m/z$ 362 . 1743、実測値362 , 1738 . * 4 - フェノキシベンズアルデヒドの還元によって製造。

【0200】

実施例84

2 - { [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび [4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニル] - メタノール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (H P L C) 。 $C_{20}H_{29}N_5O_2(M)^+$ について算出された $HRMS m/z$ 371 . 2321、実測値371 . 2314

【0201】

実施例85

2 - { 2 - [2 - (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび2 - (2 - ベンジルオキシ - フェニル) - エタノール。* フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度70% (H P L C) 。 $C_{23}H_{26}N_4O_2(M)^+$ について算出された $HRMS m/z$ 390 . 2056、実測値390 . 2043 . (2 - ベンジルオキシ - フェニル) - 酢酸の還元によって製造。

【0202】

実施例86

10

20

30

40

50

2 - [2 - (2 , 5 - ジメトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび 2 - (2 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - エタノール*。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 80% (HPLC)。C₁₈H₂₄N₄O₃ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 344.1848、実測値 344.1861。(2 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 酢酸の還元によって製造。

【 0 2 0 3 】

実施例 8 7

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩。 10

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよびベンゾフラン - 2 - イルメタノール*。

フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 80% (HPLC)。C₁₇H₁₈N₄O₂ (M)⁺ についての算出された HRMS m/z 310.1430、実測値 310.1419。* ベンゾフラン - 2 - カルボアルデヒドの還元によって製造。

【 0 2 0 4 】

実施例 8 8

2 - { 2 - [3 - メトキシ - 2 - (フェノキシメチル) フェニル] エトキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩 20

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび (3 - メトキシ - 2 - フェノキシメチル - フェニル) メタノール*。フラグメント化質量分析は述べた構造を支持する。純度 90% (HPLC)。C₂₃H₂₆N₄O₃ (M)⁺ について算出された HRMS m/z 406.2005、実測値 406.2011。* 3 - メトキシ - 2 - フェノキシメチル - ベンズアルデヒドの還元によって製造。

【 0 2 0 5 】

実施例 8 9

2 - [2 - (イソキノリン - 7 - イルオキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

ステップ 1 : 2 - (7 - イソキノリニルオキシ) エタノール。 30

7 - ヒドロキシキノリン (1.15 g、7.9 mmol)、エチレンカルボネート (0.98 g、11.1 mmol)、粉末状 K₂CO₃ (0.65 g、4.7 mmol) の乾燥 DMF (20 mL) 中の混合物を、145 で 2 時間攪拌した。反応を MeOH (1 mL) でクエンチし、ろ過し、そして溶媒を減圧除去した。残さをアルカリ水 (K₂CO₃) および CHCl₃ の間にとった。乾燥 (MgSO₄) 有機層の濃縮により、1.4 g (94%) の表題化合物を黄色油として得、これを静置して固形化した。純度 91% (HPLC)。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。

【 0 2 0 6 】

ステップ 2 : 2 - [2 - (イソキノリン - 7 - イルオキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩 40

一般手法に従い、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび 2 - (7 - イソキノリニルオキシ) エタノールから出発した。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度 80% (HPLC)。C₁₉H₂₁N₅O₂ (M)⁺ について算出された FRMS m/z 351.1695、実測値 351.1696

【 0 2 0 7 】

実施例 9 0

2 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび 2 - インダノール。一般手法に従い、ただし、反応混合物を、100 終夜過熱した。フラグメント化質量分析 50

は、述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₁₇H₂₀N₄O (M)⁺ について算出されたHRMSm/z 296.1637、実測値296.1652

【0208】

実施例91

2 - { [2 - (フェノキシメチル)ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび2 - フェノキシメチル - ベンジルアルコール。* フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₂₂H₂₄N₄O₂ (M)⁺ について算出されたHRMSm/z 376.1899、実測値376.1889。THF中のリチウムアルミニウムヒドライドによる2 - フェノキシメチル安息香酸の添加によって製造。J. Chem. Soc. 1954, 2819と比較せよ。

10

【0209】

実施例92

2 - (2 - シクロヘキシルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび2 - シクロヘキシル - エタノール。フラグメント化質量分析は述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₁₆H₂₆N₄O (M)⁺ について算出されたHRMSm/z 290.2107、実測値290.2109

【0210】

20

実施例93

2 - [2 - (2 - アミノ - キノリン - 8 - イルオキシ) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび2 - (2 - アミノ - キノリン - 8 - イルオキシ) - エタノール。* フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₁₉H₂₂N₆O₂ (M)⁺ について算出されたHRMSm/z 366.1804、実測値366.1791。WO00/76984に記載されたように製造した。

【0211】

実施例94

2 - [(3 - シアノベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび3 - シアノベンジルアルコール。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₁₆H₁₇N₅O (M)⁺ について算出されたHRMSm/z 295.1433、実測値295.1431。

30

【0212】

実施例95

2 - [(5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび(5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベフェニル) - メタノール。* フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。純度90% (HPLC)。C₁₆H₁₉FN₄O₂ (M)⁺ について算出されたHRMSm/z 318.1492、実測値318.1490。* 5 - フルオロ - 2 - メトキシベンズアルデヒドの還元によって製造。

40

【0213】

実施例96

2 - (1 - シクロペンチルエトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、酢酸塩

出発材料、2 - クロロ - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジンおよび1 - シクロペンチル - エタノール。一般手法に従い、ただしジオキサンを溶媒として使用し、そしてシールした管を、マイクロウェーブで160 - 20分間加熱した。フラグメント化質量分析は、述べ

50

た構造を支持した。純度90% (HPLC)。C₁₅H₂₄N₄O (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 276.1950、実測値276.1955。

【0214】

実施例97

2 - [(2 , 5 - ジフルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法に従い、2 - クロロ - 6 - [(2 , 5 - ジフルオロベンジル) オキシ] ピペラジン (3 . 43 g、13 . 4 mmol ; 2 , 5 - ジフルオロベンジルアルコールから出発して実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (3 . 51 g、40 . 07 mmol) およびK₂CO₃ (1 . 94 g、14 . 0 mmol) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由の最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、2 . 84 g (69%) であり、これを油として得た。遊離塩基を、そのマレイン酸塩に変換した。純度100% (HPLC)。MS m/z 306 (M)⁺。C₁₅H₁₆F₂N₄O (M)⁺ について算出したHRMS m/z 306.1292、実測値306.1297。

10

【0215】

実施例98

2 - [(3 - ジメチルアミノベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [(3 - ジメチルアミノベンジル) オキシ] ピラジン (3 . 04 g、11 . 5 mmol ; 3 - ジメチルアミノベンジルアルコールから出発して、実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (3 . 08 g、35 . 7 mmol) およびK₂CO₃ (1 . 59 g、11 . 5 mmol) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の収率は2 . 06 g (57%) であり、これをベージュ色油として取得し、これを冷却して固形化した。純度98% (HPLC)。MS m/z 313 (M)⁺ C₁₇H₂₃N₅O (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 313.1903、実測値313.1910。

20

【0216】

実施例99

2 - [{ 4 - (2 - ピリジニル) ベンジル } オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [{ 4 - (2 - ピリジニル) ベンジル } オキシ] ピペラジン (2 . 73 g、9 . 16 mmol ; 4 - (2 - ピリジニル) ベンジルアルコール* から出発して実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (2 . 41 g、27 . 9 mmol) およびK₂CO₃ (1 . 33 g、9 . 62 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の収率は、2 . 06 g (65%) であり、これをベージュ色油として取得し、冷却して固形化した。純度100% (HPLC)。MS m/z 347 (M)⁺。C₂₀H₂₁N₅O (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 347.1746。実測347.1749。* 4 - (2 - ピリジニル) ベンズアルデヒドの還元 (NaBH₄) によって取得。

30

40

【0217】

実施例100

2 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

【0218】

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [(2 - フルオロベンジル) オキシ] ピラジン (3 . 68 g、15 . 4 mmol ; 2 - フルオロベンジルアルコールから出発して実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (4 . 06、47 . 1 mmol) およびK₂CO₃ (2 . 24 g、16 . 2 mmol)

50

1) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、3.28 g (74%) であり、これを油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度100% (HPLC)。MS m/z 288 (M)⁺。C₁₅H₁₇FN₄O (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 288.1386、実測値288.1378。

【0219】

実施例101

2 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート。

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イルメトキシ) ピラジン (2.88 g、10.4 mmol; ベンゾ [b] チオフェン - 3 - メタノールから出発し、実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (2.73 g、31.7 mmol) および K₂CO₃ (1.51 g、10.9 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は2.34 g (69%) であり、これをベージュ色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度99% (HPLC)。C₁₇H₁₈N₄OS (m) について算出されたHRMS m/z 326.1201、実測値326.1207。

【0220】

実施例102

2 - (3 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - (3 - フェノキシ - チオフェン - 2 - イルメトキシ) ピラジン [2.83 g、8.88 mmol; (3 - フェノキシ - 2 - チエニル) メタノールから出発し実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得]、ピペラジン (2.33 g、27.1 mmol) および K₂CO₃ (1.29 g、9.3 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は1.80 g (55%) であり、これをベージュ色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度98% (HPLC)。MS m/z 368 (M)⁺。C₁₉H₂₀N₄O₂S (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 368.1307、実測値368.1306。

【0221】

実施例103

2 - [5 - (2 - プリジニル) - チオフェン - 2 - イルメトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [5 - (2 - プリジニル) - チオフェン - 2 - イルメトキシ] ピラジン [2.17 g、7.13 mmol; 5 - (プリジン - 2 - イル) チオフェン - 2 - メタノールから出発して、実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得]、ピペラジン (1.84 g、21.4 mmol) および K₂CO₃ (0.99 g、7.1 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過は省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、1.66 g (66%) であり、これをベージュ色油として取得した。遊離塩基を、そのマレイン酸塩に変換した。純度100% (HPLC)。MS m/z 353 (M)⁺。C₁₈H₁₉N₅OS (M)⁺ について算出されたHRMS m/z 353.1310、実測値353.1307。

【0222】

実施例104

2 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [2 - (メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) エトキシ] ピラジン [2.90 g、9

. 18 mmol ; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、2 - (5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) エタノールから出発して取得]、ピペラジン (2 . 37 g、27 . 5 mmol) および K_2CO_3 (1 . 27 g、9 . 19 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の収率は 2 . 09 g (62%) であり、これを淡黄色油として取得し、冷却して固形化した。純度 100% (HPLC)。MSm/z 365 (M)⁺。C₂₀H₂₃N₅O₂ (M)⁺ について算出された HRMSm/z 365 . 1852、実測値 365 . 1855 .

【 0 2 2 3 】

実施例 105

2 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート 10

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - エトキシ] ピラジン (3 . 20 g、11 . 8 mmol ; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、2 , 6 - ジフルオロ - - メチルベンジルアルコールから出発して取得)、ピペラジン (3 . 05 g、35 . 4 mmol) および K_2CO_3 (1 . 63 g、11 . 8 mmol) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由最終ろ過は省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、2 . 95 g (78%) であり、これを無色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。MSm/z 320 (M)⁺。C₁₆H₁₈F₂N₄O (M)⁺ について算出した HRMSm/z 320 . 1449、実測値 320 . 1447 .

20

【 0 2 2 4 】

実施例 106

2 - (2 - ナフタレン - 2 - イル - エトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 にしたがって、2 - クロロ - 6 - (2 - ナフタレン - 2 - イル - エトキシ) ピラジン (2 . 73 g、9 . 60 mmol ; 2 - ナフタレン - エタノールから出発して実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得)、ピペラジン (2 . 89 g、33 . 5 mmol) および K_2CO_3 (1 . 39 g、10 . 1 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過は省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は 2 . 63 g (82%) であり、これを無色油として取得した。遊離塩基を、そのマレイン酸塩に変換した。純度 99% (HPLC)。MSm/z 334 (M)⁺。C₂₀H₂₂N₄O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 334 . 1794、実測値 334 . 1794 .

30

【 0 2 2 5 】

実施例 107

2 - [3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - プロポキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって製造し、2 - クロロ - 6 - [3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - プロポキシ] ピラジン [2 . 24 g、7 . 12 mmol ; 3 - (ナフタレン - 2 - イルオキシ) - プロパン - 1 - オール* から出発して実施例 50 ステップ 1 の手法にしたがって取得]、ピペラジン (1 . 90 g、22 . 1 mmol) および K_2CO_3 (1 . 03 g、7 . 45 mmol) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は 1 . 10 g (42%) であり、これを無色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度 100% (HPLC)。MSm/z 364 (M)⁺。C₂₁H₂₄N₄O₂ (M)⁺ について算出された HRMSm/z 364 . 1899、実測値 364 . 1895。* J . A m . C h e m . S o c . 1929 . 51 , 3417 および i b i d . 1954 , 76 , 56 に記載された

40

【 0 2 2 6 】

実施例 108

50

2 - (4 - フェニルエチニル - チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - (4 - フェニルエチニル - チオフェン - 2 - イルメトキシ)ピラジン [2.05 g、6.28 mmol; 4 - (フェニルエチニル)チオフェン - 2 - メタノール* から出発して実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得]、ピペラジン (1.62 g、18.8 mmol) および K_2CO_3 (0.89 g、6.4 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は 1.80 g (76%) であり、これを淡ベージュ色油として取得した。遊離塩基を、そのマレイン酸塩に変換した。純度 100% (HPLC)。MSm/z 376 (M)⁺。C₂₁H₂₀N₄O₅ (M)⁺ について算出された HRMSm/z 376.1358、実測値 376.1351。* 4 - (フェニルエチニル)チオフェン - 2 - カルボキシアリドの還元 (NaBH₄) によって取得。

【0227】

実施例 109

2 - (1 - シクロプロピル - エトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - (1 - シクロプロピル - エトキシ)ピラジン (2.38 g、12.0 mmol; - メチルシクロプロパンエタノールから出発して実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得)、ピペラジン (3.60 g、41.8 mmol) および K_2CO_3 (1.75 g、12.7 mmol) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由最終ろ過は省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、2.05 g (69%) であり、これを無色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度 100% (HPLC)。MSm/z 248 (M)⁺。C₁₃H₂₀N₄O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 248.1637、実測値 248.1636

【0228】

実施例 110

2 - [2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [2 - (メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ) - エトキシ]ピラジン [0.94 g、2.8 mmol; 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ)エタノール* から出発し実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得]、ピペラジン (1.00 g、11.6 mmol) および K_2CO_3 (0.50 g、3.6 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の収率は 0.52 g (48%) であり、これをベージュ色固形として取得した。純度 100% (HPLC)。MSm/z 380 (M)⁺。C₂₁H₂₄N₄O₃ (M)⁺ について算出された HRMSm/z 380.1848、実測値 380.1845。* WO00/76984 において実施例 134、ステップ 1 の手法にしたがって 6 - メトキシ - 2 - ナフトールおよびエチレンカーボナート (ethylene carbonate) から製造された。反応混合物を 2 時間還流した。純粋な 2 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ)エタノールを、MeOH/CHCl₃/n - ヘキサンからの再結晶によって取得した。

【0229】

実施例 111

2 - [2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ) - エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル)ピラジン

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ) - エトキシ]ピラジン [1.19 g、3.60 mmol; 2 - (7 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イルオキシ)エタノール* から出

発し実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得]、ピペラジン (1.25 g、14.5 mmol) および K_2CO_3 (0.60 g、4.3 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過は省略した。表題化合物の収率は、0.98 g (71%) であり、これを油として取得し、冷却して固形化した。純度 100% (HPLC)。MSm/z 380 (M)⁺。C₂₁H₂₄N₄O₃ (M)⁺ について算出された HRMSm/z 380.1848、実測値 380.1851。* 7-メトキシ-2-ナフトールおよびエチレンカルボナートから、WO00/76984 の実施例 134、ステップ 1 の手法にしたがって製造した。反応混合物を 2 時間還流した。純粋 2-(7-メトキシ-ナフトレン-2-イルオキシ)エタノールを、n-ヘキサン/酢酸エチル (6:4) を溶離剤として使用してシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー後に取得した。

10

【0230】

実施例 112

2-[5-(4-クロロフェニル)-2-メチルフラン-3-イルエトキシ]-6-(1-ピペラジニル)ピラジン

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2-クロロ-6-[5-(4-クロロフェニル)-2-メチルフラン-3-イルメトキシ]ピラジン [3.14 g、9.39 mmol; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-2-メチルフランから出発し取得]、ピペラジン (2.47 g、28.6 mmol) および K_2CO_3 (1.36 g、9.86 mmol) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の収率は、2.11 g (58%) であり、これをベージュ色固形として取得した。純度 100% (HPLS)。MSm/z 384 (M)⁺。C₂₀H₂₁ClN₄O₂ (M)⁺ について算出された HRMSm/z 384.1353、実測値 384.1357。

20

【0231】

実施例 113

2-(1H-インドール-4-イルメトキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン、マレエート。

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2-クロロ-6-(1H-インドール-4-イルメトキシ)ピラジン [0.486 g、1.87 mmol; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、(1H-インドール-4-イル)メタノール* から出発して取得]、ピペラジン (0.491 g、5.71 mmol) および K_2CO_3 (0.272 g、1.96 mmol) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由最終ろ過は省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、0.198 g (34%) であり、これを油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度 100% (HPLC)。MSm/z 309 (M)⁺。C₁₇H₁₉N₅ (M)⁺ についての計算した HRMSm/z 309.1590、実測値 309.1582。* 反応を、(1H-インドール-4-イル)-メタノール (0.712 g、4.84 mmol)、K-t-BuO (0.517 g、4.61 mmol) および 2,6-ジクロロピラジン (0.687 g、4.61 mmol) を使用して実施した。

30

【0232】

実施例 114

2-(2-フェニル-プロポキシ)-6-(1-ピペラジニル)ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2-クロロ-6-(2-フェニル-プロポキシ)ピラジン (2.39 g、9.61 mmol; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって、2-フェニル-1-プロパノールから出発して取得)、ピペラジン (2.90 g、3.36 mmol) および K_2CO_3 (1.40 g、10.1 mmol) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、1.66 g (58%) であり、これを無色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度 99% (HPLC)。C₁₇H₂₂N₄O (M)⁺ について算出された HRMSm/z 298.1794、実測値 298.1795。

40

50

【0233】

実施例115

2 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エトキシ] ピラジン (0 . 9 6 7 g、3 . 6 5 m m o l ; 2 - メトキシフェニルアルコールから出発し実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (0 . 9 1 3 g、1 0 . 6 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 5 0 5 g、3 . 6 5 m m o l) から出発して製造した。表題化合物の遊里塩基の収率は 0 . 6 3 g (5 5 %) であり、これを無色油として取得した。遊里塩基をそのマレイン酸塩に変換した。純度 1 0 0 % (H P L C) . $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M) ⁺ について算出された HRMS m/z 3 1 4 . 1 7 4 3、実測値 3 1 4 . 1 7 5 0

10

【0234】

実施例116

2 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エトキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン

表題化合物を、実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エトキシ] ピラジン (1 . 1 2 g、4 . 2 3 m m o l ; 3 - メトキシフェニルアルコールから出発し実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (1 . 0 6 g、1 2 . 3 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 5 8 5 g、4 . 2 3 m m o l) から出発して製造した。表題化合物の収率は、0 . 9 1 g (6 9 %) であり、これを淡ベージュ色油として取得した。 $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M) ⁺ について算出された HRMS m/z 3 1 4 . 1 7 4 3、実測値 3 1 4 . 1 7 5 9、分析値 ($C_{17}H_{22}N_4O_2$) C、H、N。

20

【0235】

実施例117

2 - [(2 - フェノキシベンジル) オキシ] - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を実施例50、ステップ2の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - [(2 - フェノキシベンジル) オキシ] ピラジン (0 . 9 8 1 g、3 . 1 4 m m o l ; 2 - クロロ - 6 - [(2 - フェノキシベンジル) アルコールから出発し実施例50、ステップ1の手法にしたがって取得)、ピペラジン (0 . 7 8 4 g、9 . 1 0 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 4 3 4 g、3 . 1 4 m m o l) から出発して製造し、ただし、アルミナ経由最終ろ過を省略した。表題化合物の遊離塩基の収率は、0 . 8 0 g (7 0 %) であり、これを無色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。分析値 ($C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C、H、N。

30

【0236】

実施例118

2 - ベンジルアミノ - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、ヒドロクロリド

ステップ1：2 - ベンジルアミノ - 4 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニル) ピペラジニル] ピリミジン

2 - クロロ - 4 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニル) ピペラジニル] ピラジン (実施例33、ステップ1で取得 ; 1 . 8 0 g、6 . 0 2 m m o l)、ベンジルアミン (1 0 m l、十分過剰) および炭酸カリウム (0 . 9 1 g、6 . 6 2 m m o l) を 5 0 m l のプロピオニトリルを 1 1 0 1 . 5 時間攪拌した。混合物を水 (2 0 0 m l) に注ぎそして終夜放置した。表題化合物を収集し、水 + 1 0 % メタノールで洗浄し、そして乾燥した。収率 : 2 . 0 8 g (9 4 %)。純度 > 9 0 % (H P L C)。 $C_{20}H_{27}N_5O_2$ (M) ⁺ について算出された HRMS m/z 3 2 9 . 2 1 6 5、実測値 3 6 9 . 2 1 5 2。

40

【0237】

ステップ2：2 - ベンジルアミノ - 4 - (1 - ピペラジニル) ピリミジン、ヒドロクロリド

50

2 - ベンジルアミノ - 4 - [1 - (4 - tert - ブトキシカルボニル) ピペアジニル]
 ピリミジン (37 mg、0.10 mmol) のメチル tert ブチルエーテル (3 ml)
 およびメタノール (1 ml) 中の溶液に、ジオキサン (1 ml) 中の 4.0 M HCl を
 添加した。反応物を終夜振とうした。メチル tert ブチルエーテル (2 ml) を添加し
 た。表題化合物を白色固形として収集した。収率：29 mg (95%)。純度 > 90% (
 HPLC)。MS m/z 270 (M + H)⁺

【0238】

実施例 119

(2R) - 1 - [6 - { (2 - クロロベンジル) スルファニル } - 2 - ピラジニル] - 2
 - メチルピペラジン、ヒドロクロリド

10

Na - t - BuO (8.7 mmol、0.84 mmol) を、2 - クロロベンジルチオー
 ル (5.7 mmol、0.9 mmol) の乾燥 DMF (25 ml) 中の溶液に添加し、そ
 して混合物を室温で 10 分間攪拌した。(2R) - 1 - (6 - クロロ - 2 - ピラジニル)
 - 2 - メチルピペラジン (0.92 g、4.35 mmol ; 実施例 62、ステップ 2 で取
 得) を添加し、そして反応を 70 で 2 時間攪拌した。混合物をシリカのプラグを經由
 してろ過し、濾液を減圧で蒸発させた。褐色残さを溶離剤として CHCl₃ / MeOH /
 水性 NH₃ 90 / 10 / 0.25 を使用してシリカゲル上でクロマトグラフした。これ
 により表題化合物の遊離塩基を黄色油として得た。遊離塩基を、HCl / エーテルでその
 HCl 塩として沈殿させ、1.10 g (68%) の表題化合物を淡黄色結晶として得た。
 純度 98% (HPLC)。C₁₆H₁₉ClN₄S (M)⁺ についての HRMS m/z は 20
 334.1019 と計算され、実測値は 334.1036.

【0239】

実施例 120

2 - (3 - チエニルメトキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン

表題化合物を、実施例 20 の手法にしたがって、3 - チオフェニメタノール (6.05 g
 、53.0 mmol、K - T - BuO (0.897 g、7.99 mmol) および 6 - ク
 ロロ - 2 - (1 - ピペラジニル) ピラジン (0.845 g、4.25 mmol ; 実施例 1
 3、ステップ 2 で取得) から出発して製造した。反応混合物を、105 7.5 時間攪拌
 した。シリカのクロマトグラフィーに続いて、溶媒を蒸発させた。残りの油を、酢酸エチ
 ルに溶解し、そして溶離剤としてエーテル / MeOH (96 : 4) を使用しアルミナの短
 いプラグ (5 X 3 cm) を經由してろ過した。減圧溶媒除去し、0.76 g (64%)
 の表題化合物を無色油として得た。C₁₃H₁₆N₄O₅ (M)⁺ についての HRMS m
 / z は 276.1045 と計算され、実測値 276.1037、分析値 (C₁₃H₁₆N
 4O₅ · 0.25 H₂O) C, H, N.

30

【0240】

実施例 121

2 - (3 - フェノキシプロポキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート
 表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - (3 - フ
 ェノキシプロポキシ) ピラジン (1.04 g、3.93 mmol ; 3 - フェノキシ - 1 -
 プロパノールから出発し、実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得)、ピペラジ
 ン (0.981 g、11.4 mmol) および K₂CO₃ (0.543 g、3.93 mm
 ol) から出発して製造した。シリカゲルのクロマトグラフィーに続いて、溶媒を除去し
 た。半固形残さを (0.83 g) を CHCl₃ に溶解しそしてろ過した。透明溶液を減圧
 濃縮し、そして得られた遊離塩基の表題化合物を、そのマレイン酸塩に変換した。収率：
 0.90 g (53%)。C₁₇H₂₂N₄O₂ (M)⁺ について計算された HRMS m /
 z 314.1743、実測値 314.1728、分析値 (C₁₇H₂₂N₄O₂ · C₄H
 4O₄) C, H, N.

40

【0241】

実施例 122

2 - { [4 - (ベンジルオキシ) ベンジル] オキシ } - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジ

50

ン

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - { [4 - (ベンジルオキシ)ベンジル]オキシ }ピラジン (1 . 1 4 g、3 . 5 2 m m o l ; 4 - ベンジルオキシベンジルアルコールから出発し実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得)、ピペラジン (0 . 8 9 4 g、1 0 . 4 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 4 8 6 g、3 . 5 2 m m o l) から出発して製造した。表題化合物の収率は、0 . 5 7 g (4 3 %) であり、これを無色粘濁油として取得し、静置して固形化した。フラグメント化質量分析は、述べた構造を支持する。 $C_{22}H_{34}N_4O_2(M)^+$ について計算された HRMSm/z 376 . 1899、実測値 376 . 1892 .

【0242】

10

実施例 123

2 - (n - ヘキシルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン

表題化合物を、実施例 50、ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - (n - ヘキシルオキシ)ピラジン (1 . 5 4 g、7 . 1 7 m m o l ; 実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得)、ピペラジン (1 . 9 0 g、2 2 . 1 m m o l) および K_2CO_3 (0 . 9 9 g、7 . 1 6 m m o l) から出発して製造した。表題化合物の収率は、1 . 2 1 g (6 4 %) であり、これを無色油として取得した $C_{14}H_{24}N_4O(M)^+$ ついて計算された HRMSm/z 264 . 1950、実測値 264 . 1953、分析値 ($C_{14}H_{24}N_4O$) C, H, N。

【0243】

20

実施例 124

2 - (プロパルギルオキシ) - 6 - (1 - ピペラジニル) ピラジン、マレエート

表題化合物を、実施例 50 M ステップ 2 の手法にしたがって、2 - クロロ - 6 - (プロパルギルオキシ)ピラジン (1 . 7 0 g、1 0 . 1 m m o l ; プロパルギルアルコールから出発して実施例 50、ステップ 1 の手法にしたがって取得)、ピペラジン (1 . 9 1 g、2 2 . 2 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 3 9 g、1 0 . 1 m m o l) から出発して製造し、ただしアルミナ経由最終ろ過を省略した。シリカの反復クロマトグラフィーに続いて、溶媒を除去した。表題化合物の遊離塩基の収率は、0 . 4 8 g (2 2 %) であり、これをベージュ色油として取得した。遊離塩基をそのマレイン酸塩に変換した。 $C_{11}H_{14}N_4O(M)^+$ について計算された HRMSm/z 218 . 1168、実測値 218 . 1158、分析値 ($C_{11}H_{14}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N。

30

【0244】

医薬組成物の製造

実施例：錠剤の製造

活性成分	mg / 錠剤
1 . 活性化合物	1 0 . 0
2 . セルロース、微結晶性	5 7 . 0
3 . リン酸水素カルシウム	1 5 . 0
4 . ナトリウムスターチグリコレート	5 . 0
5 . 二酸化ケイ素、コロイド性	0 . 2 5
6 . ステアリン酸マグネシウム	0 . 7 5

40

【0245】

該活性成分 1 を、成分 2、3、4、および 5 と約 10 分間混合する。ステアリン酸マグネシウムを次いで添加しそして得られた混合物を約 5 分間混合し、そしてフィルム被覆のあるまたはない錠剤形態に圧縮する。

【0246】

薬理学的試験

本発明の化合物の、特異的 5 - HT reseptor サブタイプに結合または作用する能力を、当業界既知インビトロまたはインビボアッセイを使用して決定できる。実施例調製化合物の生物学的活性を、種々の試験を使用して試験した。

50

【0247】

親和性アッセイ

実施例の化合物の5-HT_{2C}レセプター親和性を、競合性試験で決定し、ここで一連希釈のそれぞれの化合物の、ヒト5-HT_{2C}レセプタータンパク質を安定的に発現するトランスフェクト性HEK293細胞株から調製した膜に結合した、³H-標識した5-HTを置換する能力を、Sintillation Proximity Assay技法によって監視した。非特異的結合を、5 μMミアンセリンを使用して定義した。本発明の例示定化合物について取得した結果を、以下の表1に例示する。典型的には、5-HT_{2C}レセプター親和性値(K_i, nM)は、1 nMないし1500 nMの範囲内であった。

【0248】

表1

化合物	K _i (nM)
実施例 2	12
実施例 12	197
実施例 15	616
実施例 18	92
実施例 20	28
実施例 23	478
実施例 32	64
実施例 48	37

10

20

【0249】

効験アッセイ

実施例の化合物の5-HT_{2C}レセプターでのアゴニスト効験を、それぞれの化合物の、ヒト5-HT_{2C}レセプタータンパク質を安定的に発現するトランスフェクト性BHEK293細胞における細胞内カルシウムを固定化する能力によって、カルシウムキレート蛍光色素FLUO-3 (Sigma, St. Louis, MO, USA)を使用して決定した。典型的には、5-HT_{2C}アゴニストの最大応答は、1 μMの濃度の5-HT (セロトニン)の最大応答に対して20-199%の範囲内であった。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/40456 A1(51) International Patent Classification: C07D 241/18, 241/20, 405/12, 213/82, 213/60, 213/64, 213/74, A61K 031/497, 31/445, 31/4427, A61P 25/00, 25/18, 13/00, 25/04
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE01/02569

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 20 November 2001 (20.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0004245-7 20 November 2000 (20.11.2000) SE
60/253,509 28 November 2000 (28.11.2000) US

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOVITRUM AB [SE/SE]; S-112 76 Stockholm (SE).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): NILSSON, Björn [SE/SE]; Djäknegatan 15:650, S-754 23 Uppsala (SE).

(74) Agent: HÖGLUND, Lars; Biovitrum AB, S-112 76 Stockholm (SE).

Published:

— with international search report

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/40456 A1

(54) Title: PIPERAZINYLPIRAZINE COMPOUNDS AS AGONIST OR ANTAGONIST OF SEROTONIN 5HT-2 RECEPTOR

(57) Abstract: A compound of the general formula (I), wherein R₁, R₂, X, Y and Z are as described in the specification.

WO 02/40456

PCT/SE01/02569

PIPERAZINYLPIRAZINE COMPOUNDS AS A
AGONIST OR ANTAGONIST
OF SEROTONIN 5HT-2 RECEPTOR.

Field of the Invention

The present invention relates to novel compounds, to pharmaceutical
5 compositions comprising the compounds, to processes for their preparation, as well
as to the use of the compounds for the preparation of a medicament which
particularly acts on the central nervous system.

Background of the Invention

10 Many diseases of the central nervous system are influenced by the adrenergic,
the dopaminergic, and the serotonergic neurotransmitter systems. For example,
serotonin has been implicated in a number of diseases and conditions which originate
in the central nervous system. A number of pharmacological and genetic experiments
involving receptors for serotonin strongly implicate the 5-HT_{2C} receptor subtype in
15 the regulation of food intake (Obes. Res. 1995, 3, Suppl. 4, 449S-462S). The 5-HT_{2C}
receptor subtype is transcribed and expressed in hypothalamic structures associated
with appetite regulation. It has been demonstrated that the 5-HT_{2C} receptor agonist
m-chlorophenylpiperazine (mCPP), which has some preference for the 5-HT_{2C}
receptor, reduces food intake in mice that express the normal 5-HT_{2C} receptor while
20 the compound lacks activity in mice expressing the mutated inactive form of the 5-
HT_{2C} receptor (Nature 1995, 374, 542-546). In a recent clinical study, a slight but
sustained reduction in body weight was obtained after 2 weeks of treatment with
mCPP in obese subjects (Psychopharmacology 1997, 133, 309-312). Recently, a
series of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline derivatives was identified to be 5-HT_{2C} receptor
25 agonists having selectivity over the 5-HT_{2A} receptor (Isaac M., et al., Bioorg. Med.
Chem. Lett. 2000, 10, 919-921). The compounds are said to offer a novel approach to
the treatment of obesity and epilepsy.

Weight reduction has also been reported from clinical studies with other
"serotonergic" agents (see e.g. IDrugs 1998, 1, 456-470). For example, the 5-HT
30 reuptake inhibitor fluoxetine and the 5-HT releasing agent/reuptake inhibitor
dexfenfluramine have exhibited weight reduction in controlled studies. However,

currently available drugs that increase serotonergic transmission appear to have only a moderate and, in some cases, transient effects on the body weight.

The 5-HT_{2c} receptor subtype has also been suggested to be involved in CNS disorders such as depression and anxiety (Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7, 1587-1599; IDrugs, 1999, 2, 109-120).

The 5-HT_{2c} receptor subtype has further been suggested to be involved in urinary disorders such as urinary incontinence (IDrugs, 1999, 2, 109-120).

Compounds which have a selective effect on the 5-HT_{2c} receptor may therefore have a therapeutic potential in the treatment of disorders like those mentioned above. Of course, selectivity also reduces the potential for adverse effects mediated by other serotonin receptors.

Information Disclosure

US-A-3,253,989 discloses the use of mCPP as an anorectic agent.

EP-A1-863 136 discloses azetidine and pyrrolidine derivatives which are selective 5-HT_{2c} receptor agonists having antidepressant activity and which can be used for treating or preventing serotonin-related diseases, including eating disorders and anxiety.

EP-A1-330 263 discloses piperazinyalkylpyrimidines as hypoglycemic agents.

WO 87/04928 discloses 2-(1-piperazinyl)pyrimidines as agents for treating neuropathy.

EP-A2-226842 discloses 1,4-naphthalenedione heterocyclic derivatives as antiallergics and antiasthmatics including 2-(3-bromophenyl)-4-(1-piperazinyl)pyrimidine.

EP-A-657 426 discloses tricyclic pyrrole derivatives having activity on the 5-HT_{2c} receptor and which inter alia may be used for treating eating disorders.

EP-A-655 440 discloses 1-aminoethylindoles having activity on the 5-HT_{2c} receptor and which may be used for treating eating disorders.

EP-A-572 863 discloses pyrazinoindoles having activity on the 5-HT_{2c} receptor and which may be used for treating eating disorders.

- J. Med. Chem. 1978, 21, 536-542 and US-A-4,081,542 disclose a series of piperazinyipyrazines having central serotonin-mimetic activity.
- US 4,078,063 discloses a series of piperazinyipyridines having anorexic activity.
- 5 J. Med. Chem. 1981, 24, 93-101 discloses a series of piperazinyloinoxalines with central serotoninmimetic activity.
- ES 514549 discloses piperazine derivative with anorexigenic action.
- EP 370560 discloses 1-[mono- or bis(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]piperazines as central nervous system agents.
- 10 J. Med. Chem. 1987, 30, 1794-1798 discloses 2-(4-heterocyclypiperazin-1-yl) derivatives including 2-phenoxy-4-piperazin-1-ylpyrimidine.
- DE 2202385 discloses antimicrobial (5-nitro-2-furyl)pyrimidines and --thiadiazoles including 2-(5-nitro-2-furyl)-4-(4-methyl-1-piperazinyl)pyrimidine and 2-(5-nitro-2-furyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]pyrimidine.
- 15 J. Med. Chem. 1987, 30, 1210-1214 discloses *N,N*-disubstituted 6-alkoxy-2-pyridinamines as anticonvulsant agents including 1-(6-methoxy-2-pyridinyl)piperazine,
- 1-(6-ethoxy-2-pyridinyl)piperazine, 1-(6-isopropoxy-2-pyridinyl)piperazine, 1-(6-isobutoxy-2-pyridinyl)piperazine, 1-(6-cyclopropylmethoxy-2-pyridinyl)piperazine, 1-(6-cyclohexylmethoxy-2-pyridinyl)piperazine, and 1-(6-cyclohexyloxy-2-pyridinyl)piperazine.
- 20 J. Med. Chem. 1989, 32, 1237-1242 discloses 6-alkyl-*N,N*-disubstituted-2-pyridinamines as anticonvulsant agents including 1-(6-butylthio-2-pyridinyl)piperazine,
- 25 1-(6-cyclohexylmethyl-2-pyridinyl)piperazine and 1-[6-(2-phenylethyl)-2-pyridinyl]piperazine.
- JP 07300474 discloses drugs for treatment of diseases related to serotonergic nerve including 1-(6-phenoxy-2-pyridinyl)piperazine and 1-[6-(substituted)phenoxy-2-pyridinyl]piperazines, 1-(6-benzyloxy-2-pyridinyl)piperazine, 1-(6-cyclobutyloxy-2-pyridinyl)piperazine, and 1-(6-cyclopentyloxy-2-pyridinyl)piperazine
- 30 EP 580465 discloses heterocyclic piperazines as 5-HT₃ agonists including

WO 02/40456

-4 -

PCT/SE01/02569

6-chloro-2-(3-methylpiperazinyl)pyridine and 6-chloro-2-(4-methylpiperazinyl)pyridine.

WO 00/12475 discloses indoline derivatives as 5-HT_{2b} and/or 5-HT_{2c} receptor ligands, especially for the treatment of obesity.

5 WO 00/12510 discloses pyrroloindoles, pyridoindoles and azepinoindoles as 5-HT_{2c} receptor agonists, particularly for the treatment of obesity.

WO 00/12482 discloses indazole derivatives as selective, directly active 5-HT_{2c} receptor ligands, preferably 5-HT_{2c} receptor agonists, particularly for use as anti-obesity agents.

10 WO 00/12502 discloses pyrroloquinolines as 5-HT_{2c} receptor agonists, particularly for use as anti-obesity agents.

WO 00/35922 discloses 2,3,4,4a-tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]quinoxalin-5(6*H*)ones as 5HT_{2c} agonists, which may be used for the treatment of obesity.

15 WO 00/44737 discloses aminoalkylbenzofurans as 5-HT_{2c} agonists, which may be used for the treatment of obesity.

Further compounds reported to be 5HT_{2c} receptor agonists are, for example, indazolylpropylamines of the type described in WO 00/12481; indazoles of the type described in WO 00/17170; piperazinylpyrazines of the type described in WO 00/76984; heterocycle fused γ -carbolines of the type described in WO 00/77001, WO 20 00/77002 and WO 00/77010; benzofurylpiperazines of the type described in WO 01/09111 and WO 01/09123; benzofurans of the type described in WO 01/09122; benzothiophenes of the type described in 01/09126; aminoalkylindazoles of the type described in WO 98/30548; indoles of the type described in WO 01/12603; indolines of the type described in WO 01/12602; pyrazino(aza)indoles of the type described in 25 WO 00/44753 and tricyclic pyrroles or pyrazoles of the type described in WO 98/56768.

WO 96/11920 discloses CNS-active pyridinylurea derivatives.

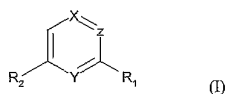
WO 95/01976 discloses indoline derivatives active as 5-HT_{2c} antagonists and of potential use in the treatment of CNS disorders.

30 WO 99/58490 discloses aryl-hydronaphthalen-alkanamines which may effectuate partial or complete blockage of serotonergic 5-HT_{2c} receptors in an organism.

Summary of the Invention

According to the invention novel compounds of the general formula (I) are provided:

5



wherein

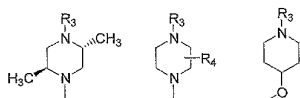
(i) X and Y represent both nitrogen and Z represents CH, forming a pyrazine derivative, or

10 (ii) X and Z represent both CH and Y represents nitrogen, forming a pyridine derivative, or

(iii) X represents C-CF₃, Z represents CH, and Y represents nitrogen, forming a 4-trifluoromethylpyridine derivative, or

15 (iv) Y and Z represent both nitrogen and X represents CH, forming a pyrimidine derivative, and wherein

R₁ and R₂ are each, independently, selected from a group A, consisting of



or from a group B, consisting of aryl-C₁-C₆-alkyl, aryl-C₁-C₆-alkoxy, heteroaryl-C₁-C₆-alkoxy, aryloxy-C₂-C₆-alkoxy, heteroaryloxy-C₂-C₆-alkoxy, 1-indanyloxy,

20 2-indanyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylthio, heteroarylthio, C₅-C₆-cycloalkylthio, C₅-C₈-alkoxy, C₅-C₈-alkylthio, C₃-C₆-alkynyl, C₃-C₆-alkenyl, fluoro-C₂-C₄-alkoxy, C₄-C₈-cycloalkoxy, C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkoxy, halogen, aryl-C₁-C₄-alkylthio, heteroaryl-C₁-C₄-alkylthio, aryl-C₁-C₄-alkylamino, heteroaryl-C₁-C₄-alkylamino, heteroaryl and aryl;

25 with the proviso that:

- (i) R₁ and R₂ are different and are not both selected from group A or group B at the same time;
- (ii) when formula (I) is a pyrazine derivative R₁ or R₂ are other than, phenylthio, phenylmethylthio, phenyl or phenyl substituted by halogen;
- 5 (iii) R₁ in formula (I) is halogen, especially chloro, only when (I) is a pyrazine derivative and when R₂ simultaneously is 2-methylpiperazin-1-yl, 2-ethylpiperazin-1-yl or *trans*-2,5-dimethylpiperazin-1-yl;
- (iv) when formula (I) is a pyrazine derivative and R₁ is 4-piperidinyl, R₂ is other than 3-pyridinylmethoxy, 4-quinolinylmethoxy, 2,4-dimethoxybenzyl, and 3-(4-pyridinyl)propoxy;
- 10 (v) when both X and Z are CH and Y is N in formula (I), forming a pyridine derivative, and R₁ is 1-piperazinyl or 4-methylpiperazin-1-yl, then R₂ is other than, 2-phenylethyl, benzyl, benzylamino, phenylthio, phenoxy, substituted phenoxy, C₄-C₈-cycloalkyl and C₃-C₈-cycloalkylmethoxy;
- 15 (vi) when X is CH and Z and Y both are nitrogen in formula (I), forming a pyrimidine derivative, and R₂ is 1-piperazinyl, then R₁ is other than phenoxy, phenyl or phenyl substituted by bromo, and C₅-C₈ alkoxy; and when R₂ is 4-methylpiperazin-1-yl or 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, then R₁ is other than 5-nitro-2-furyl;
- 20 (vii) when X is CH and Z and Y both are nitrogen in formula (I), forming a pyrimidine derivative, and R₁ is 1-piperazinyl, then R₂ is other than C₅-C₈ alkoxy;
- and where
- R₃ is H or C₁₋₄-alkyl, allyl, 2-hydroxyethyl, or 2-cyanoethyl, or a nitrogen
- 25 protecting group, or a prodrug moiety such as an acyl- or an alkoxycarbonyl group forming a cleavable amide or carbamate linkage;
- R₃ is preferably hydrogen;
- R₄ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl, preferably hydrogen, methyl or ethyl, more preferably hydrogen or methyl;

and wherein any aryl or heteroaryl residue, alone or as part of another group, in R₁ or R₂ may be independently substituted in one or more positions, preferably one or two, by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₂₋₄-acyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, cyano, nitro, hydroxy, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, fluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, -N(R₅)(R₆), aryl, aryloxy, arylthio, aryl-5 trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, -N(R₅)(R₆), aryl, aryloxy, arylthio, aryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₂₋₄-alkenyl, aryl-C₂₋₄-alkynyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylthio or heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₁₋₄-alkoxy, aryloxy-C₁₋₄-alkyl, dimethylamino-C₂₋₄-alkoxy;

and wherein any aryl or heteroaryl residue as substituents on aryl or heteroaryl, alone or as part of another group, in R₁ or R₂ in turn may be substituted in one or more positions, preferably one, independently of each other by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, hydroxy or dimethylamino; and

R₅ and R₆ independently of each other are hydrogen, methyl or ethyl, or together with the nitrogen atom to which they are bound form a pyrrolidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine or a piperidine ring;

and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, geometrical isomers, tautomers, optical isomers, *N*-oxides and prodrug forms thereof.

When R₃ serves as a nitrogen protecting group R₃ is *t*-butoxycarbonyl (*t*-BOC), benzyl or trityl.

In case the compounds of formula (I) can be in the form of optical isomers, the invention comprises the racemic mixture as well as the individual enantiomers as such.

In case the compounds of formula (I) contain groups, which may exist in tautomeric forms, the invention comprises the tautomeric forms of the compounds as well as mixtures thereof.

In case the compounds of formula (I) can be in the form of geometrical isomers, the invention comprises the geometrical isomers as well as mixtures thereof.

According to another aspect, the invention provides the compounds according to formula (I) above for use in therapy.

Still another aspect of the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to formula (I) above as the active ingredient,

preferably together with a pharmaceutically acceptable carrier and, if desired, other pharmacologically active agents.

In yet another aspect, the invention provides a method for the treatment of a human or animal subject suffering from a serotonin-related disease, particularly 5-HT_{2C} receptor-related, especially eating disorders, particularly obesity; memory disorders, schizophrenia, mood disorders, anxiety disorders, pain, substance abuse, sexual dysfunctions, epilepsy, and urinary disorders.

Another aspect of the invention provides for the use of the compounds according to formula (I) above for the manufacture of a medicament for the treatment of a serotonin-related disease, particularly 5-HT_{2C} receptor-related, especially eating disorders, particularly obesity; memory disorders; schizophrenia, mood disorders, anxiety disorders, pain, substance abuse, sexual dysfunctions, epilepsy and urinary disorders.

Finally a method for modulating 5HT_{2C} receptor function is an aspect of the invention.

Detailed Description of the Invention

According to the present invention, a class of novel compounds has been developed which compounds bind to the 5-HT_{2C} receptor (agonists and antagonists) and which therefore may be used for the treatment of serotonin-related disorders.

First, the various terms used, separately and in combinations, in the above definition of the compounds having the general formula (I) will be explained.

By "heteroatom" is meant nitrogen, oxygen, sulphur, and in heterocyclic rings (including heteroaromatic as well as saturated and partially saturated heterocyclic rings), also selenium.

The term "aryl" is intended to include aromatic rings (monocyclic or bicyclic) having from 6 to 10 ring carbon atoms, such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl (can be linked to the remainder of the molecule via a carbon atom in any ring) and indanyl (can be linked to the remainder of the molecule via a carbon atom in any ring).

The term "heteroaryl" means a mono- or bicyclic aromatic ring system, only one ring need be aromatic, and which can be linked to the remainder of the molecule

- via a carbon or nitrogen atom in any ring, and having from 5 to 10 ring atoms (mono- or bicyclic), in which one or more of the ring atoms are other than carbon, such as nitrogen, sulphur, oxygen and selenium. Examples of such heteroaryl rings are pyrrole, imidazole, thiophene, furan, thiazole, isothiazole, thiadiazole, oxazole, isoxazole, oxadiazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyrazole, triazole, tetrazole, chroman, isochroman, coumarin, quinoline, quinoxaline, isoquinoline, phthalazine, cinnoline, quinazoline, indole, isoindole, indoline, isoindoline, benzothiophene, benzofuran, 2,3-dihydrobenzofuran, isobenzofuran, benzoxazole, 2,1,3-benzoxadiazole, benzothiazole, 2,1,3-benzothiadiazole, 2,1,3-benzoselenadiazole, benzimidazole, indazole, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxine, 1,3-benzodioxole, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine, 1,5-naphthyridine, 1,8-naphthyridine, 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine, and 2,3-dihydro-1,4-benzoxathiine. If a bicyclic aryl or heteroaryl ring is substituted, it may be substituted in any ring.
- 15 Exemplary aryl-C₁-C₆-alkyl, in which the alkyl portion of the group may be straight or branched, include benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenyl-1-propyl, 1-phenylethyl, 1-phenyl-2-propyl and the like.
- Exemplary aryl-C₁-C₆-alkoxy, in which the alkyl portion of the group may be straight or branched, include benzyloxy, 2-naphthylmethoxy, 2-phenylethoxy, 3-phenyl-1-propoxy, 1-phenylethoxy, 1-phenyl-2-propoxy, 2-phenyl-1-propoxy and the like.
- 20 Exemplary aryloxy-C₂-C₆-alkoxy, in which the alkyl portion of the group may be straight or branched, include 2-phenoxyethoxy, 2-(1-naphthyl)ethoxy, 3-(2-naphthyl)ethoxy, 3-phenoxy-1-propoxy, 4-phenoxy-1-butoxy, 5-phenoxy-1-pentoxy, 1-phenoxy-2-propoxy and the like.
- 25 Exemplary C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkoxy, in which the alkyl portion of the group may be straight or branched, include cyclopropylmethoxy, cyclopentylmethoxy, 2-cyclohexylethoxy, 1-cyclohexylethoxy, 1-cyclopropylethoxy, 1-cyclobutylethoxy and the like.
- 30 Exemplary heteroaryl-C₁-C₄-alkylamino include 2-(2-pyridinyl)ethylamino, 3-pyridinylmethylamino, 2-(2-thienyl)ethylamino, 2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino and the like.

Exemplary heteroaryloxy-C₂-C₆-alkoxy include 2-(8-quinolinylloxy)ethoxy, 2-(3-pyridinylloxy)ethoxy, 3-(8-quinolinylloxy)propoxy and the like

Exemplary C₃-C₆-alkynylloxy include propargyloxy, 1-hexynyloxy, 2-hexynyloxy, 3-butynyloxy, 3-pentynyloxy and the like.

5 C₅-8-alkoxy may be straight or branched. Exemplary alkoxy groups include pentyloxy, isopentyloxy, hexyloxy, and isohexyloxy.

Halogen includes fluorine, chlorine or bromine.

Where it is stated above that aryl and heteroaryl residues may be substituted (in one or more positions), this applies to aryl and heteroaryl *per se* as well as to any
10 combined groups containing aryl or heteroaryl residues, such as heteroaryloxy-C₂-C₆-alkoxy, heteroaryloxy, aryl-C₁-C₆-alkoxy etc.

The term "*N*-oxides" means that one or more nitrogen atoms, when present in a compound, are in *N*-oxide form (N→O).

The term "prodrug forms" means a pharmacologically acceptable derivative,
15 such as a carbamate or an amide, which derivative is biotransformed in the body to form the active drug. Reference is made to Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs, p. 13-15.

"Pharmaceutically acceptable" means being useful in preparing a
20 pharmaceutical composition that is generally safe, non-toxic and neither biologically nor otherwise undesirable and includes being useful for veterinary use as well as human pharmaceutical use.

"Pharmaceutically acceptable salts" mean salts which are pharmaceutically acceptable, as defined above, and which possess the desired pharmacological
25 activity. Such salts include acid addition salts formed with organic and inorganic acids, such as hydrogen chloride, hydrogen bromide, hydrogen iodide, sulfuric acid, phosphoric acid, acetic acid, glycolic acid, maleic acid, malonic acid, oxalic acid, toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, fumaric acid, succinic acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, ascorbic acid and the like.

30 Preferred embodiments of the invention are:
- a compound of formula (I) wherein X and Y represent both nitrogen and Z represents CH, forming a pyrazine derivative;

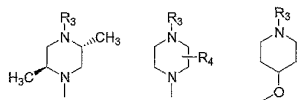
WO 02/40456

-11 -

PCT/SE01/02569

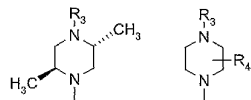
- a compound of formula (I) wherein Y and Z both represent nitrogen and X represents CH, forming a pyrimidine derivative;

- a compound of formula (I) wherein R₁ or R₂ is selected from



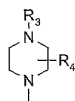
5 and wherein R₃ is hydrogen;

- a compound of formula (I) wherein R₁ or R₂ is selected from



and where R₃ is hydrogen and R₄ is selected from hydrogen or methyl or ethyl;

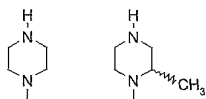
- a compound of formula (I) wherein R₁ or R₂ is



10

and where R₃ is hydrogen and R₄ is selected from hydrogen or methyl or ethyl; and

- a compound of formula (I) wherein R₁ or R₂ is selected from

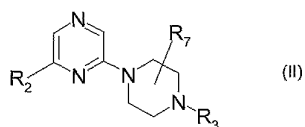


15 In a further preferred embodiment, the compounds of formula (I) are selected from compounds in which X and Y both are nitrogen and Z is CH giving pyrazine derivatives of formula (II):

WO 02/40456

-12-

PCT/SE01/02569



wherein

R₂ and R₃ are as defined above wherein any aryl and heteroaryl residue, alone or as part of another group, in R₂ in turn may be substituted in one or more
 5 positions, preferably one or two, independently of each other by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₂₋₄-acyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, cyano, nitro, hydroxy, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, fluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, -N(R₅)(R₆), aryl, aryloxy, arylthio, aryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₂₋₄-alkenyl, aryl-C₂₋₄-alkynyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylthio or heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₁₋₄-
 10 alkoxy, aryloxy-C₁₋₄-alkyl, dimethylamino-C₂₋₄-alkoxy;

wherein any aryl or heteroaryl residue as substituents on aryl or heteroaryl, alone or as part of another group, in R₂ in turn may be substituted in one or more
 positions, preferably one, independently of each other by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, hydroxy or dimethylamino;

15 R₅ and R₆ are as defined above; and

R₇ is hydrogen or C₁₋₄ alkyl.

Another aspect of the invention is a compound of any of the formulae herein wherein R₃ is hydrogen; or wherein R₇ is hydrogen, methyl, or ethyl; or wherein R₇ is methyl and is attached to the C2-position of the piperazine ring; or wherein R₇ is
 20 hydrogen.

In formula (II), R₃ is preferably hydrogen, and R₇ is preferably hydrogen or C₁₋₄-alkyl. When R₇ is C₁₋₄-alkyl, it is most preferably substituted in the 2-position of the piperazine ring. R₇ is most preferably hydrogen or methyl.

Preferred compounds of the general formula (I) above are:

25 2-(Benzyloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,

- 2-[(3,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(1-Naphthylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(1-Phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[1-(3-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
5 2-[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(3,4-Dihydro-2*H*-chromen-4-yloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(2-Phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(2-Phenoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(3-Chlorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
10 2-[2-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(3-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(2-Phenylethyl)sulfanyl]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
15 2-[(5-Fluoro-2-methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(3-Cyanobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(2-Chlorobenzyl)sulfanyl]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
20 2-[2-(1*H*-Indol-1-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
4-(Benzyloxy)-2-(1-piperazinyl)pyrimidine,
4-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-2-(1-piperazinyl)pyrimidine,
2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-4-(1-piperazinyl)pyrimidine,
2-Benzyl-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
25 2-[(3,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine,
1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-ethylpiperazine
1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-*trans*-2,5-dimethylpiperazine.
2-[2-(2-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
30 2-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-(4-Phenoxybutoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.
2-[(5-Phenoxypentyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.
2-[(2,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

- 2-{{2-(2-Phenylethyl)benzyl}oxy}-6-(1-piperazinyl)pyrazine
(2*R*)-1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine,
2-[2-(2,6-Difluorophenoxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[2-(2-Naphthyl)oxy]ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
5 2-(1-Methyl-2-phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-{{2-(Phenoxyethyl)benzyl}oxy}-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[(5-Fluoro-2-methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[(2-Fluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
10 2-(Benzo[*b*]thiophen-3-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[1-(2,6-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(2-Naphthalen-2-yl-ethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[3-(Naphthalen-2-yloxy)-propoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
15 2-[2-(7-Methoxy-naphthalen-2-yloxy)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[5-(4-Chlorophenyl)-2-methylfuran-3-ylmethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(1*H*-Indol-4-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
and their pharmacologically acceptable salts and solvates;
and
20 2-(Benzyloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(3,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(1-Naphthylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
25 2-(1-Phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[1-(3-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(3,4-Dihydro-2*H*-chromen-4-yloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(2-Phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
30 2-[(2-Phenoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(3-Chlorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,

- 2-[2-(3-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(2-Phenylethyl)sulfanyl]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
5 2-[(5-Fluoro-2-methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(3-Cyanobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[(2-Chlorobenzyl)sulfanyl]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(1H-Indol-3-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
10 2-[2-(1H-Indol-1-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
4-(Benzyloxy)-2-(1-piperazinyl)pyrimidine,
4-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-2-(1-piperazinyl)pyrimidine,
2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-4-(1-piperazinyl)pyrimidine,
2-Benzyl-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
15 2-[(3,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine,
and their pharmacologically acceptable salts and solvates.

As mentioned above, the compounds of the present invention are useful for the treatment (including prophylactic treatment) of serotonin-related disorders,
20 especially 5-HT_{2c} receptor-related, in a human being or in an animal (including e.g. pets), such as eating disorders, especially obesity; memory disorders, such as Alzheimer's disease; schizophrenia; mood disorders, including, but not restricted to, major depression and bipolar depression, including both mild and manic bipolar disorder, seasonal affective disorder (SAD); anxiety disorders, including situational
25 anxiety, generalized anxiety disorder, primary anxiety disorders (panic disorders, phobias, obsessive-compulsive disorders, and post-traumatic stress disorders), and secondary anxiety disorders (for example anxiety associated with substance abuse); pain; substance abuse; sexual dysfunctions; epilepsy; and urinary disorders, such as urinary incontinence. Additionally, the compounds of the present invention are
30 generally useful in treatment of diseases and disorders of the central nervous system (CNS).

The compounds of the present invention in radiolabelled form, may be used as a diagnostic agent.

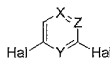
WO 02/40456

-16 -

PCT/SE01/02569

This invention relates to methods of making compounds of any formulae herein comprising reacting any one or more of the compounds or formulae delineated herein including any processes delineated herein.

In one aspect, the invention is a method of making a compound of formula (I) delineated herein, taking a compound of the following formula:

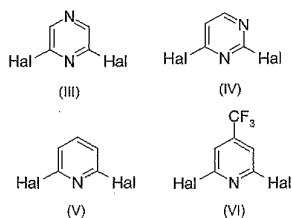


wherein; (i) X and Y represent both nitrogen and Z represents CH, forming a pyrazine derivative, or (ii) X and Z represent both CH and Y represents nitrogen, forming a pyridine derivative, or (iii) X represents C-CF₃, Z represents CH, and Y represents nitrogen, forming a 4-trifluoromethylpyridine derivative, or (iv) Y and Z represent both nitrogen and X represents CH, forming a pyrimidine derivative, and wherein each Hal is independently a halogen; and reacting the compound with one or more chemical reagents in one or more steps to produce a compound of general formula (I) delineated herein.

The compounds of general formula (I) above may be prepared by, or in analogy with, conventional methods, and especially according to or in analogy with the following methods.

Method A:

Compounds of formula (I) above in which R₁ (or R₂) are bound to the pyrazine-, pyridine- or pyrimidine ring in (I) via an O, S or N atom in R₁ (or R₂), are prepared by reacting a compound of the structural formula (III), (IV), (V), or (VI)

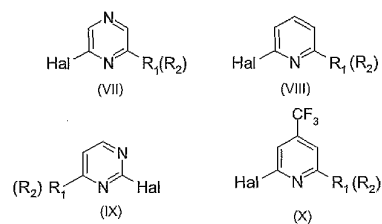


WO 02/40456

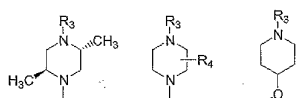
-17-

PCT/SE01/02569

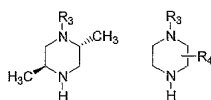
wherein Hal is halogen, with an appropriate amine, alcohol or thiol or its corresponding anion to produce a compound of formula (VII), (VIII), (IX), or (X):



wherein R₁ (or R₂) is as defined above and with the proviso that R₁ (or R₂) is not any
5 of the following groups



The appropriate alcohol, amine, or thiol may be converted completely or partially to its corresponding anion by treatment with bases, such as triethylamine, 1,8-
10 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, K₂CO₃, NaOH, NaH, KO-*t*-Bu, lithium diisopropylamide or the like. The reaction is carried out in a solvent, such as dioxane, tetrahydrofuran, *tert*-butanol or *N,N*-dimethylformamide (DMF), at 0-200 °C for 1-24 hours. The compound of formula (VII), (VIII), (IX), or (X) is reacted with 1 to 10 molar equivalents of an appropriate amine selected from



15

and where R₃ and R₄ are as defined above, in a solvent such as acetonitrile, dioxane, tetrahydrofuran, *n*-butanol, DMF, or in a mixture of solvents such as DMF/dioxane,

WO 02/40456

-18 -

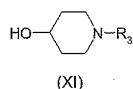
PCT/SE01/02569

optionally in the presence of a base, such as K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $NaOH$, triethylamine, pyridine or the like, at 0-200 °C for 1-24 hours to produce the compound of formula (J). When R_3 is a nitrogen protecting group as defined above, the subsequent

- 5 *N*-deprotection is carried out by conventional methods such as those described in Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 or subsequent editions thereof.

Method B:

- 10 Compounds of formula (I) are prepared by reacting a compound of formula (VII), (VIII), (IX) or (X) above with a 4-hydroxysubstituted piperidine compound of formula (XI)



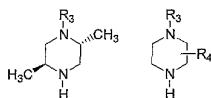
wherein R_3 is as defined above.

- 15 The reaction is carried out in a solvent, such as toluene, DMF, *tert*-butanol or dioxane, in the presence of a base, such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, KOH , $KO-t-Bu$, NaH or the like, at 0-200 °C for 1-24 hours.

- The nitrogen atom in (XI) may be protected with a suitable protecting group, preferably *tert*-butoxycarbonyl, trityl or benzyl. *N*-Deprotection is then carried out by
 20 conventional methods such as those described in Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 or subsequent editions thereof.

Method C:

- Compounds of formula (I) are prepared by reacting a compound of formula
 25 (III), (IV), (V), or (VI) above with an appropriate amine, selected from

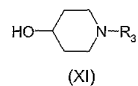


WO 02/40456

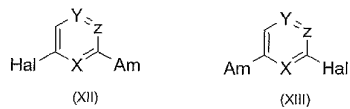
-19 -

PCT/SE01/02569

or a 4-hydroxysubstituted piperidine compound (XI)

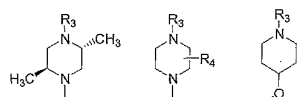


and where R₃ and R₄ are as defined above to produce a compound of formula (XII)
or (XIII):



5

wherein Hal is as defined above, and X, Y, Z have the same meaning as in formula (I), and Am is an amine residue selected from



and where R₃ and R₄ are as defined above. The reaction conditions may be those
described for methods A and B above. The compound of formula (XII) or (XIII) is
reacted with an appropriate alcohol, amine (other than those defined for Am above)
or thiol or its corresponding anions to produce a compound of the formula (I). The
reaction conditions may be those described for method A above. When R₃ is a
nitrogen protecting group as defined above, the subsequent *N*-deprotection is carried
out by conventional methods such as those described in *Protective Groups in Organic
Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 or subsequent editions thereof.

Method D.

According to another general process (the Suzuki reaction; for a review, see: *Chem.
Rev.* 1995, 95, 2457-2483), the compounds of formula (I) wherein R₁ or R₂ are aryl
or heteroaryl may be prepared by reacting a compound of formula (III), (IV), (V), or
(VI) with a boronic acid derivative of the type heteroaryl-B(OH)₂ or aryl-B(OH)₂,
where heteroaryl and aryl are as defined above, in the presence of a transition metal

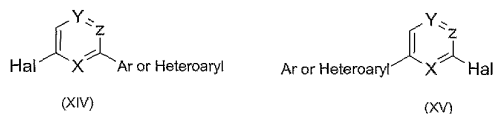
20

WO 02/40456

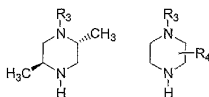
-20-

PCT/SE01/02569

catalyst such as $(Ph_3P)_4Pd$, where Ph represents phenyl, in a suitable solvent such as an ether (e.g., 1-2-dimethoxyethane or tetrahydrofuran), in the presence or absence of water, or an aromatic hydrocarbon (e.g., toluene). The reaction is preferably carried out in the presence of a base such as an alkali or alkaline earth metal carbonate (e.g., sodium carbonate) at a suitable temperature up to reflux to provide a compound of formula (XIV) or (XV)

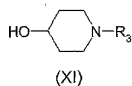


The compound of formula (XIV) or (XV) is reacted with 1 to 10 molar equivalents of an appropriate amine selected from



10

or a 4-hydroxysubstituted piperidine compound (XI)



to produce a compound of formula (I) and where R_3 and R_4 are as defined above.

The reaction conditions may be those described for methods A and B above.

15

Method E. A compound of formula (XII) or (XIII) is reacted with a boronic acid derivative heteroaryl- $B(OH)_2$ or aryl- $B(OH)_2$ to provide a compound of formula (I). Heteroaryl and aryl are as defined above. The reaction conditions may be those described in method D.

20

An obtained compound of formula (I) may be converted to another compound of formula (I) by methods well known in the art.

The processes described above may be carried out to give a compound of the invention in the form of a free base or as an acid addition salt. A pharmaceutically

acceptable acid addition salt may be obtained by dissolving the free base in a suitable organic solvent and treating the solution with an acid, in accordance with conventional procedures for preparing acid addition salts from base compounds.

5 Examples of addition salt forming acids are maleic acid, fumaric acid, succinic acid, methanesulfonic acid, acetic acid, oxalic acid, benzoic acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, and the like.

The compounds of formula (I) may possess one or more chiral carbon atoms, and they may therefore be obtained in the form of optical isomers, e.g. as a pure enantiomer, or as a mixture of enantiomers (racemate) or as a mixture containing diastereomers. The separation of mixtures of optical isomers to obtain pure enantiomers is well known in the art and may, for example, be achieved by fractional crystallization of salts with optically active (chiral) acids or by chromatographic separation on chiral columns.

10 The necessary starting materials for preparing the compounds of formula (I) are either known or may be prepared in analogy with the preparation of known compounds.

In accordance with the present invention, the compounds of formula (I), in the form of free bases or salts with physiologically acceptable acids, can be brought into suitable galenic forms, such as compositions for oral use, for injection, for nasal spray administration or the like, in accordance with accepted pharmaceutical procedures. Such pharmaceutical compositions according to the invention comprise an effective amount of the compounds of formula (I) in association with compatible pharmaceutically acceptable carrier materials, or diluents, as are well known in the art. The carriers may be any inert material, organic or inorganic, suitable for enteral, percutaneous, subcutaneous or parenteral administration, such as: water, gelatin, gum arabicum, lactose, microcrystalline cellulose, starch, sodium starch glycolate, calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate, talcum, colloidal silicon dioxide, and the like. Such compositions may also contain other pharmacologically active agents, and conventional additives, such as stabilizers, wetting agents, emulsifiers, flavouring agents, buffers, and the like.

30 The compositions according to the invention can e.g. be made up in solid or liquid form for oral administration, such as tablets, pills, capsules, powders, syrups, elixirs, dispersible granules, cachets, suppositories and the like, in the form of sterile

solutions, suspensions or emulsions for parenteral administration, sprays, e.g. a nasal spray, transdermal preparations, e.g. patches, and the like.

As mentioned above, the compounds of the invention may be used for the treatment of serotonin-related disorders in a human being or an animal, such as eating disorders, particularly obesity, memory disorders, schizophrenia, mood disorders, anxiety disorders, pain, substance abuse, sexual dysfunctions, epilepsy, and urinary disorders. The dose level and frequency of dosage of the specific compound will vary depending on a variety of factors including the potency of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the patient's age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the severity of the condition to be treated, and the patient undergoing therapy. The daily dosage may, for example, range from about 0.001 mg to about 100 mg per kilo of body weight, administered singly or multiply in doses, e.g. from about 0.01 mg to about 25 mg each. Normally, such a dosage is given orally but parenteral administration may also be chosen.

All references cited herein, whether in print, electronic, computer readable storage media or other form, are expressly incorporated by reference in their entirety, including but not limited to, abstracts, articles, journals, publications, texts, treatises, internet web sites, databases, patents, and patent publications.

The invention will now be illustrated with the following examples, which however, are for illustrative purposes are not intended to limit the scope of the invention.

EXAMPLES

General:

The structures of the prepared compounds were confirmed by standard spectroscopical methods, and elemental analysis and/or high resolution MS. The NMR data were obtained on a JEOL JNM-EX 270, a Bruker 400 DPX or a Bruker DRX 500 spectrometer. IR spectra were obtained on a Perkin Elmer SPECTRUM 1000 FT-IR spectrometer. High resolution MS was obtained on a Micromass LCT spectrometer. Elemental analysis was performed by Mikro Kemi AB, Uppsala, Sweden or at Pharmacia AB, Stockholm, Sweden. Melting points, when given, were obtained on a Büchi or a Gallenkamp melting point apparatus and are uncorrected.

EXAMPLE 1

2-(1-Naphthylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

To a solution of 2,6-dichloropyrazine (298 mg, 2.00 mmol) and 1-naphthylmethanol (348 mg, 2.20 mmol) in dioxane (5 mL) was added NaH (55 % in mineral oil, 96 mg, 2.2 mmol) at room temperature. The reaction was stirred at room temperature and monitored by GC. After 3 h, piperazine (189 mg, 2.20 mmol) and NaH (55% in oil, 96 mg, 2.2 mmol) was added into the reaction flask at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was evaporated off. To the residue was added piperazine (671 mg, 7.80 mmol) and acetonitrile (5 mL) and the solution was heated under reflux for 5 h. The reaction mixture was directly loaded on a short column of silica gel for flash column chromatography. Elution with MeOH/dichloromethane (1:9) furnished 0.41 g (64%) of the title compound. HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₂₀N₄O (M)⁺ 321.1715, found 321.1721. Anal. (C₁₉H₂₀N₄O · 0.1 H₂O) C, H, N.

15

EXAMPLE 2

2-[1-(3-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**Step 1: 2-Chloro-6-[1-(3-fluorophenyl)ethoxy]pyrazine.**

To a solution of 2,6-dichloropyrazine (298 mg, 2.00 mmol) and 1-(3-fluorophenyl)ethanol (308 mg, 2.2 mmol) in dioxane (5 mL) was added NaH (55 % in oil, 96 mg, 2.2 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred over night. Water (0.5 mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Drying (K₂CO₃), filtration, and concentration *in vacuo* gave the title compound as an oil (0.55 g) that was used directly in the next step. MS *m/z* 254 (M+H)⁺.

25

Step 2: 2-[1-(3-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

A mixture of the product from step 1 above (crude, 1.09 g, ~4.3 mmol), piperazine (1.03 g, 12.0 mmol) and K₂CO₃ (1.00 g, 7.2 mmol) in acetonitrile (5 mL) was heated under reflux overnight (20 h). After cooling, ethyl acetate (15 mL) and water (5 mL) were added. The ethyl acetate layer was filtered through a short column of silica gel using MeOH/ethyl ether (1:1) as eluent to give 0.72 g (55%) of the title compound as

30

WO 02/40456

-24-

PCT/SE01/02569

an oil. HRMS *m/z* calcd for $C_{16}H_{19}N_4O_4F$ (M)⁺ 302.1543, found 302.1528. Anal. ($C_{16}H_{19}N_4OF \cdot 0.5 H_2O$) C, H, N.

EXAMPLE 3

5 **2-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.****Step 1: 2-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethoxy)-6-chloropyrazine.**

To a solution of 2,6-dichloropyrazine (298 mg, 2.00 mmol) and piperonyl alcohol (335 mg, 2.20 mmol) in dioxane (5 mL) was added NaH (55 % in mineral oil, 96 mg, 2.2 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight. Water (0.5 mL) was added and the mixture was stirred for 15 min. Drying, Na_2CO_3 , filtration and concentration *in vacuo* furnished an oil (0.54 g) that was used directly in the next step. HRMS *m/z* calcd for $C_{12}H_9ClN_2O_3$ (M)⁺ 264.0302, found 264.0303.

15 **Step 2: 2-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.**

A mixture of the product from step 1 above (0.54 g, 2.0 mmol), piperazine (0.86 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol) in acetonitrile (5 mL) was heated under reflux for 5 h. After cooling, ethyl acetate (20 mL) and water (5 mL) were added. The saved ethyl acetate layer was filtered through a short column of silica gel using methanol/ethyl ether (1:1) as eluent. This furnished the free base of the title compound as an oil (0.43 g). This material was dissolved in methanol and acetic acid (0.5 mL) was added. The solution was concentrated. Diethyl ether (25 mL) was added and the flask was shaken until crystallization started. The crystals was collected, washed with diethyl ether and dried in air to give 0.34 g (45%) of the title compound: mp 124-127 °C. HRMS *m/z* calcd for $C_{16}H_{18}N_4O_3$ (M)⁺ 314.1379, found 314.1308. Anal. ($C_{16}H_{18}N_4O_3 \cdot CH_3COOH \cdot 1.6H_2O$) C, H, N.

EXAMPLE 4

2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.

30 **Step 1: 2-Chloro-6-[(3-methoxybenzyl)oxy]pyrazine.**

To a solution of 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol) and 3-methoxybenzyl alcohol (455 mg, 3.30 mmol) in dioxane (5 mL) was added NaH (55 % in oil, 144 mg, 3.30 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred overnight.

Water (0.5 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added and the mixture was stirred for 15 min and then filtered. The filtrate was dried over K_2CO_3 and concentrated to give an oil (0.86 g) that was used directly in the next step. MS m/z 250 ($M+H$)⁺.

5 **Step 2: 2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.**

A mixture of the product from step 1 above (0.57 g, ~2.0 mmol), piperazine (0.86 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol) in acetonitrile (5 mL) was heated under reflux for 10 h. After cooling, ethyl acetate (30 mL) was added. The ethyl acetate layer was washed with water and brine, dried over Na_2CO_3 , and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether. Acetic acid (0.5 mL) was added and the solution was left at room temperature for crystallization. The crystals were collected, washed with diethyl ether and dried in vacuum to give 0.54 g (75%) of the title compound: mp 111-113 °C. HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{20}N_4O_2$ (M)⁺ 300.1586, found 300.1589. Anal. ($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

15

EXAMPLE 5

2-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Dihydrochloride.

Step 1: 2-Chloro-6-[(2-methoxybenzyl)oxy]pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (298 mg, 2.00 mmol), 2-methoxybenzyl alcohol (303 mg, 2.20 mmol) and NaH (55 % in mineral oil, 96 mg, 2.2 mmol). The yield of the crude product was 0.49 g (98%) and was used directly as such in the next step. MS m/z 250 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (M)⁺ 250.0509, found 250.0522.

25

Step 2: 2-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Dihydrochloride.

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.49 g), piperazine (0.86 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol). This gave the free base of the title compound as an oil. Yield 0.43 g (73%). The free base was dissolved in ethyl ether and a solution of HCl in diethyl ether was added until no more precipitate was formed. The precipitate was collected, washed with diethyl ether, and dried in vacuum to give 0.41 g (56%) of the

30

WO 02/40456

-26-

PCT/SE01/02569

title compound: mp 171-173 °C). HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{20}N_4O_2$ (M)⁺ 300.1586, found 300.1586. Anal. ($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot 2HCl$) C, H, N.

EXAMPLE 6

5 **2-[(3,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.****Step 1: 2-Chloro-6-[(3,5-difluorobenzyl)oxy]pyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol), 3,5-difluorobenzyl alcohol (475 mg, 3.30 mmol) and NaH (55% in mineral oil, 144 mg, 3.30 mmol). The solid
10 product was collected, washed with water, and dried to give 0.77 g (100%) of the crude product that was used directly in the next step. An analytical sample was recrystallized from diethyl ether/hexane: mp 70-71 °C. MS m/z 257 ($M+H$)⁺. Anal. ($C_{11}H_7ClFN_2O$) C, H, N.

15 **Step 2: 2-[(3,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.51 g, ~2.0 mmol), piperazine (0.86 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol). Yield 0.49 g, (67%); mp 70-72 °C; HRMS
20 m/z calcd for $C_{15}H_{16}F_2N_4O$ (M)⁺ 306.1292, found 306.1292. Anal. ($C_{15}H_{16}F_2N_4O \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$) C, H, N.

EXAMPLE 7

2-[(1,1'-Biphenyl)-4-ylmethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.**Step 1: 2-[(1,1'-Biphenyl)-4-ylmethoxy]-6-chloropyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol), *p*-phenylbenzyl alcohol (607 mg, 3.30 mmol) and NaH (55% in mineral oil, 144 mg, 3.30 mmol).
25 Recrystallization from hexane gave 0.55 g (88%) of the title compound: mp 86-87 °C. MS m/z : 297 ($M+H$)⁺. Anal. ($C_{17}H_{13}ClN_2O$) C, H, N.

30

Step 2: 2-[(1,1'-Biphenyl)-4-ylmethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.

WO 02/40456

-27-

PCT/SE01/02569

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.54 g, 1.87 mmol), piperazine (0.86 g, 10.0 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol). Yield: 0.35 g (44%); mp 102-104 °C. HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{22}N_4O$ (M)⁺ 346.1794, found 346.1777. Anal. ($C_{21}H_{22}N_4O$ · CH_3COOH · 0.55H₂O) C, H, N.

EXAMPLE 8

2-[2-(3-Chlorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.**Step 1: 2-Chloro-6-[2-(3-chlorophenyl)ethoxy]pyrazine.**

10 The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol) and *m*-chlorophenethyl alcohol (515 mg, 3.30 mmol) and NaH (55% in mineral oil, 144 mg, 3.30 mmol). The crude product (0.92 g) was used directly in the next step. MS m/z 269 ($M+H$)⁺.

Step 2: 2-[2-(3-Chlorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.

15 The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.81 g, 3.02 mmol), piperazine (0.86 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol). Yield: 0.75 g (65%); mp 118-119 °C. HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{19}ClN_4O$ (M)⁺ 318.1247, found 318.1249. Anal. ($C_{16}H_{19}ClN_4O$ · CH_3COOH) C, H, N.

EXAMPLE 9

6-(1-Piperazinyl)-2-pyrazinyl 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl ether, Acetate.**Step 1: 2-Chloro-6-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyloxy)pyrazine.**

25 The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol) and 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthol (488 mg, 3.30 mmol) and NaH (55% in oil, 144 mg, 3.30 mmol). The crude product (0.86 g) was used directly in the next step. MS m/z 261 ($M+H$)⁺.

Step 2: 6-(1-Piperazinyl)-2-pyrazinyl 1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenyl ether, Acetate.

30 The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.75 g, 2.88 mmol), piperazine (0.86 g, 10

WO 02/40456

-28-

PCT/SE01/02569

mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol). Yield: 0.59 g (55%); mp 160-162 °C. MS m/z 310 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{22}N_4O$ (M)⁺ 310.1794, found 310.1799. Anal. ($C_{18}H_{22}N_4O \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

5 EXAMPLE 10

2-(1-Piperazinyl)-6-[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy]pyrazine, Acetate.**Step 1: 2-Chloro-6-[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy]pyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzyl alcohol (581 mg, 3.30 mmol) and NaH (55% in mineral oil, 144 mg, 3.30 mmol). Recrystallization from hexane gave 0.81 g (93%) of the title compound; mp 67-69 °C.

MS m/z 289 ($M+H$)⁺. Anal. ($C_{12}H_8ClF_3N_2O$) C, H, N.

15 **Step 2: 2-(1-Piperazinyl)-6-[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy]pyrazine, Acetate.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.54 g, 1.89 mmol), piperazine (0.86 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.20 mmol). Yield: 0.36 g (48%); mp 84-85 °C. MS m/z 338 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{17}F_3N_4O$ (M)⁺ 338.1054, found 338.1063. Anal.

20 ($C_{16}H_{17}ClF_3N_4O \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

EXAMPLE 11

2-(1-Piperazinyl)-6-(3-pyridinylmethoxy)pyrazine, Acetate.**Step 1: 2-Chloro-6-(3-pyridinylmethoxy)pyrazine.**

25 The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol), nicotinic alcohol (360 mg, 3.30 mmol) in dioxane (5 mL) and NaH (55% in oil, 144 mg, 3.30 mmol). The crude product, obtained as an oil (0.72 g), was used directly in the next step. MS m/z 221 (M)⁺.

30

Step 2: 2-(1-Piperazinyl)-6-(3-pyridinylmethoxy)pyrazine, Acetate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.74 g, 3.35 mmol), piperazine (0.86 g, 10

WO 02/40456

-29 -

PCT/SE01/02569

mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol). Yield: 0.73 g (44 %); mp 98-99 °C; MS m/z 271(M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{17}N_5O$ (M)⁺ 271.1433, found 271.1425. Anal. ($C_{14}H_{17}N_5O \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

5 EXAMPLE 12

2-(1-Piperazinyl)-6-[2-(3-pyridinyl)ethoxy]pyrazine, Acetate.**Step 1: 2-Chloro-6-[2-(3-pyridinyl)ethoxy]pyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 1 starting from 2,6-dichloropyrazine (444 mg, 3.00 mmol) and 2-(3-pyridyl)ethanol
10 (405 mg, 3.30 mmol) and NaH (55% in mineral oil, 144 mg, 3.30 mmol). The crude product, obtained as an oil (0.62 g, 88% yield), was used directly in the next step. MS m/z 235 (M)⁺.

Step 2: 2-(1-Piperazinyl)-6-[2-(3-pyridinyl)ethoxy]pyrazine, Acetate.

15 The title compound was prepared according to the procedure of example 4, step 2 starting from the product of step 1 above (0.62 g, 2.64 mmol), piperazine (0.86 g, 10 mmol) and K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol). Yield: 0.40 g (44%); mp 90-91 °C. MS m/z 285 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{19}N_5O$ (M)⁺ 285.1590, found 285.1598. Anal. ($C_{15}H_{19}N_5O \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

20

EXAMPLE 13

2-(2-Furylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**Step 1: *tert*-Butyl 4-(6-chloro-2-pyrazinyl)-1-piperazinecarboxylate.**

A mixture of *tert*-butyl 1-piperazinecarboxylate (5.07 g, 27.2 mmol), 2,6-
25 dichloropyrazine (3.38 g, 22.7 mmol), and K_2CO_3 (4.09 g, 30.0 mmol) in acetonitrile (20 mL) was stirred at 65 °C for 12.5 h and for a further 15 h at room temperature. Ether was added and the suspension was filtered. Concentration *in vacuo* furnished the crude product as an oil that crystallized upon standing. Purification by chromatography on silica gel using ethyl acetate/*n*-hexane (6:4) as eluent gave 6.1 g
30 (90%) of the title compound as a solid. HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{19}ClN_4O_2$ (M)⁺ 298.1197, found 298.1211. Anal. ($C_{13}H_{19}ClN_4O_2$) C, H, N.

Step 2: 6-Chloro-2-(1-piperazinyl)pyrazine.*

A solution of trifluoroacetic acid (TFA; 6 mL) in dichloromethane (24 mL) was added to a stirred solution of the product of step 1 above (5.79 g, 19.4 mmol) in dichloromethane (20 mL) at 0 °C. After 1 h and 1.5 h of stirring, additional portions (10 mL and 5 mL) of TFA were added. Crushed ice and 5 M aqueous NaOH were added and the mixture was extracted with dichloromethane (12 x 200 mL). The combined organic layers were dried (K₂CO₃), filtered and concentrated *in vacuo*. This furnished 3.48 g (90%) of the title compound as a light yellow solid.

*Previously described in a) J. Med. Chem. 1978, *21*, 536-542; b) US 4,082,844

Step 3: 2-(2-Furylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

K-*t*-BuO (1.55 g, 13.8 mmol) was added to a mixture of the product from step 2 above

(1.40 g, 7.05 mmol) and 2-furanmethanol (5.3 g, 54 mmol). After being stirred for 7.5 h at 110 °C, the mixture was applied onto a bed of silica (16 x 6 cm). Elution with CHCl₃/MeOH (95:5 followed by 90:10) furnished 1.35 g (74%) of the title compound as an oil. HRMS *m/z* calcd for C₁₃H₁₆N₄O₂ (M)⁺ 260.1273, found 260.1276. Anal. (C₁₃H₁₆N₄O₂) C, H, N.

20 EXAMPLE 14

2-(2-Phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

K-*t*-BuO (0.80 g, 7.13 mmol) was added to a mixture of the product from example 13, step 2 (0.638 g, 3.21 mmol) and 2-phenylethanol (5.62 g, 46.0 mmol). After being stirred for 5 h at 105 °C in a sealed flask, the mixture was applied onto a bed of silica (16 x 5 cm). Elution with CHCl₃/MeOH (97:3 followed by 90:10) furnished 0.68 g of a thick beige colored oil. This material was redissolved in ethyl acetate and K₂CO₃ was added. Filtration and concentration *in vacuo* furnished 0.67 g (74%) of the free base of the title compound as an oil. HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₂₀N₄O (M)⁺ 284.1637, found 284.1630. The free base was converted into its maleate salt which was recrystallized from MeOH/ether: mp 166-168 °C. Anal. (C₁₆H₂₀N₄O · C₄H₄O₄) C, H, N.

EXAMPLE 15

2-(2-Furyl)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**Step 1: 2-Chloro-6-(2-furyl)pyrazine.**

- 5 1,2-Dimethoxyethane (130 mL) was added to a mixture of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.93 g, 0.80 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (2.55 g, 17.1 mmol). After 5 min of stirring at room temperature, furan-2-boronic acid (1.91 g, 17.1 mmol) followed by aqueous Na₂CO₃ (30 mL; 2 M) were added.
- 10 The mixture was heated at reflux for 1 h [TLC monitoring by SiO₂/*n*-hexane/ethyl acetate (90:10)]. The layers were separated and the light brownish water layer was extracted with dichloromethane (2 x 200 mL). The combined organic layers were dried (K₂CO₃), filtered and concentrated *in vacuo*. The brown-yellow oil obtained was purified by silica gel chromatography (18.5 x 4 cm) eluting with *n*-hexane/ethyl
- 15 acetate (90:10). This furnished 1.47 g (48%) of the title compound as a light yellow solid. HRMS *m/z* calcd for C₈H₅ClN₂O (M)⁺ 180.0090, found 180.0092. Anal. (C₈H₅ClN₂O) C, H, N.

Step 2: 2-(2-Furyl)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

- 20 A mixture of the product from step 1 above (0.94 g, 5.2 mmol), piperazine (1.28 g, 14.9 mmol, K₂CO₃ (0.87 g, 6.3 mmol) in acetonitrile (5 mL) was heated in a sealed pyrex flask at 85 °C for 3 h. The mixture was diluted with dichloromethane, filtered, and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified by silica gel chromatography (18 x 4 cm) to furnish a yellow oil. This material was redissolved in
- 25 a small volume of CHCl₃/ether (9:1) and filtered through a short (4 cm) plug of alumina eluting with ether/MeOH (96:4). The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 0.77 g (64%) of the title compound as a light yellow solid. HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₄N₄O (M)⁺ 230.1168, found 230.1170. Anal. (C₁₂H₁₄N₄O) C, H, N.

30 EXAMPLE 16

2-(1-Piperazinyl)-6-(3-thienyl)pyrazine.**Step 1: 2-Chloro-6-(3-thienyl)pyrazine.**

WO 02/40456

-32 -

PCT/SE01/02569

1,2-Dimethoxyethane (120 mL) was added to a mixture of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.87 g, 0.75 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (2.43 g, 16.3 mmol). After 15 min of stirring at room temperature, thiophene-3-boronic acid (2.09 g, 16.3 mmol) followed by aqueous Na₂CO₃ (2 M; 25 mL) were added. The mixture was heated at reflux for 2 h [TLC monitoring by SiO₂/*n*-hexane/ethyl acetate (85:15)]. The layers were separated and the light brownish water layer was extracted with ether (2 x 100 mL). The combined organic layers were dried (K₂CO₃), filtered and concentrated *in vacuo*. The brownish oil obtained was purified by silica gel chromatography (18 x 5 cm) eluting with *n*-hexane/ethyl acetate (85:15). This furnished 1.46 g (45%) of the title compound as an off-white solid. HRMS *m/z* calcd for C₈H₅ClN₂S (M)⁺ 195.9862, found 195.9868. Anal. (C₈H₅ClN₂S) C, H, N.

15 **Step 2: 2-(1-Piperaziny)-6-(3-thienyl)pyrazine.**

A mixture of the product from step 1 above (1.04 g, 5.29 mmol), piperazine (1.32 g, 15.3 mmol), and K₂CO₃ (0.81 g, 5.82 mmol) in acetonitrile (6 mL) was heated in a sealed pyrex flask at 85 °C for 8.5 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered, and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by column chromatography on silica gel (18 x 5 cm) using CHCl₃/MeOH (9:1) as eluent to furnish an oil. This material was redissolved in ethyl acetate, filtered, and concentrated *in vacuo*. This gave 0.98 g (75%) of the title compound as a yellow sticky oil. HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₄N₄S (M)⁺ 246.0939, found 246.0943. Anal. (C₁₂H₁₄N₄S) C, H, N.

EXAMPLE 17

N-Benzyl-6-(1-piperaziny)-2-pyrazinamine.

Step 1: *N*-Benzyl-6-chloro-2-pyrazinamine.

30 A mixture of 2,6-dichloropyrazine (1.31 g, 8.8 mmol), benzylamine (1.15 g, 10.7 mmol) and K₂CO₃ (1.65 g, 11.9 mmol) in acetonitrile (6 mL) was heated at 85 °C for

WO 02/40456

-33 -

PCT/SE01/02569

13 h in a sealed pyrex flask. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The yellow solid residue was dissolved in a small volume of methanol and purified by silica gel chromatography (18 x 4 cm) using CHCl₃/MeOH (98:2) as eluent. A second purification (SiO₂; 16 x 4 cm) using CHCl₃ as eluent furnished 1.55 g (81%) of the title compound as a light yellow solid. HRMS *m/z* calcd for C₁₁H₁₀ClN₃ (M)⁺ 219.0563, found 219.0568. Anal. (C₁₁H₁₀ClN₃) C, H, N.

Step 2: N-Benzyl-6-(1-piperazinyl)-2-pyrazinamine.

10 A mixture of the product from step 1 above (1.25 g, 5.7 mmol), piperazine (1.0 g, 11.6 mmol), and K₂CO₃ (1.0 g, 7.3 mmol) in dioxane (3 mL) was heated at 160 °C for 11 h in a sealed pyrex flask. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The red-brownish residue was dissolved in a small volume of CHCl₃/MeOH (9:1) and purified by silica gel
15 chromatography (15 x 4 cm) using CHCl₃/MeOH (95:5, followed by 9:1) as eluent. The free base was obtained as a brownish solid (0.9 g, 3.33 mol) that was redissolved in methanol (10 mL). Maleic acid (0.45 g, 3.83 mmol) in methanol (5 mL) was added and the salt was precipitated out by addition of ether. The salt was recrystallized from MeOH-ether and finally converted back to the free base by alkalization (10%
20 aqueous Na₂CO₃) and extraction with ether (5 x 60 mL). The combined ether layers were dried (K₂CO₃), filtered and concentrated. This furnished 0.36 g (23%) of the title compound as a light yellow powder. HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₁₉N₅ (M)⁺ 269.1640, found 269.1641. Anal. (C₁₅H₁₉N₅) C, H, N.

25 EXAMPLE 18

1-[6-(2-Thienylmethoxy)-2-pyridinyl]piperazine.**Step 1: 2-Chloro-6-(2-thienylmethoxy)pyridine.***

K-*t*-BuO (1.70 g, 15.1 mmol) was added portionwise to a stirred mixture of 2-thiophenemethanol (2.14 g, 18.7 mmol) and 2,6-dichloropyridine (2.13 g, 14.4
30 mmol) in dioxane (3 mL) at room temperature. An exothermic reaction started and more dioxane (3 mL) was added. After 3 h of stirring at room temperature, the

reaction mixture was passed through a column of silica using *n*-hexane/ethyl acetate (85:15) as eluent. A second purification on silica (16 x 4 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (9:1) furnished 3.0 g (93%) of the title compound as a light beige oil. HRMS *m/z* calcd for C₁₀H₈CINOS (M)⁺ 225.0015, found 225.0022. Anal. (C₁₀H₈CINOS) C, H, N. *Previously described in EP 693490.

Step 2: 1-[6-(2-Thienylmethoxy)-2-pyridinyl]piperazine.

A mixture of the product from step 1 above (1.35 g, 5.98 mmol), piperazine (1.55 g, 17.9 mmol) and K₂CO₃ (0.91 g, 6.58 mmol) in acetonitrile (5 mL) was heated at 125 °C for 6.5 h in a sealed pyrex flask. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by silica gel (16 x 4 cm) chromatography using CHCl₃/MeOH (9:1) as eluent. Solvents were evaporated and the oily residue was redissolved in CHCl₃/ether (1:1). Filtration and concentration *in vacuo* furnished 0.78 g (47%) of the title compound as a beige oil.

HRMS *m/z* calcd for C₁₄H₁₇N₃OS (M)⁺ 275.1092, found 275.1101. Anal. (C₁₄H₁₇N₃OS) C, H, N.

EXAMPLE 19

2-(2-Phenoxyethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

Step 1: 2-Chloro-6-(2-phenoxyethoxy)pyrazine.

K-*t*-BuO (1.61 g, 14.3 mmol) was added portionwise to a stirred mixture of 2,6-dichloropyrazine (2.03 g, 13.6 mmol) and 2-phenoxyethanol (2.54 g, 18.4 mmol) in dioxane (8 mL) at 0 °C (ice-bath). After 5 min of stirring, the ice-bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with ether, filtered and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified by silica gel chromatography (18 x 5 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (92:8) as eluent.

This furnished 2.92 g (86%) of the title compound as a white solid. HRMS *m/z* calcd for C₁₂H₁₁ClN₂O₂ (M)⁺ 250.0509, found 250.0511. Anal. (C₁₂H₁₁ClN₂O₂) C, H, N.

Step 2: 2-(2-Phenoxyethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

A mixture of the product from step 1 above (1.29 g, 5.15 mmol), piperazine (1.30 g, 15.1 mmol) and K_2CO_3 (0.71 g, 5.14 mmol) in acetonitrile (5 mL) was heated in a sealed pyrex flask at 100 °C for 4 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered, and concentrated *in vacuo*. The light-brown semi-solid residue was purified by silica gel chromatography (15 x 4 cm) using $CHCl_3/MeOH$ (9:1) as eluent. Solvents were evaporated off and the residue was redissolved in ether/ $CHCl_3$ (1:1). Filtration and concentration *in vacuo* furnished 1.05 g (68%) of the title compound as a white solid. HRMS *m/z* calcd for $C_{16}H_{20}N_4O_2$ (M)⁺ 300.1586, found 300.1578. Anal. ($C_{16}H_{20}N_4O_2$) C, H, N.

10

EXAMPLE 20

2-(Benzyloxy)-6-(1-piperaziny)pyrazine.*

A mixture of the product from example 13, step 2 (0.73 g, 3.68 mmol), benzyl alcohol (9.4 g, 87 mmol) and *K-t*-BuO was stirred at 125 °C for 4.5 h. The reaction mixture was purified by silica gel chromatography (13 x 5 cm) using $CHCl_3/MeOH$ (7:3 followed by 9:1) as eluent. Solvents were evaporated off and the residue was redissolved in ethyl acetate. Filtration and concentration *in vacuo* furnished 0.90 g (90%) of the title compound as a beige oil. HRMS *m/z* calcd for $C_{15}H_{18}N_4O$ (M)⁺ 270.1481, found 270.1482. Anal. ($C_{15}H_{18}N_4O$) C, H, N. *This compound was also characterized as its maleate salt: mp 155-156 °C. HRMS *m/z* calcd for $C_{15}H_{18}N_4O$ (M)⁺ 270.1481, found 270.1482. Anal. ($C_{15}H_{18}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

20

EXAMPLE 21

2-Phenoxy-6-(1-piperaziny)pyrazine.

A mixture of the product obtained in example 13, step 2 (1.97 g, 9.92 mmol), phenol (2.43 g, 25.8 mmol), CuO (1.0 g, 12.6 mmol), and K_2CO_3 (1.43 g, 10.3 mmol) in dioxane (2 mL) was stirred for 4.5 h at 165 °C in a sealed pyrex tube. The reaction mixture was diluted with $CHCl_3$ and filtered through a pad of Celite. The pad was washed with several portions of $CHCl_3/MeOH$ (95:5). Solvent removal *in vacuo* furnished a dark brown oil which was purified by column chromatography on silica gel (14 x 5 cm) using $CHCl_3/MeOH$ (95:5, followed by 90:10) as eluent. The brown

30

oil (1.66 g) was subjected to repeated column chromatography, first on silica gel (18 x 4 cm) using $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) as eluent and finally on alumina (4 x 5 cm) using ether/MeOH (95:5) as eluent. This furnished 1.37 g (54%) of the title compound as a light beige oil. HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (M)⁺ 256.1324, found 256.1321.

5 Anal. ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$) C, H, N.

EXAMPLE 22

2-(1-Phenylethoxy)-6-(1-piperaziny)pyrazine.

Step 1: 2-Chloro-6-(1-phenylethoxy)pyrazine.

10 K-*t*-BuO (2.1 g, 18.7 mmol) was added to a stirred solution of 1-phenyl-1-ethanol (2.45 g, 20.1 mmol) in dioxane (30 mL) at 0 °C (ice-bath). After 10 min of stirring, 2,6-dichloropyrazine (2.49 g, 16.7 mmol) was added whereupon the reaction mixture turned orange colored. After being stirred for a further 1.5 h, ether was added and the mixture was filtered. Concentration *in vacuo* furnished an orange colored oil that

15 was purified by silica gel chromatography (15 x 5 cm) using *n*-hexane ethyl acetate (9:1) as eluent. This gave 3.29 g (84%) of the title compound as a colorless oil. HRMS m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (M)⁺ 234.0560, found 234.0551.

Step 2: 2-(1-Phenylethoxy)-6-(1-piperaziny)pyrazine.

20 A mixture of the product from step 1 above (1.53 g, 6.5 mmol), piperazine (1.62 g, 18.9 mmol) and K_2CO_3 (0.90 g, 6.5 mmol) in acetonitrile (6 mL) was heated in a sealed pyrex flask at 90 °C for 3.5 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by silica gel chromatography (13 x 4 cm) using $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) as

25 eluent. Solvents were evaporated off and the remaining oil was redissolved in CHCl_3 , filtered through a short plug of alumina and concentrated *in vacuo*. This gave 1.34 g (72%) of the title compound as an oil that solidified when refrigerated. HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (M)⁺ 284.1637, found 284.1650. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) C, H, N.

30

EXAMPLE 23

2-(2-Fluoroethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**Step 1: 2-Chloro-6-(2-fluoroethoxy)pyrazine.**

K-*t*-BuO (1.32 g, 11.8 mmol) was added portionwise to a stirred mixture of 2-fluoroethanol (2.16 g, 33.7 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (1.61 g, 10.8 mmol) in dioxane (2 mL) at 0 °C (ice-bath). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 1 hour, diluted with dichloromethane, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (19 x 4 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (85:15) as eluent. This furnished 1.49 g (78%) of the title compound as a beige liquid. Anal. (C₆H₆FCIN₂O) C, H, N.

Step 2: 2-(2-Fluoroethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

A mixture of the product from step 1 above (0.94 g, 5.31 mmol), piperazine (1.40 g, 16.3 mmol) and K₂CO₃ (0.81 g, 5.9 mmol) in acetonitrile (5 mL) was stirred at room temperature for 8.5 h and at 65 °C for 4 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by silica gel chromatography (17 x 4 cm) using CHCl₃/MeOH (9:1) as eluent. Solvents were evaporated off and the remaining oil (0.73 g) was redissolved in ether/CHCl₃ (1:1) and filtered through a short (4 cm) plug of alumina using ether/MeOH (96:4) as eluent. Solvents were evaporated off and the residue was redissolved in ether and K₂CO₃ was added. Filtration and concentration *in vacuo* furnished 0.57 g (47%) of the free base of the title compound as an oil which was converted into its maleate salt. Recrystallization from MeOH/ether furnished 0.58 g of the title compound as a white powder. Anal. (C₁₀H₁₅FN₄O · C₄H₄O₄) C, H, N.

EXAMPLE 24

2-(Cyclopentylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**Step 1: 2-Chloro-6-(cyclopentylmethoxy)pyrazine.**

K-*t*-BuO (1.65 g, 14.7 mmol) was added portionwise to a stirred mixture of cyclopentanemethanol (2.99 g, 29.9 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (1.90 g, 12.8 mmol) in dioxane (6 mL) at 0 °C (ice-bath). The reaction mixture was then stirred for 2.5 h, while the temperature was allowed to reach room temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane/ether (1:1), filtered, and concentrated *in*

vacuo. The beige liquid was purified by column chromatography on silica gel (18 x 4 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (94:6) as eluent. Two chromatographic runs afforded 1.66 g (61%) of the title compound as a colorless oil. HRMS *m/z* calcd for $C_{10}H_{13}ClN_2O$ (M)⁺ 212.0716, found 212.0723. Anal. ($C_{10}H_{13}ClN_2O$) C, H, N.

5

Step 2: 2-(Cyclopentylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

A mixture of the product from step 1 above (1.12 g, 5.27 mmol), piperazine (1.36 g, 15.8 mmol) and K_2CO_3 (0.77 g, 5.6 mmol) in acetonitrile (5 mL) was stirred at 100 °C for 4.5 h in a sealed pyrex flask. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by silica gel chromatography (15 x 4 cm) using $CHCl_3/MeOH$ (9:1) as eluent. Solvents were evaporated off and the remaining thick oil was redissolved in ether. Filtration and concentration *in vacuo* furnished 1.02 g (74%) of the title compound as a beige oil. HRMS *m/z* calcd for $C_{14}H_{22}N_4O$ (M)⁺ 262.1794, found 262.1800. Anal. ($C_{14}H_{22}N_4O$) C, H, N.

10
15

EXAMPLE 25

2-Benzyl-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**Step 1: 2-Chloro-6-benzylpyrazine**

The title compound was prepared in a 20 mmol-scale according to the procedure described in WO 94/26715 with a slight modification. The reaction was carried out at 50 °C for 8 h followed by 10 h at room temperature. Yield: 0.75 g (18%). HRMS *m/z* calcd for $C_{11}H_9ClN_2$ (M)⁺ 204.0454, found 204.0450.

20

Step 2: 2-Benzyl-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

A mixture of the product from step 1 above (0.83 g, 4.0 mmol), piperazine (1.1 g, 12.8 mmol) and K_2CO_3 (0.62 g, 4.49 mmol) in acetonitrile (7 mL) was stirred at 85 °C for 8.5 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by silica gel chromatography (20 x 4 cm) using $CHCl_3/MeOH$ (9:1) as eluent. The resulting oil was redissolved in $CHCl_3$ and filtered through a short (4 cm) plug of alumina using

25
30

WO 02/40456

-39-

PCT/SE01/02569

ether/MeOH (96:4) as eluent. Solvent removal *in vacuo* furnished 0.59 g (57%) of the title compound as an oil which became semi-solid upon refrigeration. HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₁₈N₄ (M)⁺ 254.1531, found 254.1527. Anal. (C₁₅H₁₈N₄) C, H, N.

5 EXAMPLE 26

2-(3,4-Dihydro-2H-chromen-4-yloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**Step 1: 2-Chloro-6-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yloxy)pyrazine.**

K-*t*-BuO (1.28 g, 11.42 mmol) was added to a stirred solution of 4-chromanol (1.81 g, 12.0 mmol) in dioxane (30 mL) at 0 °C (ice-bath). After being stirred for 5 min at
10 room temperature, the mixture was chilled to 0 °C (ice-bath) and 2,6-dichloropyrazine (1.49 g, 10.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and diluted with dichloromethane. Filtration and concentration *in vacuo* furnished
an orange thick oil which was purified by chromatography on silica gel (15 x 4 cm)
15 using *n*-hexane/ethyl acetate (8:2) as eluent. This furnished 1.87 g (71%) of the title compound as a colorless oil. HRMS *m/z* calcd for C₁₃H₁₁ClN₂O₂ (M)⁺ 262.0509, found 262.0520. Anal. (C₁₃H₁₁ClN₂O₂) C, H, N.

Step 2: 2-(3,4-Dihydro-2H-chromen-4-yloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,**Maleate.**

A mixture of the product from step 1 above (1.53 g, 5.81 mmol), piperazine (1.45 g, 16.9 mmol) and K₂CO₃ (0.80 g, 5.81 mmol) in acetonitrile (10 mL) was heated in a sealed pyrex flask at 110 °C for 6.5 h. The reaction mixture was diluted with CHCl₃,
25 filtered and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by column chromatography on silica (13 x 4 cm) using CHCl₃/MeOH (9:1) as eluent. The free base of the title compound was obtained as a viscous oil (1.76 g, 97%) which was converted to its maleate salt. Recrystallization from MeOH/ether furnished 1.78 g (74%) of the title compound as a light yellow powder: mp 179.5-182 °C. HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₂₀N₄O₂ (M)⁺ 312.1586, found 312.1581. Anal. (C₁₇H₂₀N₄O₂ · C₄H₄O₄) C, H, N.
30

EXAMPLE 27

2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**Step 1: 2-Chloro-6-[2-(4-dimethylaminophenyl)ethoxy]pyrazine.**

K-*t*-BuO (2.27 g, 20.3 mmol) was added to a stirred solution of 4-(dimethylamino)phenethyl alcohol (3.55 g, 21.5 mmol) in dioxane (35 mL) at 0 °C (ice-bath). After being stirred for 5 min at 0 °C and 12 min at room temperature, the mixture was chilled to 0 °C (ice-bath) and 2,6-dichloropyrazine (2.62 g, 17.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 5 min and at room temperature for 20 min and diluted with dichloromethane/ether (1:1). Filtration through a pad of Celite, covered with K₂CO₃, and concentration *in vacuo* furnished a yellow oil. This material was purified by chromatography on silica gel (15 x 5 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (85:15). A second chromatographic run on silica gel (14 x 5 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (88:12) furnished 3.91 g (80%) of the title compound as a colorless oil. Anal. (C₁₄H₁₆ClN₃O) C, H, N.

Step 2: 2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

A mixture of the product from step 1 above (1.83 g, 6.59 mmol), piperazine (1.69 g, 19.6 mmol) and K₂CO₃ (0.92 g, 6.7 mmol) in acetonitrile (25 mL) was heated under reflux for 8.5 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered through a pad of Celite, and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by column chromatography on silica (13 x 4 cm) using CHCl₃/MeOH (92:8) as eluent. The free base of the title compound was obtained as a beige viscous oil (1.17 g, 54%) which was converted into its maleate salt. Recrystallization from MeOH/ether furnished 1.33 g of the title compound as a light yellow powder. HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₅N₅O (M)⁺ 327.2059, found 327.2066. Anal. (C₁₈H₂₅N₅O · C₄H₄O₄) C, H, N.

EXAMPLE 28

2-[2-(1*H*-Indol-1-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**Step 1: 2-(1*H*-Indol-1-yl)ethanol.***

A mixture of indole (5.71 g, 48.7 mmol), ethylene carbonate (4.72 g, 53.6 mmol) and K_2CO_3 (6.73 g, 48.7 mmol) in DMF (20 mL) was heated under reflux for 2 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered, and concentrated *in vacuo*.

- 5 The light brown oily residue was purified by chromatography on silica gel (13 x 6 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (1:1) as eluent. This gave 1.78 g (23%) of the title compound as a beige oil. HRMS *m/z* calcd for $C_{10}H_{11}NO$ (M)⁺ 161.0841, found 161.0849. Anal. ($C_{10}H_{11}NO \cdot 0.1H_2O$) C, H, N. *Previously described in a) J. Med. Chem. 1992, 35, 994-1001; b) *ibid.* 1998, 41, 1619-1630.
- 10

Step 2: 2-Chloro-6-[2-(1*H*-indol-1-yl)ethoxy]pyrazine.

K-*t*-BuO (0.67 g, 5.93 mmol) was added to a stirred solution of the product obtained in step 1 above (0.67 g, 5.93 mmol) in dioxane (20 mL) at 0 °C (ice-bath). After
15 being stirred for 7 min at 0 °C and 5 min at room temperature, the mixture was chilled to 0 °C (ice-bath) and 2,6-dichloropyrazine (2.62 g, 17.6 mmol) was added. The yellowish reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 min and at room temperature for 10 min and then diluted with dichloromethane. Drying (K_2CO_3),
20 filtration, and concentration *in vacuo* furnished a beige oil. This material was purified by chromatography on silica gel (13 x 4 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (80:20). This furnished 1.39 g (94%) of the title compound as an oil that solidified upon standing. HRMS *m/z* calcd for $C_{14}H_{12}ClN_3O$ (M)⁺ 273.0669, found 273.0671. Anal. ($C_{14}H_{12}ClN_3O$) C, H, N.

25 **Step 3: 2-[2-(1*H*-Indol-1-yl)ethoxy]-6-(1-piperaziny)pyrazine, Maleate.**

- A mixture of the product from step 1 above (1.05 g, 3.84 mmol), piperazine (0.96 g, 11.1 mmol) and K_2CO_3 (0.53 g, 3.84 mmol) was heated at 85 °C for 7 h. The reaction mixture was diluted with $CHCl_3$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by chromatography on silica gel (11 x 4 cm) using
30 $CHCl_3/MeOH$ (9:1) as eluent. The resulting oil was redissolved in $CHCl_3$ and filtered through a short (4 cm) plug of alumina covered by K_2CO_3 using $CHCl_3$ as

eluent. Solvent removal *in vacuo* furnished 1.02 g (82%) of the free base of the title compound as a beige oil which was converted into its maleate. Recrystallization from MeOH/ether furnished 1.00 g (75%) of the title compound as a light yellow powder: mp 160.5-163 °C. HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₁N₅O (M)⁺ 323.1746, found 323.1757.

5 Anal. (C₁₈H₂₁N₅O · C₄H₄O₄) C, H, N.

EXAMPLE 29

2-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

Step 1: 2-Chloro-6-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethoxy]pyrazine.

10 K-*t*-BuO (2.32 g, 20.6 mmol) was added to a stirred solution of tryptophol (1.7 g, 10.6 mmol) in dioxane (30 mL) at 0 °C (ice-bath). After being stirred for 10 min at 0 °C and 10 min at room temperature, the mixture was chilled to 0 °C (ice-bath) and 2,6-dichloropyrazine (1.37 g, 9.17 mmol) was added. The yellowish reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and for a further 20 min at room temperature. The
15 mixture was diluted with dichloromethane, filtered, and concentrated *in vacuo* to furnish a brownish oil. This material was purified by chromatography on silica gel (14 x 5 cm) using *n*-hexane/ethyl acetate (75:25). This furnished 1.38 g (55%) of the title compound as a beige solid. Purity >90% by ¹H NMR in CDCl₃.

20 Step 2: 2-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

A mixture of the product from Step 1 above (1.07 g, 3.90 mmol), piperazine (0.98 g, 11.3 mmol) and K₂CO₃ (0.54 g, 3.9 mmol) in acetonitrile (11 mL) was heated at 85 °C for 5 h and at 110 °C for 8 h in a sealed pyrex flask. The reaction mixture was diluted with CHCl₃, filtered, and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was
25 purified by chromatography on silica gel (11 x 4 cm) using CHCl₃/MeOH (9:1) as eluent. The resulting oil was redissolved in CHCl₃ and filtered through a short plug of alumina, covered by K₂CO₃, using CHCl₃ as eluent. Solvent removal *in vacuo* furnished 0.50 g (23%) of the title compound as an oil that solidified upon standing: mp 133-135 °C. HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₁N₅O (M)⁺ 323.1746, found 323.1763.

30 Anal. (C₁₈H₂₁N₅O)
C, H, N.

EXAMPLE 30

4-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-2-(1-piperazinyl)pyrimidine, Dihydrochloride.

K-*t*-BuO (0.224 g, 2.00 mmol) was added to a solution of 4-fluorobenzyl alcohol
5 (0.252 g, 2.00 mmol) in *tert*-butanol (5.4 mL). After being stirred for 30 min at room temperature, 2,4-dichloroimidine (0.298 g, 2.00 mmol) in *tert*-butanol (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred over night, poured into 5% aqueous NaOH and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. A solution of piperazine (0.516 g, 6.00 mmol) in THF (5 mL)
10 was added and the resulting mixture was stirred over night. The reaction mixture was concentrated and purified by chromatography on silica using dichloromethane/MeOH (1% HCl) (using gradient 99:1 to 9:1) to give 0.24 g (33%) of the title compound. MS *m/z* 288 (M)⁺ and 5 fragments supporting the stated structure. HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₁₇FN₄O (M)⁺ 288.1386, found 288.1378.

15

EXAMPLE 31

4-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-2-(1-piperazinyl)pyrimidine, Dihydrochloride.

The title compound was prepared according to the procedure of example 30 starting
from 2-methoxybenzyl alcohol (0.28 g, 2.0 mmol) to give 0.30 g (40%) of the title
20 compound. MS *m/z* 300 (M)⁺ and 3 fragments supporting the stated structure. HRMS
m/z calcd for C₁₆H₂₀N₄O₂ (M)⁺ 300.1586, found 300.1586.

EXAMPLE 32

4-(Benzyl)oxy]-2-(1-piperazinyl)pyrimidine, Dihydrochloride.

25 The title compound was prepared according to the procedure of example 30 starting from benzyl alcohol (0.22 g, 2.0 mmol) to give 0.23 g (31%) of the title compound. MS *m/z* 270 (M)⁺ and 6 fragments supporting the stated structure. HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₁₈N₄O (M)⁺ 270.1481, found 270.1488.

30

EXAMPLE 33

4-(1-Piperazinyl)-2-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy]pyrimidine, Trifluoroacetate.

Step 1: 2-Chloro-4-[1-(4-*tert*-butoxycarbonyl)piperazinyl]pyrimidine.*

1-*tert*-Butoxycarbonylpiperazine (3.72 g, 0.02 mol) was added to a stirred solution of 2,4-dichloropyrimidine (2.98 g, 0.02 mol) and diisopropylethylamine (2.58 g, 0.02 mol) in dichloromethane (200 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 48 h and then concentrated under reduced pressure. The residue obtained was flash-chromatographed over silica using dichloromethane/ether (4:1) as eluent to afford 3.44 g (58%) of the title compound as a colourless solid whose NMR and MS spectra were in agreement with the expected structure. MS (*ES*⁺) *m/z* 299 and 301 (M+H)⁺. *Previously described in WO 9911657.

10

Step 2: 2-Chloro-4-(1-piperazinyl)pyrimidine.*

2-Chloro-4-[1-(4-*tert*-butoxycarbonyl)piperazinyl]pyrimidine (2.00 g, 6.7 mmol; obtained in step 1 above) was dissolved in a 25% v/v solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane (25 mL). The solution was stirred at room temperature for 40 min then the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The oily residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic extract was dried and evaporated under reduced pressure to afford 1.04 g (79%) of the title compound as a colourless solid whose NMR and MS spectra were in agreement with the expected structure. MS (*ES*⁺) *m/z* 199 and 301 (M+H)⁺. *Previously described in WO 9535293.

15
20**Step 3: 4-(1-Piperazinyl)-2-[[3-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy]pyrimidine, Trifluoroacetate.**

A solution of 2-chloro-4-(1-piperazinyl)pyrimidine (0.04 g, 0.2 mmol; obtained in Step 2 above) and 3-trifluoromethoxybenzyl alcohol (0.077 g, 0.4 mmol) in tetrahydrofuran (4.0 mL) was treated with a solution of K-*t*-BuO in *tert*-butanol (1M; 0.4 mL, 0.4 mmol). The resulting mixture was heated at 70 °C overnight then allowed to cool. The solvent was evaporated under reduced pressure then the crude reaction mixture partitioned between ethyl acetate (4.0 mL) and water (2.0 mL). The organic phase was evaporated then purified by preparative C-18 HPLC using CH₃CN/H₂O/TFA (gradient: CH₃CN 20% to 97%, TFA 0.1%) to afford 11 mg (12%) of the title compound. Purity 85% (HPLC). MS (*ES*⁺) *m/z* 355 (M+H)⁺.

25
30

EXAMPLE 34

2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]-4-(1-piperazinyl)pyrimidine, Trifluoroacetate.

5 The title compound was prepared according to the procedure of example 33, step 3 starting from 3-methoxybenzyl alcohol (0.055 g, 0.40 mmol) to give 5 mg (6%) of the expected product. Purity >90% (HPLC). MS (*ES*⁺) *m/z* 301 (*M*+H)⁺.

EXAMPLE 35

2-[(3-Benzyloxybenzyl)oxy]-4-(1-piperazinyl)pyrimidine, Trifluoroacetate.

10 The title compound was prepared according to the procedure of example 33, step 3 starting from 3-benzyloxybenzyl alcohol (0.086 g, 0.40 mmol) to give 10 mg (10%) of the expected product. Purity >90% (HPLC). MS (*ES*⁺) *m/z* 377 (*M*+H)⁺.

EXAMPLE 36

15 2-[(3-Phenoxybenzyl)oxy]-4-(1-piperazinyl)pyrimidine, Trifluoroacetate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 33, step 3 starting from 3-phenoxybenzyl alcohol (0.08 g, 0.4 mmol) to give 8 mg (8%) of the expected product. Purity > 90% (HPLC). MS (*ES*⁺) *m/z* 363 (*M*+H)⁺.

20 EXAMPLE 37

2-(2-Naphthylmethoxy)-4-(1-piperazinyl)pyrimidine, Trifluoroacetate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 33, step 3 starting from 2-naphthylmethyl alcohol (0.063 g, 0.4 mmol) to give 10 mg (12%) of the expected product. Purity >90% (HPLC). MS (*ES*⁺) *m/z* 321 (*M*+H)⁺.

25

EXAMPLE 38

4-(1-Piperazinyl)-2-[[3-(2-Trifluoromethyl)benzyl]oxy]pyrimidine, Trifluoroacetate.

30 A solution of 2-chloro-4-[1-(4-*tert*-butoxycarbonyl)piperazinyl]pyrimidine (obtained in example 33, step 1; 0.04 g, 0.2 mmol) and 2-trifluoromethylbenzyl alcohol (0.035 g, 0.20 mmol) in tetrahydrofuran (2.0 mL) was treated with *K-t*-BuO in *tert*-butanol (1M; 0.2 mL, 0.2 mmol). The resulting mixture was heated at 65 °C overnight then

allowed to cool. The solvent was evaporated under reduced pressure then the crude reaction mixtures partitioned between ethyl acetate (4.0 mL) and water (2.0 mL). The organic phase was evaporated then purified by preparative C-18 HPLC using CH₃CN/H₂O/TFA (gradient: CH₃CN 20% to 97%, TFA 0.1%) to afford the BOC protected product. This material was then dissolved in a 25% (v/v) solution of trifluoroacetic acid in dichloromethane (5.0 mL) and allowed to stand at room temperature for 30 min. Removal of the solvent under reduced pressure gave 40 mg (44 %) of the title compound. Purity >90% (HPLC). MS (ES+) *m/z* 339 (M+H)⁺.

10 EXAMPLE 39

(2S)-1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine.**Step 1: (3S)-3-Methyl-1-tritylpiperazine.**

To a solution of 2-(S)-methylpiperazine (2.62 g, 26.2 mmol) in dichloromethane (100 mL) was trityl chloride (7.30 g, 26.2 mmol) added and the mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h. The organic phase was washed (x 1) with 1 M aqueous K₂CO₃, water, and brine. Drying (MgSO₄) and solvent removal *in vacuo* furnished a quantitative yield of the title compound as a glassy oil which solidified upon standing. This material was used directly in the next step.

20 **Step 2: (2S)-1-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-2-methylpiperazine.**

A mixture of 2-6-dichloropyrazine (1.10 g, 7.39 mmol), and the product from step 1 above (2.30 g, 6.72 mmol) and K₂CO₃ (1.0 g, 7.39 mmol) in dry DMF (40 mL) was stirred at 110 °C over night. The dark reaction mixture was filtered through a plug of silica and the solvent was removed under reduced pressure. The remaining oil was dissolved in CHCl₃/*n*-heptane (1:1) and filtered through a second plug of silica. The solvent was evaporated and the remaining yellow oil was suspended in EtOH (80 mL).

4 M aqueous HCl (2 mL) was added and the mixture was ultrasonicated for 20 min. The solvent was evaporated and the remaining oil was taken up between water/CHCl₃. The organic phase was made alkaline (11 M aqueous NaOH) and extracted twice with CHCl₃. The combined dried (MgSO₄) organic layers were concentrated *in vacuo* to afford 0.75 g (54%) of the title compound as a yellow oil.

MS m/z 212/214 (M)⁺ (³⁵Cl/³⁷Cl-isotope pattern). HRMS m/z calcd for C₉H₁₃ClN₄ (M)⁺ 212.0829, found 212.0827.

Step 3: (2S)-1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine, Acetate.

- 5 To a solution of (2S)-1-(6-chloro-2-pyrazinyl)-2-methylpiperazine (prepared in step 2 above; 0.16 g, 0.72 mmol) and benzyl alcohol (0.12 g, 1.1 mmol) in DMF (4 mL) was Na-*t*-BuO (0.14 g, 1.4 mmol) added and the mixture was stirred at 150 °C overnight. The solvent was evaporated off under reduced pressure and the residue taken up between CHCl₃/H₂O. The organic phase was concentrated and the crude
- 10 product was purified by preparative C18-HPLC using acetonitrile/H₂O/HOAc with UV detection at 254 nm. Yield: 1 mg (0.4%). MS m/z 284 (M)⁺. HRMS m/z calcd for C₁₆H₂₀N₄O (M)⁺ 284.1637, found 284.1640.

EXAMPLE 40

- 15 **(2S)-1-[6-(Benzyloxy)-4-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-2-methylpiperazine, Acetate.**

Step 1: (2S)-1-[6-Chloro-4-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-2-methylpiperazine.

- The title compound, obtained as an oil, was prepared from the product of example 39, step 1 (2.62 g, 7.62 mmol) and 2,6-dichloro-4-trifluoromethylpyridine (1.81 g, 8.38 mmol) according to the procedure of example 39, step 2. Yield: 0.24 g (11%).
- 20 MS m/z 279/281 (M)⁺ (³⁵Cl/³⁷Cl-isotope pattern). HRMS m/z calcd for C₁₁H₁₃ClF₃N₃ (M)⁺ 279.0750, found 279.0751.

Step 2: (2S)-1-[6-(Benzyloxy)-4-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-2-

- 25 **methylpiperazine, Acetate.**

The title compound was prepared from the product of step 1 above (0.24 g, 0.86 mmol), benzyl alcohol (0.14 g, 1.29 mmol) and Na-*t*-BuO (0.165 g, 1.72 mmol) according to the procedure of example 39, step 3. MS m/z 351 (M)⁺. HRMS m/z calcd for C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 351.1558, found 351.1555.

30

EXAMPLE 41

1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-ethylpiperazine, Acetate.

Step 1: 1-Benzyl-3-ethylpiperazine.*

Benzyl bromide (38.7 g, 0.22 mol) was added in portions to a chilled (-0°C) solution of 2-ethylpiperazine (25 g, 0.22 mol) in DMF (150 mL) with such a rate that the temperature did not exceed 20°C . The mixture was stirred for 1 h, the solvent
5 was evaporated and the residue was partitioned between $\text{CHCl}_3/0.5\text{ M}$ aqueous HCl. The aqueous phase was made alkaline (11 M NaOH) and extracted three times with CHCl_3 . The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. The resulting oil was purified by column chromatography on silica using CHCl_3 , followed by $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (95:5:0.3) as eluents to give 31.6 g (70%) of the
10 title compound as a yellowish oil. Anal. ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$) H, N; C: calcd, 76.42; found, 75.85. *Described in WO 00/76984.

Step 2: 4-Benzyl-1-(6-chloro-2-pyrazinyl)-2-ethylpiperazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 39, step 2,
15 starting from the product obtained in step 1 above (4.60 g, 22.5 mmol), 2,6-dichloropyrazine (3.90 g, 26.2 mmol) and K_2CO_3 (6.22 g, 45.0 mmol). Yield: 6.15 g (86%). MS m/z 316/318 (M^+) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -isotope pattern). HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$ (M^+) 316.1455, found 316.1455.

Step 3: 1-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-2-ethylpiperazine.

1-Chloroethyl chloroformate (4.16 g, 29.1 mmol) was added dropwise under 2 h to a stirred solution of the product obtained in step 2 above (6.15 g, 19.4 mmol) in dry dichloromethane (75 mL) at 0°C . After being stirred at room temperature for 15 h,
25 the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and methanol was added. The mixture was heated at reflux for 2 h and concentrated. The residue was dissolved in CHCl_3 and passed through a short (4 cm) plug of silica gel using $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (8:2) as eluent. Solvents were evaporated off and the residue was purified by chromatography on silica gel (12 x 5 cm) using $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ (95:5:0.2) as eluent. This provided 1.9 g (43%) of the title compound as an oil. MS m/z 226/228
30 (M^+) ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -isotope pattern). HRMS m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ (M^+) 226.0985, found 226.0986.

Step 4: 1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-ethylpiperazine, Acetate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 39, step 3, starting from the product of step 3 above (0.163 g, 0.72 mmol), benzyl alcohol (0.12 g, 1.08 mmol) and Na-*t*-BuO (0.14 g, 1.4 mmol). Purity 90% (HPLC). MS m/z 298 (M)⁺. HRMS m/z calcd for C₁₇H₂₂N₄O (M)⁺ 298.1794, found 298.1802.

EXAMPLE 42**2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**

4-Fluorobenzyl alcohol (0.189 g, 1.50 mmol) was dissolved in THF (1 mL) and treated with NaH (0.065 g, 55% dispersion in mineral oil, 1.5 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. A solution of 2,6-dichloropyrazine (1.57 g, 10.5 mmol) in THF (7 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 4 h at room temperature. Piperazine (0.580 g, 6.75 mmol) and K₂CO₃ (0.43 g, 4.5 mmol) were added and the mixture was stirred at 60 °C over night. Filtration, concentration, and purification by chromatography on silica gel using ethyl acetate/acetic acid/methanol/water (24:3:3:2) as eluent furnished 0.20 g (46%) of the title compound as a white solid: mp 183 °C. HRMS m/z calcd for C₁₃H₁₇FN₄O (M)⁺ 288.1386, found 288.1380. Anal. (C₁₃H₁₇FN₄O · 2.6H₂O) C, H, N.

20

EXAMPLE 43**2-[(4-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 42 starting from 4-methoxybenzyl alcohol (0.207 g, 1.50 mmol) and was isolated as a yellow solid. Yield: 0.79 g (67%). HRMS m/z calcd for C₁₆H₂₀N₄O₂ (M)⁺ 300.1586, found 300.1584.

25

EXAMPLE 44**2-[2-(4-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, 0.5 Acetate.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 42 starting from 2-(4-fluorophenyl)ethanol (0.210 g, 1.50 mmol) and was isolated as a yellow

30

solid. Yield: 0.145 g (27%). HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{19}FN_4O$ (M)⁺ 302.1543, found 302.1554. Anal. ($C_{16}H_{19}FN_4O \cdot 0.5CH_3COOH \cdot H_2O$) C, H, N.

EXAMPLE 45

5 **2-[2-(3-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(4-piperidinyloxy)pyrazine.****Step 1: *tert*-Butyl 4-[(6-chloro-2-pyrazinyl)oxy]-1-piperidinecarboxylate.**

A mixture of 2,6-dichloropyrazine (5.00 g, 33.6 mmol), *tert*-butyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate (6.76 g, 33.6 mmol) and *K-t*-BuO (1 M in *tert*-butanol; 35 mL, 35 mmol) in Et_3N (200 mL) was stirred at room temperature for 12 h. The reaction
10 was quenched with water (50 mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with saturated aqueous KH_2PO_4 , dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. The residue was recrystallized from ethanol/water to give 9.50 g (90 %) of the title compound as a white solid: mp 86-87 °C; MS m/z 313 (M)⁺. Anal. ($C_{14}H_{20}ClN_3O_3$) C, H, N.

15

Step 2: 2-Chloro-6-(4-piperidinyloxy)pyrazine.

Aqueous 3.0 M HCl (12 mL) was added to a solution of the product obtained in Step 1 above (5.00 g, 15.9 mmol) in methanol (200 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 5 h and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in water (50
20 mL) and basified with K_3PO_4 . The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (5 x 40 mL), dried ($MgSO_4$), and concentrated *in vacuo*. This gave 3.08 g (91%) of the title compound as a colorless oil which slowly decomposed upon standing. HRMS m/z calcd for $C_9H_{12}ClN_3O$ (M)⁺ 213.0669, found 213.0663.

25 **Step 3: 2-[2-(3-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(4-piperidinyloxy)pyrazine.**

A solution of the product obtained in Step 2 above (0.043 g, 0.20 mmol) in DMF (1.1 mL) was added to a mixture of 3-methoxyphenethyl alcohol (0.061 g, 0.40 mmol) and *K-t*-BuO (1.0 M in *tert*-butanol; 0.4 mL, 0.40 mmol) in DMF (0.8 mL). The reaction mixture was vortexed for 16 h at 50 °C under nitrogen, quenched with water
30 (0.1 mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between water (2 mL) and 4 ethyl acetate (4 mL) and poured through a hydromatrix column, which was eluted with ethyl acetate/ Et_3N (95:5). Solvents were evaporated off and the

residue was dissolved in methanol/water (50 mL) and loaded onto a conditioned weak cation exchange SPE column (1 g, Amberlyst CG-50 I). The column was washed with water (10 mL) and methanol (10 mL). The compound was eluted with aqueous 2.0 M NH₃ in methanol (20 mL) and concentrated *in vacuo*. The residue was analysed for identity and purity by LC-UV/MS. Yield: 8 mg (12%). HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₃N₃O₃ (M)⁺ 329.1739, found 329.1743.

EXAMPLE 46

2-(2-Phenylethoxy)-6-(4-piperidinyloxy)pyrazine.

10 The title compound was prepared according to the procedure of example 45, step 3, starting from 2-phenylethanol (49 mg, 0.40 mmol). The product was analysed for identity and purity by LC-UV/MS. Yield: 7 mg (12%). HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₂₁N₃O₂ (M)⁺ 299.1634, found 299.1630.

15 EXAMPLE 47

2-(3-Phenoxypropoxy)-6-(4-piperidinyloxy)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 45, step 3, starting from 3-phenoxy-1-propanol (61 mg, 0.40 mmol). The product was analysed for identity and purity by LC-UV/MS. Yield: 28 mg (43%). HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₃N₃O₃ (M)⁺ 329.1739, found 329.1743.

EXAMPLE 48

2-[(5-Phenylpentyl)oxy]-6-(4-piperidinyloxy)pyrazine.

25 The title compound was prepared according to the procedure of example 45, step 3, starting from 5-phenyl-1-pentanol (66 mg, 0.40 mmol). The product was analysed for identity and purity by LC-UV/MS. Yield: 17 mg (25%).

EXAMPLE 49

2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-6-(4-piperidinyloxy)pyrazine.

30 The title compound was prepared according to the procedure of example 45, step 3,

starting from 3-benzyloxybenzyl alcohol (86 mg, 0.40 mmol). The product was analysed for identity and purity by LC-UV/MS. Yield: 43 mg (55%). HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{25}N_3O_3$ (M)⁺ 391.1896, found 391.1905.

5 EXAMPLE 50

2-[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**Step 1: 2-Chloro-6-[1-(2-methoxyphenyl)ethoxy]pyrazine.**

K-t-BuO (0.67 g, 5.97 mmol) was added to a stirred solution of 1-(2-methoxyphenyl)ethanol (0.96 g, 6.28 mmol) in dioxane (15 mL) at 0 °C (ice-bath).

- 10 After 5 min of stirring at room temperature, the reaction mixture was chilled to 0 °C (ice-bath) and 2,6-dichloropyrazine (0.78 g, 5.23 mmol) was added whereupon the reaction mixture turned yellow. After being stirred for 35 min, dichloromethane and K_2CO_3 were added and the mixture was filtered. Concentration *in vacuo* furnished a yellow oil that was purified by silica gel chromatography (15 x 4 cm) using *n*-hexane ethyl acetate (8:2) as eluent. This gave 1.21 g (92%) of the title compound as a
- 15 colorless oil. HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{13}ClN_2O_2$ (M)⁺ 264.0666, found 264.0677. Anal. ($C_{13}H_{13}ClN_2O_2$) C, H, N.

Step 2: 2-[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

- 20 A mixture of the product from step 1 above (0.93 g, 3.53 mmol) piperazine (0.88 g, 10.2 mmol) and K_2CO_3 (0.49 g, 3.53 mmol) in acetonitrile (7 mL) was heated in a sealed pyrex flask at 90 °C for 6.5 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered and concentrated *in vacuo*. The semi-solid residue was purified by silica gel chromatography (13 x 4 cm) using $CHCl_3/MeOH$ (9:1) as
- 25 eluent. Solvents were evaporated off and the remaining oil was redissolved in $CHCl_3$, filtered through a short plug of alumina, covered with K_2CO_3 , using $CHCl_3$ as eluent. Solvent removal *in vacuo* gave 0.74 g (67%) of the title compound as a beige oil. HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 314.1743, found 314.1733. Anal. ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$) C, H, N.

30

EXAMPLE 51

1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-trans-2,5-dimethylpiperazine.**Step 1: 1-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-trans-2,5-dimethylpiperazine.**

A mixture of 2,6-dichloropyrazine (0.40 g, 2.68 mmol), *trans*-2,5-dimethylpiperazine (0.62 g, 5.43 mmol), K₂CO₃ (0.41 g, 3.0 mmol) in acetonitrile (5 mL) was stirred at 90 °C for 6 h in a sealed pyrex tube. After cooling, the reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The oily residue was purified by column chromatography on silica gel using CHCl₃/MeOH (9:1) as eluent. This furnished 0.15 g (25%) of the title compound as an oil. HRMS *m/z* calcd for C₁₀H₁₅ClN₄ (M)⁺ 226.0985, found 226.0983.

10

Step 2: 1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-trans-2,5-dimethylpiperazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 20, starting from 1-(6-chloro-2-pyrazinyl)-*trans*-2,5-dimethylpiperazine (1.23 g, 5.40 mmol; obtained in step 1 above), benzyl alcohol (8.36 g, 77.3 mmol), and K-*t*-BuO (1.99 g, 17.7 mmol). The reaction mixture was heated at 95 °C for 5.5 h. The yield of the title compound was 0.47 g (29%) which was obtained as an oil. Purity 99% (HPLC). MS *m/z* 298 (M)⁺. HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₂₂N₄O (M)⁺ 298.1794, found 298.1798.

EXAMPLE 52

20 2-[2-(2,3-Dimethoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethoxy]pyrazine [0.65 g, 2.2 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethan-1-ol], piperazine (0.57 g, 6.7 mmol) and K₂CO₃ (0.31 g, 2.22 mmol). The free base of the title compound was converted into its maleate salt. Recrystallization from MeOH-ether furnished 0.45 g (44%) of the title compound. Purity 98% (HPLC). MS *m/z* 345 (M + H)⁺. HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₄N₄O₃ (M)⁺ 344.1848, found 344.1861.

30 EXAMPLE 53

2-[2-(2-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

WO 02/40456

-54-

PCT/SE01/02569

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(2-fluorophenyl)ethoxy]pyrazine (2.76 g, 10.9 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-fluorophenethyl alcohol), piperazine (2.91 g, 33.8 mmol) and K_2CO_3 (1.51 g, 10.9 mmol). The yield of the free base of the title compound was 1.88 g (57%) which was converted into its maleate salt. Recrystallization from MeOH-ether furnished 2.11 g of the title compound. Purity 100% (HPLC). MS m/z 303 (M + H)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{19}FN_4O$ (M)⁺ 302.1543, found 302.1550.

10 EXAMPLE 54

2-[(2,3-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(2,3-dimethoxybenzyl)oxy]pyrazine (2.51 g, 8.93 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2,3-dimethoxybenzyl alcohol), piperazine (2.38 g, 27.7 mmol) and K_2CO_3 (1.23 g, 8.9 mmol). The yield of the title compound was 1.66 g (56%) which was obtained as an oil. Purity 100% (HPLC). MS m/z 331 (M + H)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_3$ (M)⁺ 330.1692, found 330.1690.

20 EXAMPLE 55

2-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(2,3-dihydro-1H-inden-1-ylmethoxy)pyrazine (3.22 g, 13.1 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 1-indanol), piperazine (3.49 g, 40.5 mmol) and K_2CO_3 (1.8 g, 13.0 mmol). The yield of the free base of the title compound was 2.19 g (57%) which was obtained as an oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 296 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{20}N_4O$ (M)⁺ 296.1637, found 296.1643.

30 EXAMPLE 56

2-(4-Phenoxybutoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(4-phenoxybutoxy)pyrazine (1.99 g, 7.14 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 4-phenoxy-1-butanol*), piperazine (1.84 g, 21.4 mmol) and K_2CO_3 (0.99 g, 7.14 mmol). The yield of the title compound was 1.52 g (65%) which was obtained as an oil. Purity 100% (HPLC). MS m/z 329 (M + H)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{24}N_4O_2$ (M)⁺ 328.1899, found 328.1894. *Prepared by reduction ($LiAlH_4$) of the corresponding acid (cf. J. Org. Chem. 1965, 30, 2441-2447; *ibid.* 1968, 33, 2271-2284).

10 EXAMPLE 57

2-[(5-Phenoxypropyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(5-phenoxypropyl)oxy]pyrazine (2.06 g, 7.03 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 5-phenoxy-1-pentanol*), piperazine (1.88 g, 21.8 mmol) and K_2CO_3 (0.97 g, 7.03 mmol). The yield of the title compound was 1.15 g (48%) which was obtained as a white solid. Purity 100% (HPLC). MS m/z 343 (M + H)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{26}N_4O_2$ (M)⁺ 342.2056, found 342.2054. *Described in J. Org. Chem. 1968, 33, 2271-2284.

20 EXAMPLE 58

2-[(2,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(2,5-dimethoxybenzyl)oxy]pyrazine (1.02 g, 3.63 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2,5-dimethoxybenzyl alcohol), piperazine (0.94 g, 10.9 mmol) and K_2CO_3 (0.50 g, 3.63 mmol). The yield of the title compound was 0.64 g (53%) which was obtained as a beige solid. Purity 100% (HPLC). MS m/z 331 (M + H)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_3$ (M)⁺ 330.1692, found 330.1692.

30 EXAMPLE 59

2-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy]pyrazine [2.13 g, 7.23 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethan-1-ol], piperazine (1.93 g, 22.4 mmol) and K_2CO_3 (1.0 g, 7.2 mmol). The yield of the title compound was 1.72 g (69%) which was obtained as a beige oil. Purity 100% (HPLC). MS m/z 345 ($M + H$)⁺. The free base was converted into its maleate salt. HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{24}N_4O_3$ (M)⁺ 344.1848, found 344.1832.

10 EXAMPLE 60

2-{{2-(2-Phenylethyl)benzyl}oxy}-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-{{2-(2-phenylethyl)benzyl}oxy}pyrazine (1.72 g, 5.30 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-phenethylbenzyl alcohol), piperazine (1.37 g, 16.0 mmol) and K_2CO_3 (0.73 g, 5.3 mmol). The yield of the title compound was 1.38 g (69%) which was obtained as an oil. Purity 100% (HPLC). MS m/z 375 ($M + H$)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{26}N_4O$ (M)⁺ 374.2107, found 374.2113.

20 EXAMPLE 61

2-{{3-Phenoxybenzyl}oxy}-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-{{3-phenoxybenzyl}oxy}pyrazine (1.99 g, 6.36 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3-phenoxybenzyl alcohol), piperazine (1.94 g, 22.5 mmol) and K_2CO_3 (0.88 g, 6.4 mmol). The yield of the title compound was 1.58 g (69%) which was obtained as an oil. Purity 100% (HPLC). MS m/z 363 ($M + H$)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 362.1743, found 362.1739.

30 EXAMPLE 62

(2R)-1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine, Maleate.

Step 1: (3R)-3-Methyl-1-tritylpiperazine.

The title compound was prepared according to the procedure of Example 39, step 1, with the exception that (2*R*)-methylpiperazine was substituted for (2*S*)-methylpiperazine. The title compound was obtained as a light yellow crispy solid.

5 **Step 2: (2*R*)-1-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-2-methylpiperazine, Maleate.**

A mixture of 2,6-dichloropyrazine (2.33 g, 15.7 mmol), the product from step 1 above (5.11 g, 14.9 mmol) and K_2CO_3 (3.09 g, 22.4 mmol) in dry DMF (50 mL) was stirred at 120 °C for 7.5 h. The dark reaction mixture was diluted with ether and solids were filtered off. The filter cake was washed with $CHCl_3$. The filtrate was
10 concentrated under reduced pressure. The residue was redissolved in $CHCl_3$ (150 mL) and 5M aqueous HCl (20 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature 8.5 h. A solution of 5 M aqueous NaOH (25 mL) was added carefully and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with $CHCl_3$ (2 x 150 mL). The combined, dried (K_2CO_3), organic phases were concentrated *in vacuo*. The
15 brownish oily residue was purified by silica gel chromatography (bed size: 11 x 6 cm) using $CHCl_3/MeOH$ (92:8) as eluent. The yield of the free base of the title compound was 1.74 g (55%) which was obtained as a tan colored oil. A portion (0.41 g, 1.9 mmol) of the free base was converted into its maleate salt. Purity 99% (HPLC). HRMS *m/z* calcd for $C_9H_{13}ClN_4$ (M)⁺ 212.0829, found 212.0819.

20

Step 3: (2*R*)-1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine, Maleate.

K-t-BuO (2.07 g, 18.4 mmol) was added to a mixture of (2*R*)-1-(6-chloro-2-pyrazinyl)-2-methylpiperazine (prepared in step 2 above; 1.31 g, 6.15 mmol) and benzyl alcohol (10.0 g, 92.5 mmol). After being stirred for 7 h at 95 °C, the mixture
25 was applied onto a bed of silica (12 x 6 cm). Elution with $CHCl_3/MeOH$ (97:3 followed by 92:8) furnished 1.44 g (82%) of the free base of the title compound as a light yellow oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 99% (HPLC). MS *m/z* 284 (M)⁺. HRMS *m/z* calcd for $C_{16}H_{20}N_4O$ (M)⁺ 284.1637, found 284.1633.

30

EXAMPLE 63

(2R)-1-[6-(Benzyloxy)-4-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]-2-methylpiperazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 40 with the exceptions that (2R)-methylpiperazine was substituted for (2S)-methylpiperazine in step 1 and that *N*-deprotection (*N*-detritylation) in step 2 was carried out using trifluoroacetic acid in dichloromethane (3:1). MS *m/z* 352 (M + H)⁺. HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₂₀F₃N₃O (M)⁺ 351.1558, found 351.1549.

EXAMPLE 64

(2R)-1-[6-(Benzyloxy)-2-pyridinyl]-2-methylpiperazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 39 with the exceptions that (2R)-methylpiperazine was substituted for (2S)-methylpiperazine in step 1, and that 2,6-dichloropyridine was substituted for 2,6-dichloropyrazine in step 2, and further that *N*-deprotection (*N*-detritylation) in step 2 was carried out using trifluoroacetic acid in dichloromethane (3:1). MS *m/z* 284 (M + H)⁺.

15

EXAMPLE 65

2-(1-Piperazinyl)-6-[[3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-2-thienyl]methoxy]pyrazine.**Step 1: 2-Chloro-6-[[3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-2-thienyl]methoxy]pyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3-(pyrrol-1-yl)thiophene-2-methanol (2.5 g, 14 mmol), K-*t*-BuO (1.43 g, 12.7 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (1.73 g, 11.6 mmol). The yield of the title compound was 3.05 g (90%) and was obtained as an oil. Anal. (C₁₃H₁₀ClN₃OS) C, H, N.

Step 2: 2-(1-Piperazinyl)-6-[[3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-2-thienyl]methoxy]pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from the product obtained in step 1 above (1.78 g, 6.10 mmol), piperazine (1.58 g, 18.3 mmol) and K₂CO₃ (0.86 g, 6.2 mmol). The yield of the title compound was 1.43 g (69%) and was obtained as a beige solid. HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₁₉N₅OS (M)⁺ 341.1310, found 341.1301.

30

EXAMPLE 66

2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.**Step 1: 2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-6-chloropyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3-benzyloxybenzyl alcohol (3.46 g, 16.2 mmol), K-*t*-BuO (1.69 g, 15.1 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (1.97 g, 13.2 mmol). The yield of the title compound was 2.64 g (61%) and was obtained as a semisolid. Anal. (C₁₈H₁₅ClN₂O₂) C, H, N.

Step 2: 2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from the product obtained in step 1 above (1.62 g, 4.96 mmol), piperazine (1.28 g, 14.9 mmol) and K₂CO₃ (0.70 g, 5.1 mmol). The yield of the title compound was 1.16 g (62%) and was obtained as an oil. HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₂₄N₄O₂ (M)⁺ 376.1899, found 376.1890. Anal. (C₂₂H₂₄N₄O₂) C, H, N.

EXAMPLE 67

2-(1-Piperazinyl)-6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pyrazine, Maleate.**Step 1: 2-Chloro-6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-pyridinepropanol (4.08 g, 29.7 mmol), K-*t*-BuO (3.17 g, 28.3 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (3.69 g, 24.8 mmol). The yield of the title compound was 5.18 g (84%) and was obtained as an oil. Anal. (C₁₂H₁₂ClN₂O) C, H, N.

Step 2: 2-(1-Piperazinyl)-6-[3-(2-pyridinyl)propoxy]pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from the product obtained in step 1 above (1.80 g, 7.20 mmol), piperazine (1.87 g, 21.6 mmol) and K₂CO₃ (1.0 g, 7.2 mmol). The free base (1.23 g) of the title compound was converted into its maleate. Recrystallization from MeOH-ether furnished 1.32 g (38%) of the title compound. HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₂₁N₅O (M)⁺ 299.1758, found 299.1748. Anal. (C₁₆H₂₁N₅O · 1.5C₄H₄O₄ · 0.5H₂O) C, H, N.

EXAMPLE 68

2-[(3,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**Step 1: 2-Chloro-6-[(3,5-dimethoxybenzyl)oxy]pyrazine.**

5 The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3,5-dimethoxybenzyl alcohol (2.16 g, 12.8 mmol), *K-t*-BuO (1.34 g, 11.9 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (1.59 g, 10.7 mmol). The yield of the title compound was 2.56 g (84%) and was obtained as a white solid. HRMS *m/z* calcd for C₁₃H₁₃ClN₂O₃ (M)⁺ 280.0615, found 280.0627. Anal. (C₁₃H₁₃ClN₂O₃) C, H, N.

10 Step 2: 2-[(3,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from the product obtained in step 1 above (1.26 g, 4.50 mmol), piperazine (1.12 g, 13.0 mmol) and K₂CO₃ (0.62 g, 4.5 mmol). The free base (1.14 g) of the title compound was converted into its maleate salt. Recrystallization from MeOH-ether
15 furnished 1.05 g (68%) of the title compound: mp 134-137 °C. HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₂₂N₄O₃ (M)⁺ 330.1692, found 330.1699. Anal. (C₁₇H₂₂N₄O₃ · C₄H₄O₄) C, H, N.

EXAMPLE 69

20 2-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**Step 1: 2-Chloro-6-[2-(4-methoxyphenyl)ethoxy]pyrazine.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 1, starting from 4-methoxyphenethyl alcohol (1.99 g, 13.1 mmol), *K-t*-BuO (1.34 g, 12.0 mmol) and 2,6-dichloropyrazine (1.56 g, 10.5 mmol). The yield of the title
25 compound was 2.14 g (77%) and was obtained as a white solid. Anal. (C₁₃H₁₃ClN₂O₂) C, H, N.

Step 2: 2-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from the product obtained in step 1 above (1.31 g, 4.95 mmol), piperazine (1.24 g, 14.4 mmol) and K₂CO₃ (0.68 g, 4.9 mmol). The free base (1.29 g) of the title
30 compound was converted into its maleate salt. Recrystallization from MeOH-ether

WO 02/40456

-61 -

PCT/SE01/02569

furnished 1.41 g (79%) of the title compound: mp 149-151 °C. HRMS *m/z* calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 314.1743, found 314.1727. Anal. ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_8O_4$) C, H, N.

5 EXAMPLE 70

2-[2-(4-Methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 42 starting from 4-methyl-5-hydroxyethyl thiazole (0.215 g, 1.50 mmol) and was isolated as a brown oil. Yield: 0.41 g (66%). HRMS *m/z* calcd for $C_{14}H_{19}N_5OS$ (M)⁺ 305.1310,

10 found 300.1325. Anal. ($C_{14}H_{19}N_5OS \cdot 1.5CH_3COOH \cdot 0.7H_2O$).

General procedure for synthesis of the title compounds described in**Examples 71-96.**

To the appropriate alcohol or thiol (1.8 mmol) in dry DMF (5 mL) was added Na-*t*-
15 BuO (1.20 ml, 2.5 M in DMF) and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. To the mixture was added a solution of the appropriate piperazino-substituted chloro heterocycle (0.625 mL, 2.0 M in DMF) and the mixture were stirred at 100 °C for 5 h. The reactions were quenched with water (0.2 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up in
20 water/ $CHCl_3$ (20:80; 5 mL) and applied onto a column of Hydromatrix (40 mL) to which water (5 mL) had been added. Elution with $CHCl_3$ (4 x 8 mL) furnished the crude products. Concentration under reduced pressure and purification of the residues by preparative HPLC furnished the desired products as their acetic acid salts.

25

EXAMPLE 71

2-[2-(3-Methoxyphenoxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine*, and 2-(3-methoxyphenoxy)-
ethanol. Purity 90% (HPLC). Fragmenting mass analysis supports the stated
30 structure. HRMS *m/z* calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_3$ (M)⁺ 330.1692, found 330.1681.

*Obtained in Example 13, step 2.

WO 02/40456

-62 -

PCT/SE01/02569

EXAMPLE 72

2-[2-(2,6-Difluorophenoxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 2-(2,6-difluorophenoxy)-ethanol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90%

5 (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}F_2N_4O_3$ (M)⁺ 336.1398, found 336.1403.

EXAMPLE 73

2-[2-(Quinolin-8-yloxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 2-(quinolin-8-yloxy)ethanol.*

10 Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{21}N_5O_2$ (M)⁺ 351.1695, found 351.1683. *Described in WO 00/76984.

15 EXAMPLE 74

2-[(2R)-2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and (2R)-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan*. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity

20 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{20}N_4O_3$ (M)⁺ 328.1535, found 328.1524.

*Described in Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3671-4.

EXAMPLE 75

2-[2-(2-Naphthyloxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

25 Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 2-(naphthalen-2-yloxy)-ethanol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90%

(HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 350.1743, found 350.1752

EXAMPLE 76

30 **2-{2-[(2-Ethoxy-3-pyridinyl)oxy]ethoxy}-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.** Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 2-(2-ethoxy-3-pyridin-3-yloxy)-ethanol*. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity

WO 02/40456

-63 -

PCT/SE01/02569

80% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{23}N_3O_3$ (M)⁺ 345.1801, found 345.1793.

*Described in WO 00/76984.

EXAMPLE 77

- 5 **2-[[4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.** Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and (4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-methanol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{26}N_4O_3$ (M)⁺ 406.2005, found 406.1967.

10

EXAMPLE 78

- 2-[[5-(Phenylethynyl)-2-thienyl]methoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.** Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and (5-phenylethynyl-thiophen-2-yl)-methanol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure
- 15 Purity 80% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{20}N_4OS$ (M)⁺ 376.1358, found 376.1346.

EXAMPLE 79

- 2-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.** Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-methanol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{20}N_4O_3$ (M)⁺ 328.1535, found 328.1543.

25 EXAMPLE 80

- 2-(1-Methyl-2-phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.** The general procedure was followed with the exception that the reaction mixture was heated at 100 °C overnight. Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and
- 30 1-phenylpropan-2-ol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 70% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{22}N_4O$ (M)⁺ 298.1794, found 298.1801.

EXAMPLE 81

2-[(2-Chlorobenzyl)sulfanyl]-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and (2-chlorophenyl)-methaneethiol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure.

5 Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{17}ClN_4S$ (M)⁺ 320.0862, found 320.0868

EXAMPLE 82

10 2-[(2-Phenylethyl)sulfanyl]-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and 2-phenyl-ethaneethiol.

Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{20}N_4S$ (M)⁺ 300.1409, found 300.1419.

15 EXAMPLE 83

2-[(4-Phenoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and 4-phenoxybenzyl alcohol*.

Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 362.1743, found 362.1738. *Prepared by reduction

20 of 4-phenoxybenzaldehyde.

EXAMPLE 84

2-[[4-(3-Dimethylamino-propoxy)benzyl]oxy]-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt.

25 Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and [4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenyl]-methanol. Fragmenting mass analysis supports the

stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{29}N_5O_2$ (M)⁺

371.2321, found 371.2314.

EXAMPLE 85

30 2-{2-[2-(Benzyloxy)phenyl]ethoxy}-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and 2-(2-benzyloxy-phenyl)-ethanol.* Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 70%

WO 02/40456

-65 -

PCT/SE01/02569

(HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{26}N_4O_2$ (M)⁺ 390.2056, found 390.2043.

*Prepared by reduction of (2-benzyloxy-phenyl)-acetic acid.

EXAMPLE 86

5 **2-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.**

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 2-(2,5-dimethoxy-phenyl)-ethanol*. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 80% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{24}N_4O_3$ (M)⁺ 344.1848, found 344.1861.

*Prepared by reduction of (2,5-dimethoxy-phenyl)-acetic acid.

10

EXAMPLE 87

2-(1-Benzofuran-2-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and benzofuran-2-yl-methanol.*

15 Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 80% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{18}N_4O_2$ (M)⁺ 310.1430, found 310.1419. *Prepared by reduction of benzofuran-2-carbaldehyde.

EXAMPLE 88

20 **2-{2-[3-Methoxy-2-(phenoxy-methyl)phenyl]ethoxy}-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.** Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and (3-methoxy-2-phenoxy-methyl-phenyl)-methanol.* Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{26}N_4O_3$ (M)⁺ 406.2005, found 406.2011. *Prepared by reduction of 3-methoxy-2-phenoxy-methyl-
25 benzaldehyde.

EXAMPLE 89

2-[2-(Isoquinolin-7-yl)oxy]ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.**Step 1: 2-(7-Isoquinolinyl)oxy)ethanol.**

30 A mixture of 7-hydroxyisoquinoline (1.15 g, 7.9 mmol), ethylene carbonate (0.98 g, 11.1 mmol), powdered K_2CO_3 (0.65 g, 4.7 mmol) in dry DMF (20 mL) was stirred at 145 °C for two hours. The reaction was quenched with MeOH (1 mL), filtered and

the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up between alkaline water (K_2CO_3) and $CHCl_3$. Concentration of the dried ($MgSO_4$) organic phase afforded 1.4 g (94%) of the title compound as a yellow oil that solidified upon standing. Purity 91% (HPLC). Fragmenting mass analysis supports the stated structure.

Step 2: 2-[2-(Isoquinolin-7-yloxy)ethoxy]-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt. The general procedure was followed starting 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and 2-(7-isoquinolin-yloxy)ethanol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 80% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{21}N_5O_2$ (M)⁺ 351.1695, found 351.1696.

EXAMPLE 90

2-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yloxy)-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt. Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and 2-indanol. The general procedure was followed with the exception that the reaction mixture was heated at 100 °C overnight. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{20}N_4O$ (M)⁺ 296.1637, found 296.1652.

EXAMPLE 91

2-[[2-(Phenoxymethyl)benzyl]oxy]-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt. Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and 2-phenoxyethyl-benzyl alcohol.* Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{22}H_{24}N_4O_2$ (M)⁺ 376.1899, found 376.1889.

*Prepared by reduction of 2-phenoxyethylbenzoic acid by lithium aluminum hydride in THF, *cf J. Chem. Soc.* 1954, 2819.

EXAMPLE 92

2-(2-Cyclohexylethoxy)-6-(1-piperaziny)pyrazine, Acetic acid salt. Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperaziny)pyrazine and 2-cyclohexyl-ethanol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{26}N_4O$ (M)⁺ 290.2107, found 290.2109.

WO 02/40456

-67-

PCT/SE01/02569

EXAMPLE 93

2-[2-(2-Amino-quinolin-8-yloxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

- 5 Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 2-(2-amino-quinolin-8-yloxy)-ethanol.* Fragmenting mass analysis supports the stated structure.
Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{22}N_6O_2$ (M)⁺ 366.1804, found 366.1791. *Prepared as described in WO 00/76984.

10 EXAMPLE 94

2-[3-Cyanobenzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 3-cyanobenzyl alcohol. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{17}N_5O$ (M)⁺ 295.1433, found 295.1431.

15

EXAMPLE 95

2-[(5-Fluoro-2-methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

- Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and (5-fluoro-2-methoxyphenyl)-methanol.* Fragmenting mass analysis supports the stated structure. Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{19}FN_4O_2$ (M)⁺ 318.1492, found 318.1490.
*Prepared by reduction of 5-fluoro-2-methoxybenzaldehyde.

EXAMPLE 96

2-(1-Cyclopentylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Acetic acid salt.

- 25 Starting materials, 2-chloro-6-(1-piperazinyl)pyrazine and 1-cyclopentyl-ethanol.
The general procedure was followed with the exceptions that dioxane was used as solvent and that the reaction mixture was heated in a sealed tube with microwaves at 160 °C for 20 minutes. Fragmenting mass analysis supports the stated structure.
Purity 90% (HPLC). HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{24}N_4O$ (M)⁺ 276.1950, found
30 276.1955.

EXAMPLE 97

2-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]pyrazine (3.43 g, 13.4 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2,5-difluorobenzyl alcohol), piperazine (3.51 g, 40.7 mmol) and K_2CO_3 (1.94 g, 14.0 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 2.84 g (69%) which was obtained as an oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 306 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{16}F_2N_4O$ (M)⁺ 306.1292, found 306.1297.

10 EXAMPLE 98

2-[(3-Dimethylaminobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(3-dimethylaminobenzyl)oxy]pyrazine (3.04 g, 11.5 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3-dimethylaminobenzyl alcohol), piperazine (3.08 g, 35.7 mmol) and K_2CO_3 (1.59 g, 11.5 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the of the title compound was 2.06 g (57%) which was obtained as a beige colored oil that solidified when refrigerated. Purity 98% (HPLC). MS m/z 313 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{23}N_5O$ (M)⁺ 313.1903, found 313.1910.

20

EXAMPLE 99

2-[(4-(2-Pyridinyl)benzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(4-(2-pyridinyl)benzyl)oxy]pyrazine (2.73 g, 9.16 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 4-(2-pyridinyl)benzyl alcohol*), piperazine (2.41 g, 27.9 mmol) and K_2CO_3 (1.33 g, 9.62 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the of the title compound was 2.06 g (65%) which was obtained as a beige colored oil that solidified when refrigerated. Purity 100% (HPLC). MS m/z 347 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{21}N_5O$ (M)⁺ 347.1746, found 347.1749. *Obtained by reduction ($NaBH_4$) of 4-(2-pyridyl)benzaldehyde.

30

EXAMPLE 100

2-[(2-Fluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(2-fluorobenzyl)oxy]pyrazine (3.68 g, 15.4 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-fluorobenzyl alcohol), piperazine (4.06 g, 47.1 mmol) and K_2CO_3 (2.24 g, 16.2 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 3.28 g (74%) which was obtained as an oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 288 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{17}FN_4O$ (M)⁺ 288.1386, found 288.1378.

EXAMPLE 101

2-(Benzo[*b*]thiophen-3-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(benzo[*b*]thiophen-3-ylmethoxy)pyrazine (2.88 g, 10.4 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from benzo[*b*]thiophene-3-methanol), piperazine (2.73 g, 31.7 mmol) and K_2CO_3 (1.51 g, 10.9 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 2.34 g (69%) which was obtained as a beige colored oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 99% (HPLC). MS m/z 326 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{18}N_4OS$ (M)⁺ 326.1201, found 326.1207.

EXAMPLE 102

2-(3-Phenoxy-thiophen-2-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(3-phenoxy-thiophen-2-ylmethoxy)pyrazine [2.83 g, 8.88 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from (3-phenoxy-2-thienyl)methanol], piperazine (2.33 g, 27.1 mmol) and K_2CO_3 (1.29 g, 9.3 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 1.80 g (55%) which was obtained as a beige colored oil. The free base was converted into its maleate salt.

Purity 98% (HPLC). MS m/z 368 (M)⁺. HRMS m/z calcd for C₁₉H₂₀N₄O₂S (M)⁺ 368.1307, found 368.1306.

EXAMPLE 103

5 **2-[5-(2-Pyridinyl)-thiophen-2-ylmethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[5-(2-pyridinyl)-thiophen-2-ylmethoxy]pyrazine [2.17 g, 7.13 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 5-(pyridin-2-yl)thiophene-2-methanol], piperazine (1.84 g, 21.4 mmol) and K₂CO₃ 10 (0.99 g, 7.1 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 1.66 g (66%) which was obtained as a beige colored oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 353 (M)⁺. HRMS m/z calcd for C₁₈H₁₉N₅OS (M)⁺ 353.1310, found 353.1307.

15

EXAMPLE 104

2-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]pyrazine [2.90 20 g, 9.18 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethanol], piperazine (2.37 g, 27.5 mmol) and K₂CO₃ (1.27 g, 9.19 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the of the title compound was 2.09 g (62%) which was obtained as a light yellow oil that solidified when refrigerated. Purity 100% 25 (HPLC). MS m/z 365 (M)⁺. HRMS m/z calcd for C₂₀H₂₃N₅O₂ (M)⁺ 365.1852, found 365.1855.

EXAMPLE 105

2-[1-(2,6-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

30 The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[1-(2,6-difluoro-phenyl)-ethoxy]pyrazine (3.20 g, 11.8 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2,6-

difluoro- α -methylbenzyl alcohol), piperazine (3.05 g, 35.4 mmol) and K_2CO_3 (1.63 g, 11.8 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 2.95 g (78%) which was obtained as a colorless oil. The free base was converted into its maleate salt.

- 5 Purity 100% (HPLC). MS m/z 320 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}F_2N_4O$ (M)⁺ 320.1449, found 320.1447.

EXAMPLE 106

2-(2-Naphthalen-2-yl-ethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

- 10 The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(2-naphthalen-2-yl-ethoxy)pyrazine (2.73 g, 9.60 mmol); obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-naphthalene-ethanol), piperazine (2.89 g, 33.5 mmol) and K_2CO_3 (1.39 g, 10.1 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The
- 15 yield of the free base of the title compound was 2.63 g (82%) which was obtained as a colorless oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 99% (HPLC). MS m/z 334 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{22}N_4O$ (M)⁺ 334.1794, found 334.1794.

EXAMPLE 107

- 20 **2-[3-(Naphthalen-2-yloxy)-propoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[3-(naphthalen-2-yloxy)-propoxy]pyrazine [2.24 g, 7.12 mmol]; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3-(naphthalen-2-yloxy)propan-1-ol*], piperazine (1.90 g, 22.1 mmol) and K_2CO_3

- 25 (1.03 g, 7.45 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 1.10 g (42%) which was obtained as a light beige colored oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 364 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{24}N_4O_2$ (M)⁺ 364.1899, found 364.1895. *Described in J. Am. Chem Soc. 1929, 51, 3417 and *ibid.* 1954, 76, 56.
- 30

EXAMPLE 108

2-(4-Phenylethynyl-thiophen-2-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(4-phenylethynyl-thiophen-2-ylmethoxy)pyrazine [2.05 g, 6.28 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 4-(phenylethynyl)thiophene-2-methanol*], piperazine (1.62 g, 18.8 mmol) and K_2CO_3 (0.89 g, 6.4 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 1.80 g (76%) which was obtained as a light beige colored oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 376 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{20}N_4OS$ (M)⁺ 376.1358, found 376.1351. *Obtained by reduction ($NaBH_4$) of 4-(phenylethynyl)thiophene-2-carboxaldehyde.

EXAMPLE 109

2-(1-Cyclopropyl-ethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(1-cyclopropyl-ethoxy)pyrazine (2.38 g, 12.0 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from α -methylcyclopropanemethanol), piperazine (3.60 g, 41.8 mmol) and K_2CO_3 (1.75 g, 12.7 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 2.05 g (69%) which was obtained as a colorless oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 248 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{20}N_4O$ (M)⁺ 248.1637, found 248.1636.

EXAMPLE 110

2-[2-(6-Methoxy-naphthalen-2-ylloxy)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(6-methoxy-naphthalen-2-ylloxy)-ethoxy]pyrazine [0.94 g, 2.8 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-(6-methoxy-naphthalen-2-ylloxy)ethanol*], piperazine (1.00 g, 11.6 mmol) and K_2CO_3 (0.50 g, 3.6 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the of the title compound was 0.52 g (48%) which

was obtained as a beige colored solid. Purity 100% (HPLC). MS m/z 380 (M)⁺.

HRMS m/z calcd for C₂₁H₂₄N₄O₃ (M)⁺ 380.1848, found 380.1845. *Prepared from 6-methoxy-2-naphthol and ethylene carbonat according to the procedure of Example 134, step 1, in WO 00/76984. The reaction mixture was refluxed for 2 h. Pure 2-(6-methoxy-naphthalen-2-yloxy)ethanol was obtained by recrystallization from MeOH/CHCl₃/*n*-hexane.

EXAMPLE 111

2-[2-(7-Methoxy-naphthalen-2-yloxy)-ethoxy]-6-(1-piperaziny)pyrazine.

- 10 The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(7-methoxy-naphthalen-2-yloxy)-ethoxy]pyrazine [1.19 g, 3.60 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-(7-methoxy-naphthalen-2-yloxy)ethanol*], piperazine (1.25 g, 14.5 mmol) and K₂CO₃ (0.60 g, 4.3 mmol) with the exception that the final filtration through
- 15 alumina was omitted. The yield of the of the title compound was 0.98 g (71%) which was obtained as an oil that solidified when refrigerated. Purity 100% (HPLC). MS m/z 380 (M)⁺. HRMS m/z calcd for C₂₁H₂₄N₄O₃ (M)⁺ 380.1848, found 380.1851.
- 20 *Prepared from 7-methoxy-2-naphthol and ethylene carbonat according to the procedure of Example 134, step 1, in WO 00/76984. The reaction mixture was refluxed for 2 h. Pure 2-(7-methoxy-naphthalen-2-yloxy)ethanol was obtained after column chromatography on silica gel using *n*-hexane/ethyl acetate (6:4) as eluent.

EXAMPLE 112

2-[5-(4-Chlorophenyl)-2-methylfuran-3-ylmethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[5-(4-chlorophenyl)-2-methylfuran-3-ylmethoxy]pyrazine [3.14 g, 9.39 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-methylfuran], piperazine (2.47 g, 28.6 mmol) and K_2CO_3 (1.36 g, 9.86 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the of the title compound was 2.11 g (58%) which was obtained as a beige colored solid. Purity 100% (HPLC). MS m/z 384 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$ (M)⁺ 384.1353, found 384.1357.

EXAMPLE 113

2-(1*H*-Indol-4-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(1*H*-indol-4-ylmethoxy)pyrazine [0.486 g, 1.87 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from (1*H*-indol-4-yl)-methanol*], piperazine (0.491 g, 5.71 mmol) and K_2CO_3 (0.272 g, 1.96 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 0.198 g (34%) which was obtained as an oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS m/z 309 (M)⁺. HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{19}N_5O$ (M)⁺ 309.1590, found 309.1582. *The reaction was carried out using (1*H*-indol-4-yl)-methanol (0.712 g, 4.84 mmol), *K-t*-BuO (0.517 g, 4.61 mmol), and 2,6-dichloropyrazine (0.687 g, 4.61 mmol).

EXAMPLE 114

2-(2-Phenyl-propoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(2-phenyl-propoxy)pyrazine (2.39 g, 9.61 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-phenyl-1-propanol), piperazine (2.90 g, 3.36 mmol) and K_2CO_3 (1.40 g, 10.1 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 1.66 g (58%) which was obtained as a colorless oil.

The free base was converted into its maleate salt. Purity 99% (HPLC). HRMS *m/z* calcd for $C_{17}H_{22}N_4O$ (M)⁺ 298.1794, found 298.1795.

EXAMPLE 115

5 2-[2-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(2-methoxyphenyl)ethoxy]pyrazine (0.967 g, 3.65 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-methoxyphenethyl alcohol), piperazine (0.913 g, 10.6 mmol) and K_2CO_3 (0.505 g, 10 3.65 mmol). The yield of the free base of the title compound was 0.63 g (55%) which was obtained as a colorless oil. The free base was converted into its maleate salt. Purity 100% (HPLC). MS *m/z* 314 (M)⁺. HRMS *m/z* calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 314.1743, found 314.1750.

15 EXAMPLE 116

2-[2-(3-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[2-(3-methoxyphenyl)ethoxy]pyrazine (1.12 g, 4.23 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3-methoxyphenethyl alcohol), piperazine (1.06 g, 12.3 mmol) and K_2CO_3 (0.585 g, 20 4.23 mmol). The yield of the title compound was 0.91 g (69%) which was obtained as light beige oil. HRMS *m/z* calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 314.1743, found 314.1759. Anal. ($C_{17}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

25 EXAMPLE 117

2-[(2-Phenoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-[(2-phenoxybenzyl)oxy]pyrazine (0.981 g, 3.14 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 2-phenoxybenzyl alcohol), piperazine (0.784 g, 9.10 mmol) and K_2CO_3 (0.434 g, 3.14 30 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. The yield of the free base of the title compound was 0.80 g (70%) which was obtained as

WO 02/40456

-76-

PCT/SE01/02569

a colorless oil. The free base was converted into its maleate salt. Anal. (C₂₁H₂₂N₄O₂ · C₄H₄O₄) C, H, N.

EXAMPLE 118

5 **2-Benzylamino-4-(1-piperazinyl)pyrimidine, Hydrochloride.****Step 1: 2-Benzylamino-4-[1-(4-*tert*-butoxycarbonyl)piperazinyl]pyrimidine.**

A mixture of 2-chloro-4-[1-(4-*tert*-butoxycarbonyl)piperazinyl]pyrimidine (obtained in Example 33, step 1; 1.80 g, 6.02 mmol), benzylamine (10 mL, large excess) and potassium carbonate (0.91 g, 6.62 mmol) was stirred in 50 mL of propionitrile at 110
10 °C for 1.5 h. The mixture was poured into water (200 mL) and left over night. The title compound was collected, washed with water + 10% methanol and dried. Yield: 2.08 g (94%). Purity >90% (HPLC). HRMS *m/z* calcd for C₂₀H₂₇N₅O₂ (M)⁺ 369.2165, found 369.2152.

15 **Step 2: 2-Benzylamino-4-(1-piperazinyl)pyrimidine, Hydrochloride.**

To a solution of 2-benzylamino-4-[1-(4-*tert*-butoxycarbonyl)piperazinyl]pyrimidine (37 mg, 0.10 mmol) in a mixture of methyl tert butyl ether (3 mL) and methanol (1 mL) was 4.0 M HCl in dioxane (1 mL) added. The reaction was shaken over night. Methyl tert butyl ether (2 mL) was added. The title compound was collected as a
20 white solid. Yield: 29 mg (95%). Purity >90% (HPLC). MS *m/z* 270 (M+H)⁺.

EXAMPLE 119

(2*R*)-1-[6-((2-Chlorobenzyl)sulfanyl)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine, Hydrochloride.

25 Na-*t*-BuO (8.7 mmol 0.84 g) was added to a solution of 2-chlorobenzylthiol (5.7 mmol 0.90 g) in dry DMF (25 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. (2*R*)-1-(6-chloro-2-pyrazinyl)-2-methylpiperazine (0.92 g, 4.35 mmol; obtained in Example 62, step 2) was added and the reaction was stirred at 70 °C for 2 h. The mixture was filtered through a plug of silica and the solvent from the
30 filtrate was evaporated at reduced pressure. The brown residue was chromatographed over silica gel using CHCl₃/MeOH/aq NH₃ 90/10/0.25 as eluent. This furnished the free base of the title compound as a yellow oil. The free base was precipitated as its

WO 02/40456

-77-

PCT/SE01/02569

HCl salt with HCl/ether to give 1.10 g (68%) of the title compound as light yellow crystals. Purity 98% (HPLC). HRMS m/z for $C_{16}H_{19}ClN_4S$ (M)⁺ calcd for 334.1019, found 334.1036.

5 EXAMPLE 120

2-(3-Thienylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of Example 20 starting from 3-thiophenemethanol (6.05 g, 53.0 mmol), *K*-*t*-BuO (0.897 g, 7.99 mmol) and 6-chloro-2-(1-piperazinyl)pyrazine (0.845 g, 4.25 mmol; obtained in Example 13, step 2). The reaction mixture was stirred at 105 °C for 7.5 h. Following chromatography on silica, solvents were evaporated off. The remaining oil was redissolved in ethyl acetate and filtered through a short plug of alumina (5 x 3 cm) using ether/MeOH (96:4) as eluent. Solvent removal *in vacuo* gave 0.76 g (64%) of the title compound as a colorless oil. HRMS m/z for $C_{13}H_{16}N_4OS$ (M)⁺ calcd for 276.1045, found 276.1037. Anal. ($C_{13}H_{16}N_4OS \cdot 0.25 H_2O$) C, H, N.

EXAMPLE 121

2-(3-Phenoxypropoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(3-phenoxypropoxy)pyrazine (1.04 g, 3.93 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 3-phenoxy-1-propanol), piperazine (0.981 g, 11.4 mmol) and K_2CO_3 (0.543 g, 3.93 mmol). Following chromatography on silica, solvents were evaporated off. The semi-solid residue (0.83 g) was redissolved in $CHCl_3$ and filtered. The clear solution was concentrated *in vacuo* and the resulting free base of the title compound was converted into its maleate salt. Yield: 0.90 g (53%). HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M)⁺ 314.1743, found 314.1728. Anal. ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

30 EXAMPLE 122

2-[[4-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-{[4-(benzyloxy)benzyl]oxy}pyrazine (1.15 g, 3.52 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from 4-benzyloxybenzyl alcohol), piperazine (0.894 g, 10.4 mmol) and K_2CO_3 (0.486 g, 3.52 mmol). The yield of the title compound was 0.57 g (43%) which was obtained as a colorless viscous oil that solidified upon standing. Fragmenting mass analysis supports the stated structure. HRMS m/z calcd for $C_{22}H_{24}N_4O_2$ (M)⁺ 376.1899, found 376.1892.

10 EXAMPLE 123

2-(*n*-Hexyloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(*n*-hexyloxy)pyrazine (1.54 g, 7.17 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from *n*-hexanol), piperazine (1.90 g, 22.1 mmol) and K_2CO_3 (0.99 g, 7.16 mmol). The yield of the title compound was 1.21 g (64%) which was obtained as a colorless oil. HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{24}N_4O$ (M)⁺ 264.1950, found 264.1953. Anal. ($C_{14}H_{24}N_4O$) C, H, N.

EXAMPLE 124

20 **2-(Propargyloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine, Maleate.**

The title compound was prepared according to the procedure of example 50, step 2, starting from 2-chloro-6-(propargyloxy)pyrazine (1.70 g, 10.1 mmol; obtained according to the procedure of example 50, step 1, starting from propargyl alcohol), piperazine (1.91 g, 22.2 mmol) and K_2CO_3 (1.39 g, 10.1 mmol) with the exception that the final filtration through alumina was omitted. Following repeated chromatography on silica, solvents were evaporated off. The yield of the free base of the title compound was 0.48 g (22%) which was obtained as a beige oil. The free base was converted into its maleate salt. HRMS m/z calcd for $C_{11}H_{14}N_4O$ (M)⁺ 218.1168, found 218.1158. Anal. ($C_{11}H_{14}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

30

PREPARATION OF PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

EXAMPLE: Preparation of tablets

	<u>Ingredients</u>	<u>mg/tablet</u>
5		
1.	Active compound	10.0
2.	Cellulose, microcrystalline	57.0
3.	Calcium hydrogen phosphate	15.0
4.	Sodium starch glycolate	5.0
10	5. Silicon dioxide, colloidal	0.25
6.	Magnesium stearate	0.75

The active ingredient 1 is mixed with ingredients 2, 3, 4 and 5 for about 10 minutes. The magnesium stearate is then added, and the resultant mixture is mixed for about 5 minutes and compressed into tablet form with or without film-coating.

Pharmacological tests

The ability of a compound of the invention to bind or act at specific 5-HT receptor subtypes can be determined using *in vitro* and *in vivo* assays known in the art. The biological activity of compounds prepared in the Examples was tested using different tests.

Affinity assay

The 5-HT_{2C} receptor affinity of compounds in the Examples was determined in competition experiments, where the ability of each compound in serial dilution to displace ³H-labelled 5-HT, bound to membranes prepared from a transfected HEK293 cell line stably expressing the human 5-HT_{2C} receptor protein, was monitored by Scintillation Proximity Assay technology. Non-specific binding was defined using 5 μM mianserin. Results obtained for exemplary compounds of the invention are illustrated in Table 1 below. Typically, the 5-HT_{2C} receptor affinity values (K_i, nM) were in the range of 1 nM to 1500 nM.

Table 1. 5-HT_{2C} receptor Affinity

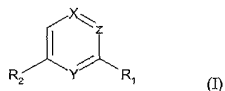
Compound	K _i (nM)
5 Example 2	8
Example 12	197
Example 15	616
Example 18	92
Example 20	28
10 Example 23	478
Example 32	48
Example 48	37

Efficacy assay

- 15 The agonist efficacy at the 5-HT_{2C} receptor of the compounds in the Examples was determined by the ability of each compound to mobilise intracellular calcium in transfected HEK293 cells, stably expressing the human 5-HT_{2C} receptor protein, using the calcium-chelating fluorescent dye FLUO-3 (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.).
- 20 Typically, the maximum responses of 5-HT_{2C} agonists were in the range of 20-100% relative to the maximum response of 5-HT (serotonin) at a concentration of 1 μM.

CLAIMS

1. A compound of the general formula (I):



wherein

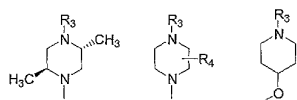
(i) X and Y represent both nitrogen and Z represents CH, forming a pyrazine derivative, or

10 (ii) X and Z represent both CH and Y represents nitrogen, forming a pyridine derivative, or

(iii) X represents C-CF₃, Z represents CH, and Y represents nitrogen, forming a 4-trifluoromethylpyridine derivative, or

(iv) Y and Z represent both nitrogen and X represents CH, forming a pyrimidine derivative, and

15 wherein R₁ and R₂ are each, independently, selected from a group A consisting of



or from a group B, consisting of aryl-C₁-C₆-alkyl, aryl-C₁-C₆-alkoxy, heteroaryl-C₁-C₆-alkoxy, aryloxy-C₂-C₆-alkoxy, heteroaryloxy-C₂-C₆-alkoxy, 1-indanyloxy, 2-indanyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, arylthio, heteroarylthio, C₅-C₆-cycloalkylthio, C₅-C₈-alkoxy, C₅-C₈-alkylthio, C₃-C₆-alkynyloxy, C₃-C₆-alkenyloxy, fluoro-C₂-C₄-alkoxy, C₄-C₈-cycloalkyloxy, C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₄-alkoxy, halogen, aryl-C₁-C₄-alkylthio, heteroaryl-C₁-C₄-alkylthio, aryl-C₁-C₄-alkylamino, heteroaryl-C₁-C₄-alkylamino, heteroaryl and aryl;

25 with the proviso that:

(i) R₁ and R₂ are different and are not both selected from group A or group B at the

same time;

(ii) when formula (I) is a pyrazine derivative R₁ or R₂ are other than phenylthio, phenylmethylthio, phenyl or phenyl substituted by halogen;

(iii) R₁ in formula (I) is halogen, only when (I) is a pyrazine derivative and when R₂ simultaneously is 2-methylpiperazin-1-yl, 2-ethylpiperazin-1-yl, or *trans*-2,5-dimethylpiperazin-1-yl;

(iv) when formula (I) is a pyrazine derivative and R₁ is 4-piperidinyl, R₂ is other than 3-pyridinylmethoxy, 4-quinolinylmethoxy and 3-(4-pyridinyl)propoxy;

(v) when both X and Z are CH and Y is N in formula (I), forming a pyridine derivative, and R₁ is 1-piperazinyl or 4-methylpiperazin-1-yl, then R₂ is other than 2-phenylethyl, benzyloxy, benzylamino, phenylthio, phenoxy, substituted phenoxy, C₄-C₈-cycloalkyloxy and C₃-C₈-cycloalkylmethoxy;

(vi) when X is CH and Z and Y both are nitrogen in formula (I), forming a pyrimidine derivative, and R₂ is 1-piperazinyl, then R₁ is other than phenoxy, phenyl or phenyl substituted by bromo, and C₅-C₈ alkoxy; and when R₂ is 4-methylpiperazin-1-yl or

4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, then R₁ is other than 5-nitro-2-furyl;

(vii) when X is CH and Z and Y both are nitrogen in formula (I), forming a pyrimidine derivative, and R₁ is 1-piperazinyl, then R₂ is other than C₅-C₈ alkoxy; and where R₃ is H or C₁₋₄-alkyl, allyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, or a nitrogen protecting group, or a prodrug moiety such as an acyl- or an alkoxy-carbonyl group forming a cleavable amide or carbamate linkage;

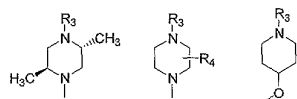
R₄ is hydrogen, or C₁₋₄ alkyl;

and wherein any aryl or heteroaryl residue, alone or as part of another group, in R₁ or

R₂ may be independently substituted in one or more positions, by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₂₋₄-acyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, cyano, nitro, hydroxy, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, fluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, -N(R₅)(R₆), aryl, aryloxy, arylthio, aryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₂₋₄-alkenyl, aryl-C₂₋₄-alkynyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylthio or heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₁₋₄-alkoxy, aryloxy-C₁₋₄-alkyl, dimethylamino-C₂₋₄-alkoxy; and

wherein any aryl or heteroaryl residue as substituents on aryl or heteroaryl, alone or as part of another group, in R₁ or R₂ in turn may be substituted in one or more positions, independently of each other by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, hydroxy or dimethylamino; and

- 5 R₅ and R₆ independently of each other are hydrogen, methyl or ethyl, or together with the nitrogen atom to which they are bound form a pyrrolidine, piperazine, morpholine, thiomorpholine or a piperidine ring; and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, geometrical isomers, tautomers, optical isomers, *N*-oxides and prodrug forms thereof.
- 10
2. The compound according to claim 1 wherein X and Y represent both nitrogen and Z represents CH, forming a pyrazine derivative.
3. The compound according to claim 1, wherein X and Z represent both
- 15 CH and Y represents nitrogen, forming a pyridine derivative.
4. The compound according to claim 1, wherein formula (I) represents a 4-trifluoromethylpyridine derivative.
- 20
5. The compound according to claim 1 wherein Y and Z represent both nitrogen and X represents CH, forming a pyrimidine derivative.
6. The compound according to claim 1 wherein R₃ is hydrogen and R₁ or R₂ is selected from
- 25

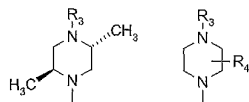


WO 02/40456

-84-

PCT/SE01/02569

7. The compound according to claim 1 wherein R₁ or R₂ is selected from



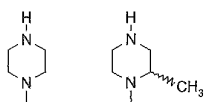
and where R₃ is hydrogen and R₄ is selected from hydrogen, methyl or ethyl.

- 5 8. The compound according to claim 1 wherein R₁ or R₂ is

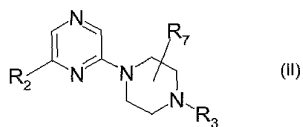


and where R₃ is hydrogen and R₄ is selected from hydrogen, methyl or ethyl.

9. The compound according to claim 1, wherein R₁ or R₂ is selected
10 from



10. The compound according to claim 1 with the general formula (II):



15

wherein

R₂ and R₃ are as defined above;

R₇ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl;

WO 02/40456

-85-

PCT/SE01/02569

- and any aryl and heteroaryl residue, alone or as part of another group, in R₂ may be substituted in one or more positions, preferably one or two, independently of each other by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₂₋₄-acyl, C₁₋₄-alkylsulphonyl, cyano, nitro, hydroxy, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, fluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, halogen, -N(R₅)(R₆), aryl, aryloxy, arylthio, aryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₂₋₄-alkenyl, aryl-C₂₋₄-alkynyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylthio or heteroaryl-C₁₋₄-alkyl, aryl-C₁₋₄-alkoxy, aryloxy-C₁₋₄-alkyl, dimethylamino-C₂₋₄-alkoxy; and
- any aryl or heteroaryl residue as substituents on aryl or heteroaryl, alone or as part of another group, in R₂ in turn may be substituted in one or more positions, preferably one, independently of each other by C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, hydroxy or dimethylamino;
- R₅ and R₆ are as defined above.
11. The compound according to claim 10 wherein R₃ is hydrogen.
12. The compound according to claim 10 wherein R₇ is selected from hydrogen, methyl or ethyl.
13. The compound according to claim 10 wherein R₇ is methyl and where said methyl is attached to the C2-position of the piperazine ring.
14. The compound according to claim 10 wherein R₇ is hydrogen.
15. The compound according to claim 1, which is selected from the group consisting of:
- 2-(Benzyloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(3,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-(1-Naphthylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,

- 2-(1-Phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[1-(3-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-(3,4-Dihydro-2H-chromen-4-yloxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 5 2-(2-Phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(2-Phenoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[2-(3-Chlorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[2-(2-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[2-(3-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 10 2-[2-(4-Methoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(2-Phenylethyl)sulfanyl]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(5-Fluoro-2-methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(3-Cyanobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 15 2-[(2-Chlorobenzyl)sulfanyl]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[2-(4-Dimethylaminophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[2-(1H-Indol-3-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[2-(1H-Indol-1-yl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 4-(Benzyloxy)-2-(1-piperazinyl)pyrimidine,
 20 4-[(2-Methoxybenzyl)oxy]-2-(1-piperazinyl)pyrimidine,
 2-[[3-(Benzyloxy)benzyl]oxy]-4-(1-piperazinyl)pyrimidine,
 2-Benzyl-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-[(3,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine,
 25 1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-ethylpiperazine
 1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-*trans*-2,5-dimethylpiperazine.
 2-[2-(2-Fluorophenyl)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
 2-(2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine
 2-(4-Phenoxybutoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine.
 30 2-[(5-Phenoxypropyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.
 2-[(2,5-Dimethoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine.
 2-[[2-(2-Phenylethyl)benzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
 (2R)-1-[6-(Benzyloxy)-2-pyrazinyl]-2-methylpiperazine,

- 2-[2-(2,6-Difluorophenoxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[2-(2-Naphthylloxy)ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-(1-Methyl-2-phenylethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[[2-(Phenoxyethyl)benzyl]oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
5 2-[(5-Fluoro-2-methoxybenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-[(2-Fluorobenzyl)oxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine
2-(Benzo[6]thiophen-3-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
10 2-[1-(2,6-Difluoro-phenyl)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-(2-Naphthalen-2-yl-ethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[3-(Naphthalen-2-yloxy)-propoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[2-(7-Methoxy-naphthalen-2-yloxy)-ethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
2-[5-(4-Chlorophenyl)-2-methylfuran-3-ylmethoxy]-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
15 2-(1*H*-Indol-4-ylmethoxy)-6-(1-piperazinyl)pyrazine,
and their pharmacologically acceptable salts and solvates.

16. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 15 as an active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.
20

17. A method for the prophylaxis or treatment of a serotonin-related medical condition, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 15.
25

18. The method according to claim 17, wherein the medical condition is related to the 5-HT_{2C} receptor.

19. The method according to claim 17 wherein the medical condition is an eating disorder.
30

WO 02/40456

-88-

PCT/SE01/02569

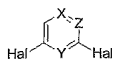
20. The method according to claim 17, wherein the medical condition is obesity.
21. The method according to claim 17, wherein the medical condition is a memory disorder.
22. The method according to claim 17, wherein the medical condition is a mood disorder.
23. The method according to claim 17, wherein the medical condition is an anxiety disorder.
24. The method according to claim 17, wherein the medical condition is selected from sexual dysfunctions, epilepsy and urinary disorders.
25. The method according to claim 17, wherein the medical condition is pain.
26. The method according to claim 17, wherein the medical condition is substance abuse.
27. The method according to claim 17, wherein the medical condition is schizophrenia.
28. Use of a compound according to any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of a serotonin-related medical condition.
29. The use according to claim 28, wherein the medical condition is related to the 5-HT_{2c} receptor.
30. The use according to claim 28 wherein the medical condition is an eating disorder.

WO 02/40456

-89-

PCT/SE01/02569

31. The use according to claim 28, wherein the medical condition is obesity.
- 5 32. The use according to claim 28, wherein the medical condition is a memory disorder.
33. The use according to claim 28, wherein the medical condition is a mood disorder.
- 10 34. The use according to claim 28, wherein the medical condition is an anxiety disorder.
35. The use according to claim 28, wherein the medical condition is selected from sexual dysfunctions, epilepsy and urinary disorders.
- 15 36. The use according to claim 28, wherein the medical condition is pain.
37. The use according to claim 28, wherein the medical condition is substance abuse.
- 20 38. The use according to claim 28, wherein the medical condition is schizophrenia.
- 25 39. A method of making a compound of claim 1, taking a compound of the following formula:



- wherein
- 30 (i) X and Y represent both nitrogen and Z represents CH, forming a pyrazine derivative, or

WO 02/40456

-90-

PCT/SE01/02569

(ii) X and Z represent both CH and Y represents nitrogen, forming a pyridine derivative, or

(iii) X represents C-CF₃, Z represents CH, and Y represents nitrogen, forming a 4-trifluoromethylpyridine derivative, or

5 (iv) Y and Z represent both nitrogen and X represents CH, forming a pyrimidine derivative, and wherein

each Hal is independently a halogen;

and reacting the compound with one or more chemical reagents in one or more steps to produce a compound of claim I.

10

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 01/02569
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 241/18, 241/20, 405/12, 213/82, 213/60, 213/64, 213/74, A61K 031/497, 317445, 31/4427, A61P 25/00, A61P 25/18, A61P 13/00, A61P 25/04 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) IPC7: C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. Med. Chem., Volume 39, 1996, Malgorzata Dukat et al: "Structure-Activity Relationships for the Binding of Arylpiperazines and Arylbiguanides at 5-HT ₃ Serotonin Receptors, page 4017 - page 4026, RN 181650-31-7, CAPLUS-STN, Compound 3-Label 1 --	1-37
X	EP 0462638 A1 (AKZO N.V.), 27 December 1991 (27.12.91), CAPLUS-STN, RN 139722-61-5, 139722-62-6, 139722-75-1 --	1-37
X	EP 1023898 A1 (ADIR ET COMPAGNIE), 2 August 2000 (02.08.00), CAPLUS-STN, RN 118708-88-6, 286410-54-6, Reactant --	1-37
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (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 principles 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 February 2002		22-02-2002
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5855, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer: FERNAND FARIETA/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/SE 01/02569
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0345808 A1 (BRISTOL-MYERS COMPANY), 13 December 1989 (13.12.89), CAPLUS-STN, RN 127561-42-6, 127561-45-9, pages 39-45 --	1-37
A	WO 9911619 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 11 March 1999 (11.03.99), CAPLUS-STN, RN 221282-09-3 --	1-37
A	WO 9411363 A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 26 May 1994 (26.05.94), CAPLUS-STN, RN 118708-88-6, 163613-49-8, 163613-50-1 --	1-37
A	J. Heterocyclic Chem., Volume 34, 1997, Gregory M. Shutske et al: "Synthesis of Some Piperazinylopyrazolo(3,4-b)pyridines as Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors", page 789 - page 795, CAPLUS-STN, RN 193481-65-1 --	1-37
A	Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Volume 15, 1991, R.J. Rodgers et al: "Differential Effects of Novel Ligands for 5-HT Receptor Subtypes on Nonopioid Defensive Analgesia in Male Mice", page 489 - page 495, RN 109028-10-6, 124756-23-6, 64022-27-1, 85273-95-6, 87051-43-2, CAPLUS-STN --	1-37
A	Psychopharmacology, Volume 99, 1989, Herbert Y. Meltzer: "Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia", page 18 - page 27 --	1-37
A	Biol Psychiatry, Volume 31, 1992, Hong Shick Lee et al: "Effect of the Serotonin Agonist, MK-212, on Body Temperature in Schizophrenia", page 460 - page 470 --	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 01/02569

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Journal of Medicinal Chemistry, Volume 21, No. 6 1978, William C. Lumma, Jr. et al: "Piperazinylopyrazines with Central Serotonimimetic Activity, page 536 - page 542, compound --	1-37
A	Patent Abstract of Japan, abstract of JP 7-300474 A (ASAHI CHEM IND CO LTD), 14 November 1995 (14.11.95), abstract --	1-37
A	WO 0050401 A1 (F. HOFFMAN-LA ROCHE AG), 31 August 2000 (31.08.00), CAPLUS-STN, RN 290300-93-5, 290300-95-7 --	1-37
A	WO 9842712 A1 (SYNTHELABO), 1 October 1998 (01.10.98), CAPLUS-STN, RN 214045-90-6 --	1-37
A	WO 0017163 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 30 March 2000 (30.03.00), Formel 1 --	1-37
A	Neuroscientist, Volume 6, No. 4, 2000, Bryan L. Roth et al: "The Multiplicity of Serotonin Receptors: Uselessly Diverse Molecules or an Embarrassment of Riches", page 252 - page 262, table 1 -- -----	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
SE01/02569

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 17-27 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	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	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members				International application No. 28/01/02 PCT/SE 01/02569	
Patent document cited in search report	Publication data	Patent family member(s)	Publication data		
EP 0462638 A1	27/12/91	AU 642369 B	14/10/93		
		AU 7825291 A	12/12/91		
		CA 2043604 A	12/12/91		
		FI 912759 A	12/12/91		
		IE 911774 A	18/12/91		
		JP 5140108 A	08/06/93		
		NZ 238438 A	25/09/92		
		PT 97903 A	31/03/92		
		US 5135931 A	04/08/92		
		ZA 9104204 A	25/03/92		
		EP 1023898 A1	02/08/00	AU 1355300 A	27/07/00
AU 3041899 A	01/11/99				
BR 0000158 A	19/09/00				
CN 1266057 A	13/09/00				
EP 1067841 A	17/01/01				
FR 2788772 A,B	28/07/00				
HU 0000308 D	00/00/00				
JP 2000212162 A	02/08/00				
NO 20000373 A	27/07/00				
PL 338027 A	31/07/00				
US 6239129 B	29/05/01				
ZA 200000336 A	15/08/00				
EP 0345808 A1	13/12/89			SE 0345808 T3	
		AT 116982 T	15/01/95		
		AU 624147 B	04/06/92		
		AU 3628289 A	14/12/89		
		CA 1337421 A	24/10/95		
		CY 1846 A	08/03/96		
		DE 68920482 D,T	01/06/95		
		DK 283589 A	11/12/89		
		ES 2067500 T	01/04/95		
		FI 95698 B,C	30/11/95		
		FI 892787 A	11/12/89		
		HK 83295 A	01/06/95		
		IE 66569 B,L	24/01/96		
		JP 2085277 A	26/03/90		
		JP 2786480 B	13/08/98		
		KR 128210 B	02/04/98		
		NO 174296 B,C	03/01/94		
		NO 892381 D	00/00/00		
		PT 90805 A,B	29/12/89		
		SG 9590746 A	01/09/95		
US 4954502 A	04/09/90				
ZA 8904377 A	26/02/92				
WO 9911619 A1	11/03/99	AU 8876698 A	22/03/99		
		GB 9718833 D	00/00/00		
WO 9411363 A1	26/05/94	EP 0668276 A	23/08/95		
		JP 6199815 A	19/07/94		
		US 5578596 A	26/11/96		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

23/01/02

International application No.
PCT/SE 01/02569

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0050401 A1	31/08/00	AU 3154900 A	14/09/00
		EP 1157005 A	23/11/01
		NO 20014098 A	23/08/01
		US 6225316 B	01/05/01
WO 9842712 A1	01/10/98	AU 6923998 A	20/10/98
		EP 0971928 A	19/01/00
		FR 2761071 A,B	25/09/98
		ZA 9802362 A	23/09/98
WO 0017163 A1	30/03/00	AU 5654499 A	10/04/00
		BR 9914018 A	03/07/01
		CN 1319091 T	24/10/01
		EP 1122242 A	08/08/01

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/00	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
C 0 7 D 239/48	C 0 7 D 239/48	
C 0 7 D 241/20	C 0 7 D 241/20	
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 403/12	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/12	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/04	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 409/12	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 413/12	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 ビエルン・エム・ニルソン

スウェーデン、エス - 1 1 2 4 9 ストックホルム、イェルダムスガータン 2 0 番、5 チル・ヴェンストレ

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 CC34 CC52 CC75 CC81 CC92 DD04
 DD06 DD34 EE01
 4C086 AA02 AA03 BC42 BC48 BC50 BC69 GA02 GA04 GA07 GA08
 GA09 GA12 MA02 MA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA15 ZA66 ZA70
 ZA81 ZC02 ZC39