

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年6月7日(2007.6.7)

【公開番号】特開2001-302648(P2001-302648A)

【公開日】平成13年10月31日(2001.10.31)

【出願番号】特願2000-128775(P2000-128775)

【国際特許分類】

C 0 7 D 295/14 (2006.01)

C 0 7 D 295/08 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 295/14 A

C 0 7 D 295/08 A

C 0 7 D 487/04 1 4 6

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月18日(2007.4.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】ピペラジン誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(I)

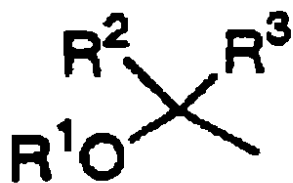
【化1】



(I)

[式中、Xはハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルスルホニルオキシを表し、naは1～8の整数を表し、 $R^a$ は、式(a)

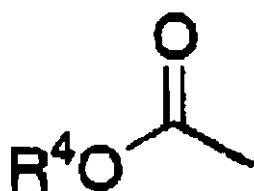
【化2】



(a)

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキルを表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)で表される基、または、式(b)

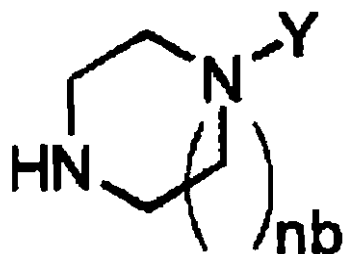
【化3】



(b)

(式中、R<sup>4</sup>は低級アルキルを表す)で表される基を表す]で表される化合物と一般式(I I)

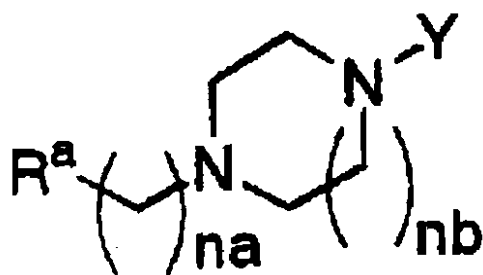
【化4】



(II)

(式中、Yはアミノ基の保護基を表し、nbは1または2を表す)で表される化合物を縮合させることを特徴とする一般式(I I I)

【化5】



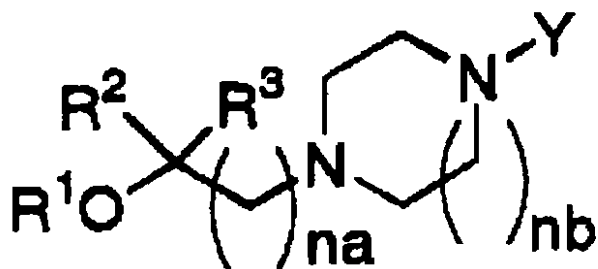
(III)

(式中、 $R^a$ 、 $na$ 、 $nb$ および $Y$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるピペラジン誘導体の製造法[ただし、 $R^a$ が式(a)で表される基であり、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ および $R^3$ がともにメチルであり、 $nb$ が1であり、かつ $Y$ がエトキシカルボニルの場合、 $na$ は5でない]。

【請求項2】  $R^a$ が式(a)で表される基である請求項1記載の製造法。

【請求項3】 一般式(III a)

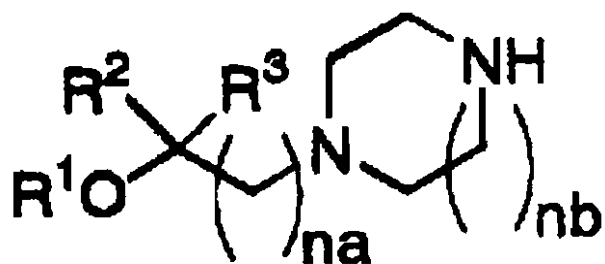
【化6】



(III a)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $na$ 、 $nb$ および $Y$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物におけるアミノ基の保護基を脱保護することを特徴とする一般式(IV)

【化7】

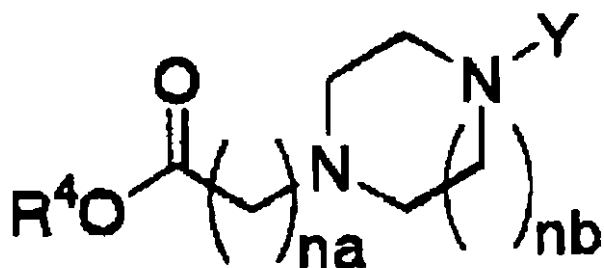


(IV)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、naおよびnbはそれぞれ前記と同義である)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体の製造法。

【請求項4】 一般式(IIIb)

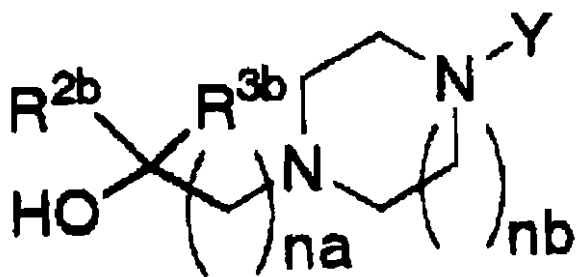
【化8】



(IIIb)

(式中、R<sup>4</sup>、Y、naおよびnbはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を有機金属試薬と反応させ、一般式(IIIc)

【化9】

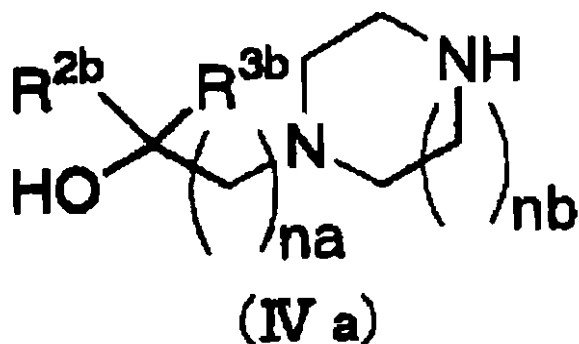


(IIIc)

(式中、R<sup>2b</sup>およびR<sup>3b</sup>は、同一で低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、Y、naおよびnbはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を製造し、さらにこの化合物におけるアミノ基の保護基を脱保護する

ことを特徴とする一般式 (IV a)

【化 1 0】

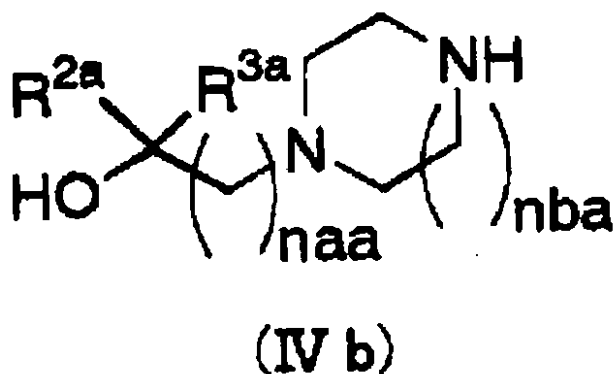


(式中、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体の製造法。

【請求項 5】 Yが接触還元で除去することができるアミノ基の保護基である請求項 1 ~ 4のいずれかに記載の製造法。

【請求項 6】 一般式 (IV b)

【化 1 1】

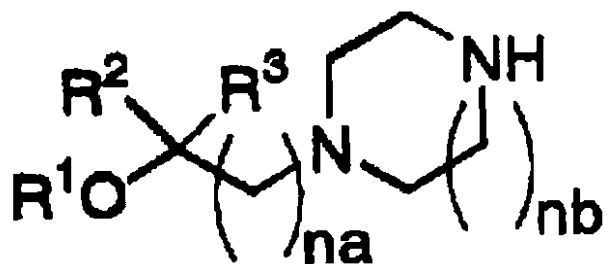


(式中、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ は、同一または異なって低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $naa$ は 1 ~ 8 の整数を表し、 $nba$ は 1 または 2 を表す。ただし、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ がともにメチルであり、 $nba$ が 1 である場合、 $naa$ は、1、2 または 5 でない)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体またはその塩。

【請求項 7】  $R^{2a}$ および $R^{3a}$ がともにメチルであり、 $naa$ が 3 または 4 であるか、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ がともにエチルであり、 $naa$ が 1 ~ 8 の整数である請求項 6 記載のピペラジニルカルピノール誘導体またはその塩。

【請求項 8】 一般式 (IV)

【化 1 2】



(IV)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体の製造法において、一般式(I)

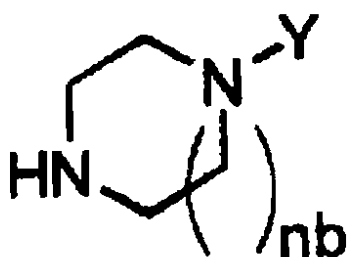
【化13】



(I)

(式中、 $X$ 、 $na$ および $R^a$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と一般式(II)

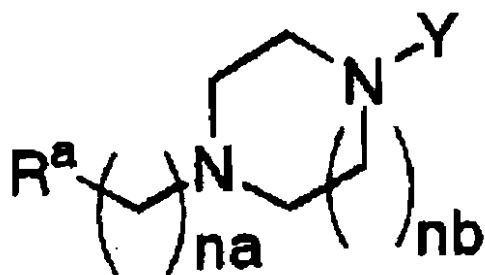
【化14】



(II)

(式中、 $Y$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を縮合させ、一般式(III)

【化15】



(III)

(式中、 $R^a$ 、 $na$ 、 $nb$ および $Y$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を製造する工程を含むことを特徴とする製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アデノシン $A_{2A}$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えばパーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に有効である[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の合成中間体として有用なピペラジン誘導体およびピペラジニルカルピノール誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来技術】

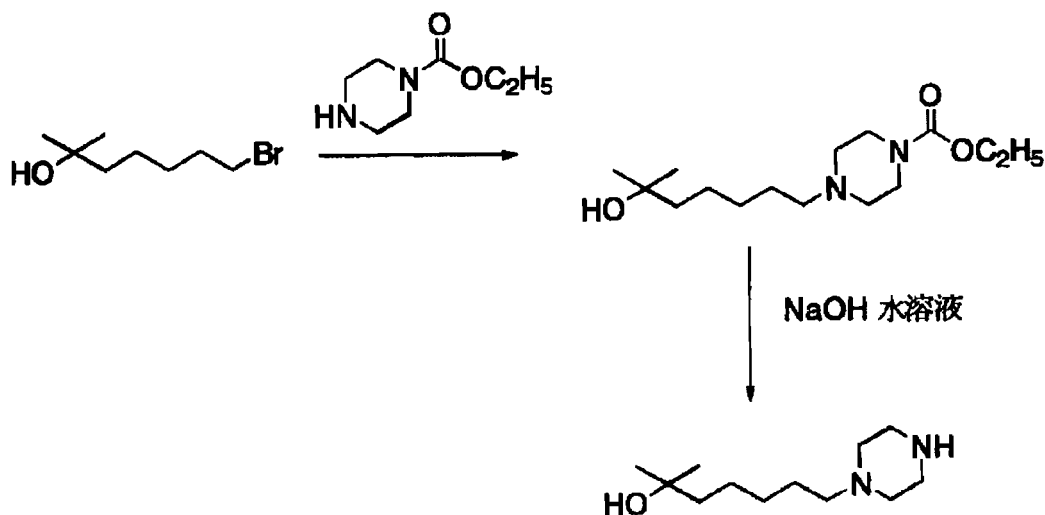
後述する一般式(IV)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体[以下、化合物(IV)と表現することもある。他の式番号の化合物についても同様である]のうち、 $na=1$ 、 $nb=1$ 、 $R^1=H$ 、 $R^2$ および $R^3$ =メチルである化合物は、5-リポキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するインドメタシン誘導体の合成中間体として知られている[ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブリティン(Chem. Pharm. Bull.), 42(4), 963(1994)]。また、 $na=2$ 、 $nb=1$ 、 $R^1=H$ 、 $R^2$ および $R^3$ =メチルである化合物はブラジキニン拮抗作用を有する1,4-ジヒドロピリジン誘導体の合成中間体として知られている[特開平11-106375号公報]。これらの化合物の製造は、公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.), 8, 338(1943)、特開平11-106375号公報等]により行うことができる。

【0003】

また、特開平6-247943号公報は化合物(IV)のうち $na=5$ 、 $nb=1$ 、 $R^1=H$ 、 $R^2$ および $R^3$ =メチルである化合物を以下のように製造する方法を開示している。

【0004】

【化16】



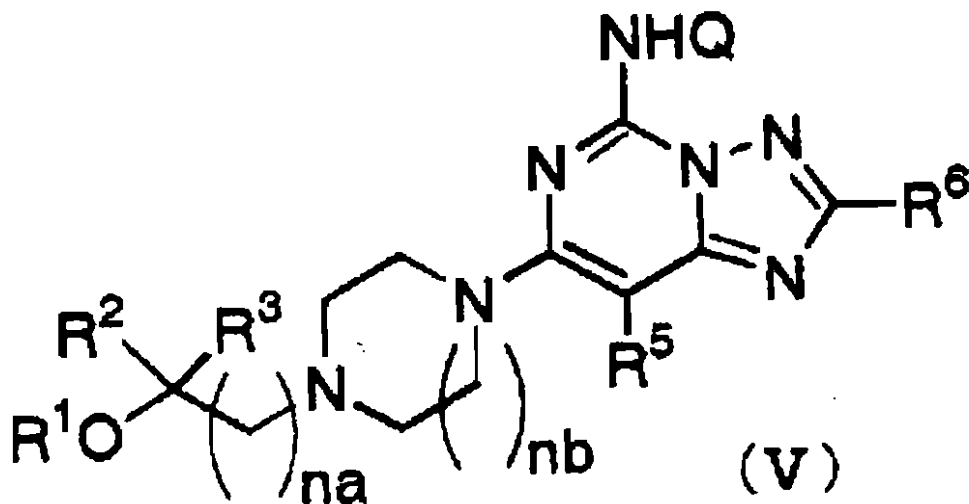
【 0 0 0 5 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

本発明の目的は、アデノシン $A_{2A}$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患（例えばパーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等）に有効である一般式（V）

【 0 0 0 6 】

【 化 1 7 】



【 0 0 0 7 】

（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、naおよびnbはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>5</sup>は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、R<sup>6</sup>は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、Qは、水素原子または3,4-ジメトキシベンジルを表す）で表される化合物（V）の合成中間体として有用なピペラジン誘導体およびピペラジニルカルビノール誘導体の汎用的な製造法を提供することにある。

【 0 0 0 8 】



## 【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の(1)～(3)、(5)の製造法および(4)の化合物を提供する。

(1)一般式(I)

【0009】

【化18】



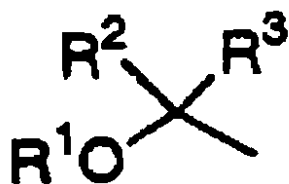
(I)

【0010】

[式中、Xはハロゲン、低級アルキルスルホニルオキシまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルオキシを表し、naは1～8の整数を表し、R<sup>a</sup>は、式(a)

【0011】

【化19】



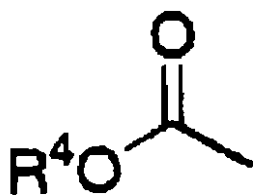
(a)

【0012】

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキルを表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)で表される基、または、式(b)

【0013】

【化20】



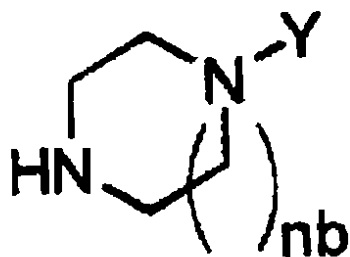
(b)

【 0 0 1 4 】

( 式中、 $R^4$ は低級アルキルを表す ) で表される基を表す ] で表される化合物と一般式 ( I I )

【 0 0 1 5 】

【 化 2 1 】



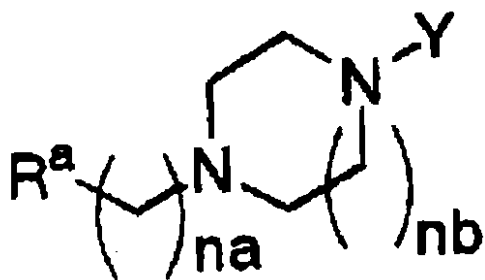
( II )

【 0 0 1 6 】

( 式中、 $Y$ はアミノ基の保護基を表し、 $nb$ は1または2を表す ) で表される化合物を縮合させることを特徴とする一般式 ( I I I )

【 0 0 1 7 】

【 化 2 2 】



( III )

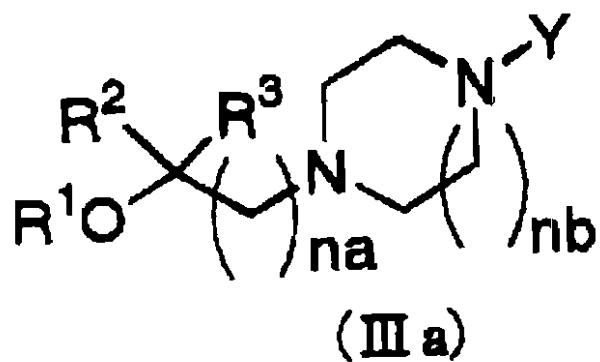
【 0 0 1 8 】

( 式中、 $R^a$ 、 $na$ 、 $nb$ および $Y$ はそれぞれ前記と同義である ) で表されるピペラジン誘導体の製造法 [ ただし、 $R^a$ が式 ( a ) で表される基であり、 $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ および $R^3$ がともにメチルであり、 $nb$ が1であり、かつ $Y$ がエトキシカルボニルの場合、 $na$ は5でない ]。

( 2 ) 一般式 ( I I I a )

【 0 0 1 9 】

【 化 2 3 】

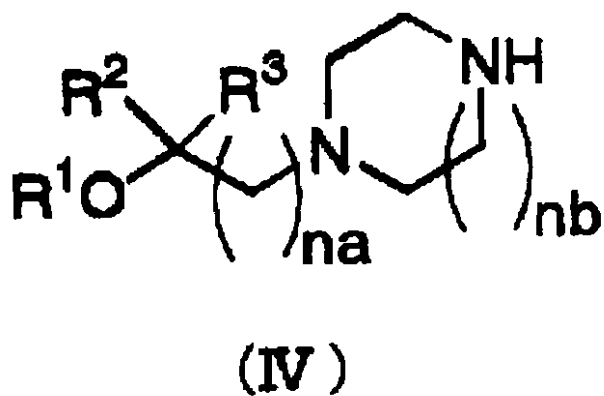


【0020】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $na$ 、 $nb$ および $Y$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物におけるアミノ基の保護基を脱保護することを特徴とする一般式(IV)

【0021】

【化24】



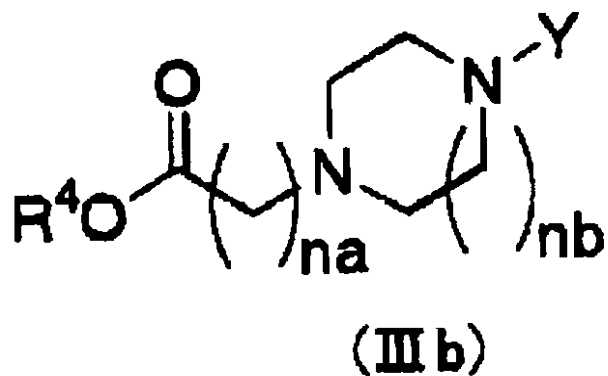
【0022】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるピペラジニルカルビノール誘導体の製造法。

(3)一般式(III b)

【0023】

【化25】

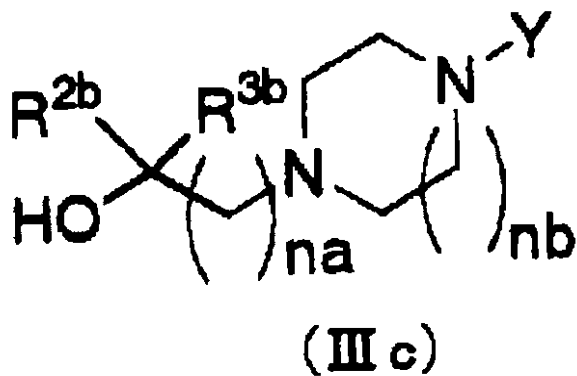


【 0 0 2 4 】

(式中、 $R^4$ 、 $Y$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を有機金属試薬と反応させ、一般式(III c)

【 0 0 2 5 】

【 化 2 6 】

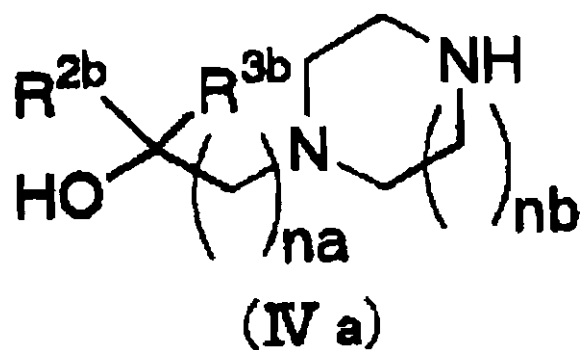


【 0 0 2 6 】

(式中、 $R^{2b}$ および $R^{3b}$ は、同一で低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $Y$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を製造し、さらにこの化合物におけるアミノ基の保護基を脱保護することを特徴とする一般式(IV a)

【 0 0 2 7 】

【 化 2 7 】



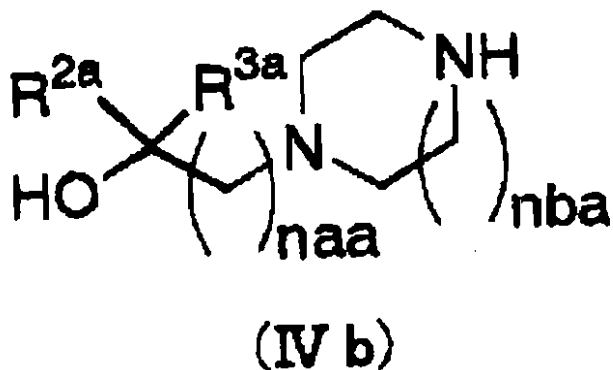
【0028】

(式中、 $R^{2b}$ 、 $R^{3b}$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体の製造法。

(4) 一般式(IVb)

【0029】

【化28】



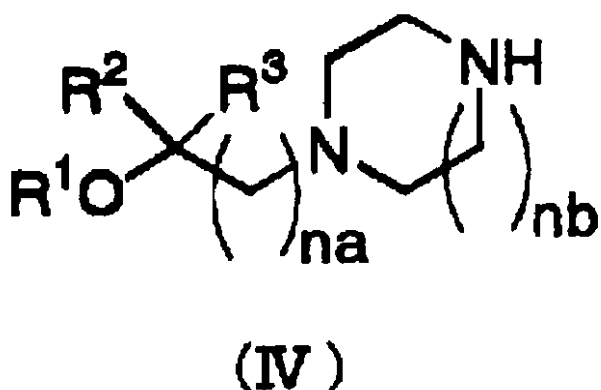
【0030】

(式中、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ は、同一または異なって低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、 $naa$ は1~8の整数を表し、 $nba$ は1または2を表す。ただし、 $R^{2a}$ および $R^{3a}$ がともにメチルであり、 $nba$ が1である場合、 $naa$ は、1、2または5でない)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体またはその塩。

(5) 一般式(IV)

【0031】

【化29】



【0032】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)で表されるピペラジニルカルピノール誘導体の製造法において、一般式(I)

【0033】

【化30】



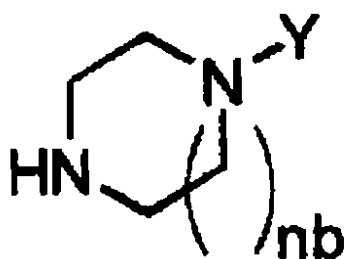
(I)

【0034】

(式中、X、naおよびR<sup>a</sup>はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物と一般式(I)

【0035】

【化31】



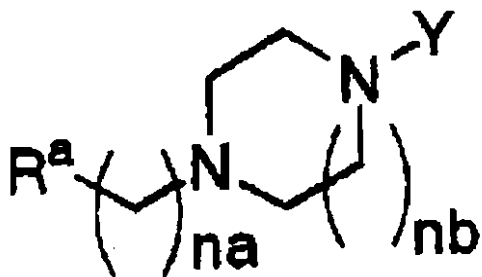
(II)

【0036】

(式中、Yおよびnbはそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を縮合させ、一般式(III)

【0037】

【化32】



(III)

【0038】

(式中、 $R^a$ 、 $na$ 、 $nb$ および $Y$ はそれぞれ前記と同義である)で表される化合物を製造する工程を含むことを特徴とする製造法。

【0039】

【発明の実施の形態】

化合物(I)~(IV)の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルキルスルホニルオキシの低級アルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数1~6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。

【0040】

アリールおよびアリールスルホニルオキシのアリール部分としてはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等があげられる。芳香族複素環基としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、より具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、トリアジニル等があげられる。

【0041】

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子があげられる。アミノ基の保護基としては、有機合成上、一般にアミノ基等に用いられる保護基[例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)(1981年)、ペプチド合成の基礎と実験第6刷、泉屋信夫他著、丸善株式会社出版(平成9年10月5日発行)等参照]等があげられ、例えば、置換もしくは非置換のベンジル、トリフェニルメチル、tert-ブトキシカルボニル、置換もしくは非置換のベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、イソニコチノイルオキシカルボニル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、p-トルエンスルホニル等があげられる。中でも、置換もしくは非置換のベンジル、置換もしくは非置換のベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、イソニコチノイルオキシカルボニル等の接触還元により除去できる保護基が好ましい。また、ここで、置換もしくは非置換のベンジルあるいは置換もしくは非置換のベンジルオキシカルボニルの置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、Phe-N=N-(式中、Pheは、フェニルを表す)等があげられ、その置換数は1~3である。また前記の低級アルキルまたは低級アルコキシの低級アルキル部分、ハロゲンとしては前記と同様のものがあげられる。

【0042】

置換アリール、置換芳香族複素環基、置換アリールスルホニルオキシの置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、例えば、低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ置換低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリール、アリーロキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、芳香族複素環基、ハロゲノアリーロキシ、ハロゲノアラルキルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、ホルミル、低級アルカノイル、アロイル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等があげられる。低級アルキルおよびヒドロキシ置換低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと

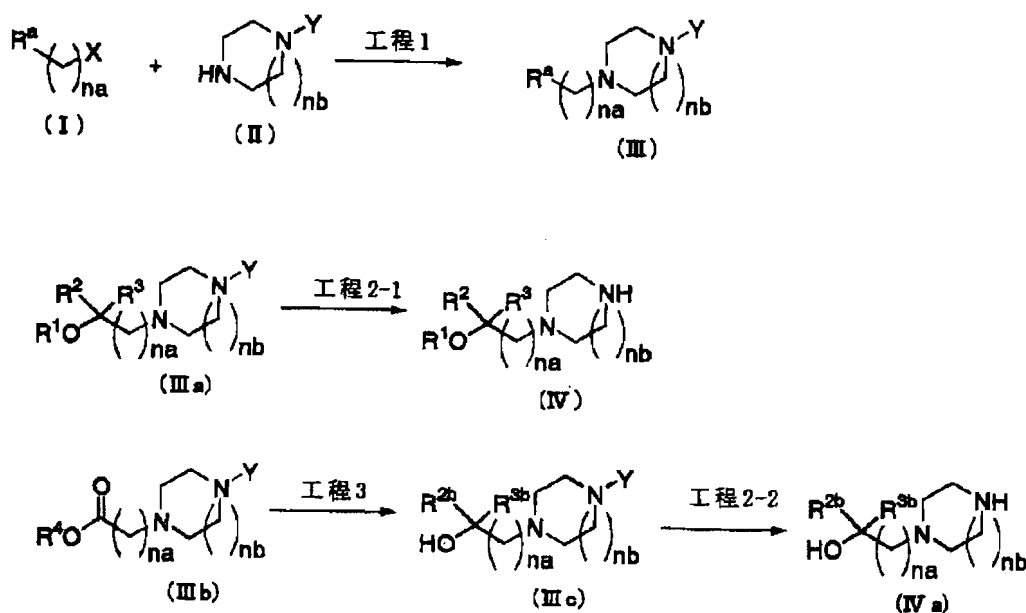
同義である。アリールおよびアリールオキシ、ハロゲノアリールオキシ、アロイル、アラルキル、アラルキルオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのアリール部分は、前記アリールと同義である。アラルキルおよびアラルキルオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのアルキレン部分としては前記低級アルキルから水素原子1つを除いた基があげられる。ハロゲンおよびハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、ハロゲノアリールオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのハロゲン部分は、前記ハロゲンと同義であり、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲノ低級アルコキシ、ハロゲノアリールオキシ、ハロゲノアラルキルオキシにおけるハロゲンの置換数は、好ましくは1~3である。芳香族複素環基は前記と同義である。ヒドロキシ置換低級アルキルのヒドロキシの置換数は、好ましくは1~3である。

## 【0043】

化合物(IVb)の塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩等があげられる。以下、本発明の製造法について説明する。

## 【0044】

## 【化33】



## 【0045】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $na$ および $nb$ はそれぞれ前記と同義である)

化合物(IV)は、工程1、工程2-1を行うことにより得ることができる。また、化合物(IVa) [化合物(IV)において、 $R^1$ が水素原子である化合物]は、工程1、工程3、工程2-2を行うことによっても得ることができる。

## 【0046】

以下に各工程について詳細に説明する。

## 工程1

化合物(I)は市販品として、または市販品として入手可能な対応するアルコールから有機合成上の一般的な手法により得ることができる。化合物(II)を反応に不活性な溶媒中、0.01当量~大過剰、好ましくは1.0~2.0当量の塩基の存在下、好ましくは1~5当量、より好ましくは2~4当量の化合物(I)と、室温~200℃で、好ましくは60~90℃で、好ましくは1分~48時間反応させることにより化合物(III)を得ることができる。反応に不活性な溶媒としてはテトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジエチレングリコール、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシ



ド (DMSO)、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等を単独もしくは混合して用いることができ、中でもDMFまたはエタノールが好ましく使用される。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン (DBU)、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等を用いることができ、中でもトリエチルアミンまたは炭酸カリウムが好ましく使用される。

#### 工程 2 - 1

化合物 ( I I I a ) の保護基 Y を脱保護することにより、化合物 ( I V ) を得ることができる。脱保護は、公知の有機化学的手法 [ 例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1981年)、ペプチド合成の基礎と実験 第6刷、泉屋信夫他著、丸善株式会社出版 (平成9年10月5日発行) 等参照 ] を用いて行うことができる。

#### 【 0 0 4 7 】

例えば、Y がベンジルの場合には化合物 ( I I I a ) を反応に不活性な溶媒に溶解もしくは懸濁し、0.01当量 ~ 大過剰、好ましくは 2.5 ~ 3.5 当量の酸性水溶液を添加し、好ましくは 1 ~ 100 重量 %、より好ましくは 10 ~ 20 重量 % のパラジウム - 炭素等を用いて、水素雰囲気下、0 ~ 100 °C、好ましくは室温で好ましくは 1分 ~ 48時間、接触還元することにより、化合物 ( I V ) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、酢酸エチル、蟻酸、酢酸、ジエチルエーテル、THF、ベンゼン、トルエン、DMF、ジオキサン等を単独または混合して用いることができ、中でも、メタノール、エタノールが好ましく使用できる。酸性水溶液の酸としては、塩酸、硫酸、蟻酸、酢酸等があげられ、中でも塩酸が好ましく使用される。

#### 工程 3

化合物 ( I I I b ) を反応に不活性な溶媒中、2 ~ 10当量、好ましくは 2.5 ~ 3.5 当量の対応する有機金属試薬と -100 ~ 50 °C、好ましくは -78 ~ 0 °C で 1分 ~ 48時間、反応させることにより化合物 ( I I I c ) を得ることができる。反応に不活性な溶媒としては THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン等を単独もしくは混合して用いることができ、中でも THF または ジエチルエーテル が好ましく使用される。有機金属試薬としては、以下の一般式

#### 【 0 0 4 8 】

#### 【 化 3 4 】



#### 【 0 0 4 9 】

( 式中、 $R^2$  は、前記と同義であり、Z はハロゲンを表す ) で表されるグリニャール試薬、リチウム試薬等があげられる。ここでハロゲンは前記と同義である。

#### 工程 2 - 2

化合物 ( I V a ) は、工程 2 - 1 と同様に操作をして、化合物 ( I I I c ) の保護基 Y

を脱保護することにより得ることができる。

【0050】

上記の各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等にして単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

化合物(IVb)の塩を取得したいとき、化合物(IVb)が塩の形で得られる場合は、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合は、化合物(IVb)を適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させ単離、精製すればよい。また、化合物(IVb)およびその塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもある。また化合物(IVb)の中には光学活性体が存在することもある。

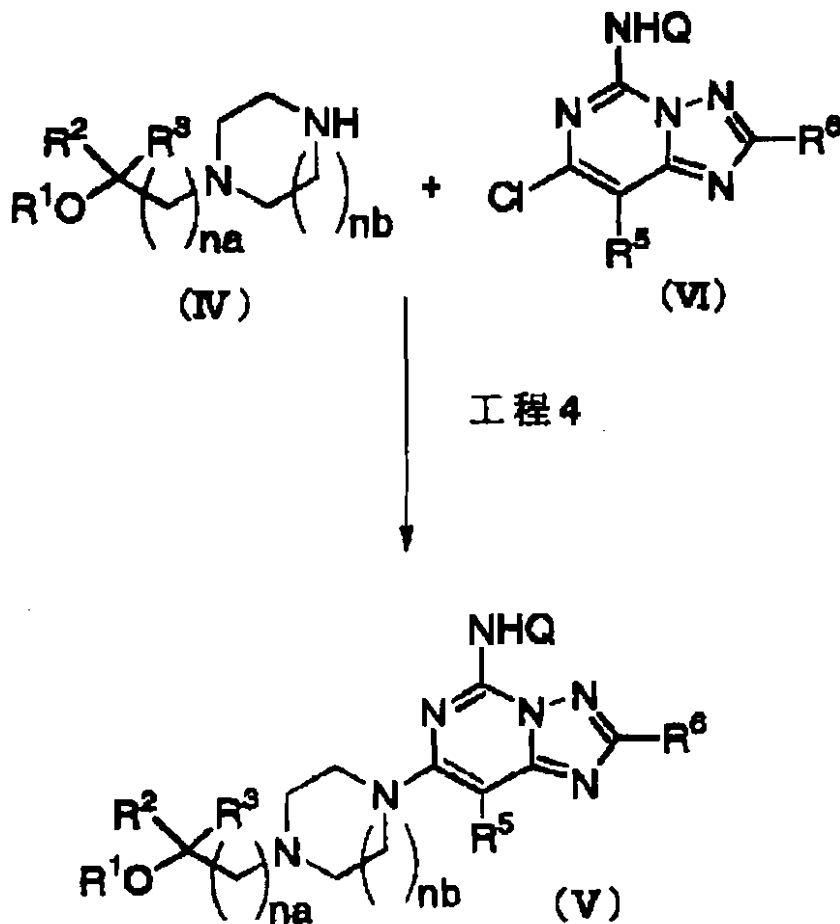
【0051】

さらに、化合物(IV)を例えば、以下の工程4のように処理することにより、アデノシン<sub>A<sub>2A</sub></sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患(例えばパーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等)に有効である化合物(V)を製造することができる。

工程4

【0052】

【化35】



【0053】

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、na、nbおよびQはそれぞれ前記と同義である)

化合物(VI)は、公知の方法、例えば、W098/42711号に記載の方法等に準じて、製造することができる。化合物(VI)を、無溶媒または反応に不活性な溶媒中、必要であれ

ば、1~5当量、好ましくは1~2当量塩基の存在下、1~5当量、好ましくは1~3当量の化合物(IV)と、10~200 で、好ましくは1分~48時間反応させることにより化合物(V)を得ることができる。反応に不活性な溶媒としてはTHF、ジオキサン、ジエチレングリコール、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等を単独もしくは混合して用いることができ、中でもDMFまたはエタノールが好ましく使用される。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等を用いることができ、中でもDBUが好ましく使用される。

【0054】

以下に化合物(IV)から合成される化合物(V)の薬理作用について具体例を挙げて説明する。

試験例1 アデノシン受容体結合作用(アデノシン $A_{2A}$ 受容体結合試験)

Brunsらの方法[モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology), 29, 331(1986)]に準じて行った。

【0055】

ラット線条体を、氷冷した50 mmol/Lトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン・塩酸塩(Tris HCl)緩衝液(pH 7.7)中で、ポリトロンホモジナイザー(Kinematica社製)を用いて懸濁した。懸濁液を遠心分離し(50,000×g, 10分間)、得られた沈殿物に再び同量の50 mmol/L Tris HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5 mg(湿重量)/mLの組織濃度になるように50 mmol/L Tris HCl 緩衝液[10 mmol/L塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ0.02ユニット/mg組織(Sigma社製)を含む]を加え懸濁した。

【0056】

上記の精製した細胞懸濁液、1 mLにトリチウムで標識したCGS 21680 { $^3\text{H}$ -2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン:40キュリー/mmol; ニュー・イングランド・ニュークリア(New England Nuclear)社製[ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics), 251, 888(1981)]} 50  $\mu\text{L}$ (最終濃度4.0 nmol/L)および試験化合物50  $\mu\text{L}$ を加えた。混合液を25 で120分間静置後、ガラス繊維濾紙(GF/C; Whatman 社製)上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5  $\mu\text{L}$ の50 mmol/L Tris HCl緩衝液で3回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター(EX-H; 和光純薬工業社製)を加え、放射エネルギーを液体シンチレーションカウンター(Packard社製)で測定した。

【0057】

試験化合物の $A_{2A}$ 受容体結合( $^3\text{H}$ -CGS 21680結合)に対する阻害率の算出は次式により行った。

【0058】

【数1】

$$\text{阻害率(\%)} = \{1 - A/B\} \times 100$$

**A**: 薬物存在下での結合量-非特異的結合量

**B**: 全結合量-非特異的結合量

【0059】

(注)全結合量とは、試験化合物非存在下での $^3\text{H}$ -CGS 21680結合放射エネルギーである。非特異的結合量とは、100 mmol/Lシクロペンチルアデノシン(CPA; Sigma 社製)存在下での $^3\text{H}$ -

CGS 21680結合放射能である。薬物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での<sup>3</sup>H-CGS 21680結合放射能である。

結果を第1表に示す。

【0060】

【表1】

**第1表**

化合物番号	ラット A <sub>2A</sub> 受容体結合阻害率 (%)	
	10 <sup>-6</sup> mol/L	10 <sup>-7</sup> mol/L
A	81	42
B	81	-
C	30	-
D	33	-
G	87	-

【0061】

第1表より、化合物(V)は強力なアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を示し、化合物(V)を有効成分とする薬剤はアデノシンA<sub>2A</sub>受容体の機能亢進に由来する各種疾患(例えばパーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等)に有効であることが示唆された。

試験例2 CGS 21680誘発カタレプシー(強硬症)に対する作用

パーキンソン病は黒質-線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。CGS 21680(アデノシンA<sub>2A</sub>受容体作動薬)を脳室内に投与すると、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体を介して直接線条体の中型棘状神経(medium sized spinyneuron)におけるギャバ(GABA)作働性抑制性シナプス伝達が抑制される。[ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス(Journal of Neuroscience), 16, 605(1996)]。このことから、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体作動薬は線条体から淡蒼球外節へのGABA作働性神経の出力に促進的に機能し、その結果、CGS 21680投与でカタレプシーが惹起されるものと考えられている。

【0062】

5週齢の雄性ddYマウス(体重22~25 g、日本SLC)を1群10匹用いて実験を行った。CGS 21680(RBI社製)を生理食塩液(大塚製薬社製)に溶解し、10 μg/20 μLの濃度でマウス脳室内に注入した。試験化合物は0.5%メチルセルロース(以後、MCと略す)含有蒸留水(大塚製薬社製)で懸濁して用いた。CGS 21680を脳室内に注入する30分前に、試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない溶液(0.5% MC含有蒸留水:対照)をそれぞれ経口投与した(マウス体重10 gあたり0.1 mL)。試験化合物投与1時間後に1匹ずつ高さ4.5 cm、幅1.0 cmの垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。試験化合物は全て10 mg/kg 経口投与した。第2表にカタレプシースコアの判定基準を示す。

【0063】

【表2】

第2表

スコア	カタレプシーの持続時間
0	前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満。
1	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満。
2	前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満。
3	(1) 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満かつ後肢の持続時間が10秒以上。
4	(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満。または (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上。
5	前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上。

【0064】

効果の判定は1群10匹のカタレプシースコアを合計し行った(満点50点)。合計スコアが40点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は10例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少度を百分率として示した。

【0065】

結果を第3表に示す。

【0066】

【表3】

第3表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率(%)
0.5% MC (対照)	10	50	0	0
A	10	0	10	100
B	10	8	9	84
C	10	10	8	80
D	10	9	9	82
G	10	11	9	78

【0067】

以上、試験例2により、化合物(V)の抗パーキンソン病作用が示された。

#### 試験例3 強制水泳法(不動時間の測定)

試験動物としては、雄性ddYマウス(体重21~26g、日本SLC)を1群8もしくは10匹で利用した。予備飼育期間中は、室温 $23 \pm 1$ 、湿度 $55 \pm 5$ %の動物室で飼育し餌、水は自由に摂取させた。使用動物からは、あらかじめ自発性、筋緊張性、視認性等で異常反応を示す個体は除外した。試験化合物は、0.5% MC含有蒸留水に懸濁して、試験開始1時間前に経口投与した。陰性対照群には、0.5% MC含有蒸留水のみを10mL/kg経口投与した。不動時間の測定はPorsoltの方法[Arch. int Pharmacodyn., 229, 327(1977)]に準じて行った。すなわち、透明アクリル製の円筒形水槽(直径10cm、高さ25cm)に、水温 $23 \pm 1$ の水を深さ9cmに張ってマウスを6分間泳がせた。水槽中の入水直後のマウスは、水槽から逃れようと泳ぎ回るが1~2分間経過するとその動きは徐々に減少する。不動時間の測定は2分間放置して、その後の4分間(240秒)における逃避行動を示さなかった時間(不動時間:行動的絶望)を秒単位で計測した。日内リズムの影響を少なくするため、1群8もしくは10匹をそれぞれ午前、午後の4もしくは5匹ずつに分けて実験を行った。なお、不動時間測定は、2匹を同時に観察して行い、観察者には溶媒単独投与、試験化合物の投与量の区別はブラインドで行った。結果の統計解析については、溶媒単独投与対照群と各試験化合物投与群の多重比較検定をSteel-test法を用いて行った。

【0068】

結果を第4表-1、第4表-2に示す。

【0069】

【表4】

第4表-1		
試験化合物	例数	不動時間(秒)
0.5% MC (陰性対照)	8	176.6 $\pm$ 20.9
A	8	22.1 $\pm$ 8.8**

\*\* : p<0.01

【0070】

【表5】

第4表-2		
試験化合物	例数	不動時間(秒)
0.5% MC (陰性対照)	10	182.3 $\pm$ 21.8
B	10	93.4 $\pm$ 17.4*

\* : p<0.05,

【0071】

試験例3により、化合物(V)の抗うつ病作用が示された。以下に本発明の実施例を示す。

【0072】

【実施例】

実施例1

1-(トリフェニルメチル)-4-(エトキシカルボニルメチル)ピペラジン(化合物1)

1-(トリフェニルメチル)ピペラジン 1.64 g (5.00 mmol)をDMF 25 mLおよびトリエチルアミン 2.5 mLに溶解し、氷冷下プロモ酢酸エチル0.83 mL (7.50 mmol)を加えて室温で約2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル - ヘキサン) で精製し、標記化合物1.87gを白色固体として得た (収率: 90.3%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.10-7.46 (m, 15H), 4.16 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.04-2.75 (brs, 8H), 1.25 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

【0073】

#### 実施例2

1-ベンジル-4-[2-(メトキシカルボニル)エチル]ピペラジン (化合物2)

1-ベンジルピペラジン 40.7 g (230 mmol) をDMF 450 mLおよびトリエチルアミン 50 mLに溶解し、氷冷下3-プロモプロピオン酸メチル 35.1 g (210 mmol) を加え、60 で約2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% メタノール - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物57.4 gをタール状物として得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.23-7.31 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.69 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.42-2.72 (m, 10H)

【0074】

#### 実施例3

1-ベンジル-4-[3-(エトキシカルボニル)プロピル]ピペラジン (化合物3)

1-ベンジルピペラジン 7.05 g (40.0 mmol) をエタノール 80 mLに溶解し、氷冷下4-プロモ酪酸エチル 7.80 g (48.0 mmol) を加え、約4時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて水層をアルカリ性に調整した後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物13.5gを褐色タール状物として得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.23-7.31 (m, 5H), 4.11 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.29-2.46 (m, 12H), 1.80 (tt,  $J = 7.3, 7.3$  Hz, 2H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

【0075】

#### 実施例4

1-ベンジル-4-[4-(エトキシカルボニル)ブチル]ピペラジン (化合物4)

1-ベンジルピペラジン 7.05 g (40.0 mmol) をエタノール100 mLに溶解し、氷冷下5-プロモ吉草酸エチル10.5 g (50.0 mmol) および炭酸カリウム5.50 g (40.0mmol) を加え、約2時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液から不溶物を濾別した後、溶媒を留去して得られる残渣に、水、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物10.1 gを褐色タール状物として得た (収率: 82.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.23-7.31 (m, 5H), 4.11 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.28-2.47 (m, 12H), 1.48-1.66 (m, 4H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

【0076】

#### 実施例5

1-ベンジル-4-[5-(エトキシカルボニル)ペンチル]ピペラジン (化合物5)

1-ベンジルピペラジン 7.05 g (40.0 mmol) および6-プロモヘキサン酸エチル11.2 g (50 mmol) を用いて、実施例4とほぼ同様の手法により、標記化合物11.5gを褐色タール状物として得た (収率: 89.9%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.22-7.31 (m, 5H), 4.11 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.24-2.47 (m, 12H), 1.22-1.69 (m, 6H), 1.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)

【0077】

#### 参考例1

1-メシロキシ-3-メチル-3-ブタノール (化合物6)

3-メチル-1,3-ブタンジオール37.4 g (360 mmol) を塩化メチレン500 mLおよびトリエ

チルアミン57.8 mL (450 mmol) に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロリド23.2 mL (300 mmol) を加え、室温で約2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られる残渣に1 mol/L塩酸および酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して標記化合物56.0 gを無色透明液体として得た (収率：定量的)。この生成物はさらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.42 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.29 (s, 6H)

【0078】

#### 実施例6

1-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピペラジン (化合物7)

A法：実施例2で得られる化合物2 13.1 g (50.0 mmol) をTHF 200 mLに溶解し、-78 °Cに冷却してから1.14 mol/Lメチルリチウム-ジエチルエーテル溶液100 mL (114 mmol) を加え、室温まで1時間かけて昇温した。反応終了後、反応溶液に、水、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15% メタノール - 酢酸エチル) で精製し、標記化合物11.8 gをうす褐色タール状物として得た (収率：90.1%)。

B法：参考例1で得られた化合物6 56.0 g (正味300 mmol) をエタノール400 mLに溶解し、これに1-ベンジルピペラジン35.3 g (200 mmol) および炭酸カリウム41.5 g (300 mmol) を加えて約2時間加熱還流した。反応終了後、不溶物を濾別した後、溶媒を留去して得られる残渣を1 mol/L塩酸 1000 mLに溶解し、酢酸エチルで2回洗浄した。氷冷下水層に炭酸水素ナトリウムを加えて飽和溶液とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して標記化合物64.0 gを褐色油状物として得た (収率：定量的)。得られた生成物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.23-7.30 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 2.63 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.28-2.80 (m, 8H), 1.59 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

#### 実施例7

1-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)ピペラジン (化合物14)

実施例3で得られる化合物3 13.5 g (正味40.0 mmol) を用いて、実施例6のA法とほぼ同様の手法により1-ベンジル-4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)ピペラジン (化合物8) 12.4 gをうす茶色油状物として得た (収率：定量的)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.23-7.30 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 2.31-2.47 (m, 10H), 1.62-1.64 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)

前記で得られる化合物8 12.4 g (45.0 mmol) を用いて、後述する実施例12とほぼ同様の手法により標記化合物8.40 gを黄色油状物として得た (収率：定量的)。得られた生成物はトルエン共沸操作を行わずに次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.86 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.10-2.45 (m, 6H), 1.56-1.58 (m, 4H), 1.15 (s, 6H)

【0079】

#### 実施例8

1-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)ピペラジン (化合物15)

実施例4で得られる化合物4 10.1 g (33.0 mmol) を用いて、実施例6のA法とほぼ同様の手法により1-ベンジル-4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)ピペラジン (化合物9) 8.55 gをうす黄色固体として得た (収率：89.2%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.23-7.30 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.25-2.60 (m, 10H), 1.30-1.66 (m, 6H), 1.20 (s, 6H)

前記で得られる化合物9 8.55 g (29.4 mmol) を用いて、後述する実施例12とほぼ同様の手法により標記化合物を黄色油状物として得た。さらに得られた生成物をトルエン共沸操作に付し、5.56 gを白色固体として得た (収率：94.4%)。



$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.87 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.26-2.50 (m, 6H), 1.92 (brs, 1 H), 1.30-1.55 (m, 6H), 1.15 (s, 6H)

【0080】

#### 実施例9

1-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)ピペラジン (化合物16)

実施例5で得られる化合物5 9.55 g (30.0 mmol) を用いて、実施例6のA法とほぼ同様の手法により1-ベンジル-4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)ピペラジン (化合物10) 9.56 gをうす褐色液体として得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.16-7.32 (m, 5H), 3.51 (s, 2H), 2.28-2.48 (m, 10H), 1.24-1.58 (m, 8H), 1.20 (s, 6H)

前記で得られる化合物10 6.09 g (20.0 mmol) を用いて、後述する実施例12とほぼ同様の手法により標記化合物を黄色油状物として得た。さらに得られた生成物をトルエン共沸操作に付し、4.45 gを白色固体として得た (収率: 84.8%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.89 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.26-2.45 (m, 6H), 1.70 (brs, 2 H (overlapped)), 1.30-1.56 (m, 8H), 1.20 (s, 6H)

【0081】

#### 実施例10

1-(3-エチル-3-ヒドロキシペンチル)ピペラジン (化合物18)

実施例2で得られる化合物2 6.55 g (25.0 mmol) をTHF 85 mLに溶解し、-78 に冷却してから1.01 mol/Lエチルマグネシウムプロミド - THF溶液75 mL (75.8 mmol) を加え、室温まで1時間かけて昇温した。反応終了後、反応溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% メタノール - クロロホルム) で精製し、1-ベンジル-4-(3-ヒドロキシ-3-エチルペンチル)ピペラジン (化合物11) 5.90 gをうす黄色油状物として得た (収率: 81.3%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.20-7.36 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 2.58 (t,  $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.46 (brt, 4H), 1.36-1.60 (m, 4H), 0.84 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H)

前記で得られる化合物11 5.90 g (20.3 mmol)を用いて、後述する実施例12とほぼ同様の手法により標記化合物4.24 gを黄色油状物として得た (収率: 定量的)。得られた生成物はトルエン共沸操作を行わずに次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.88 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.44-2.59 (m, 6H), 1.38-1.59 (m, 6H), 0.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H)

【0082】

#### 実施例11

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン (化合物12)

実施例1で得られる化合物1 8.09 g (19.5 mmol) をTHF 60 mLに溶解し、-78 に冷却してから1.06 mol/Lメチルリチウム - ジエチルエーテル溶液55.2 mL (58.5 mmol) を加え、室温まで1時間かけて昇温した。反応終了後、反応溶液に、水、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣を続いてアセトン20 mLに溶解し、これに濃塩酸4.0 mLを加えて室温で約1.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加えて水層を酢酸エチルで洗浄した後、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて水層を強アルカリ性に調整した。水層をクロロホルム - イソプロパノール混合溶媒で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニア水 - メタノール - クロロホルム (1:10:90)) で精製し、標記化合物2.32 gを黄色油状物として得た (収率: 75.3%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.90 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.60 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.23 (s, 2H), 1.16 (s, 6H)

【0083】

#### 実施例12

## 1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピペラジン (化合物13)

実施例6で得られる化合物7 64.0 g (正味200 mmol) をメタノール800 mLおよび2 mol/L塩酸200 mLに溶解し、これに10% (wt/wt) パラジウム - 炭素 (50% wt/wt含水) 9.60 gを加えて水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応終了後、不溶物をセライト濾過し、溶媒を留去して得られる残渣に2 mol/L塩酸を加えて液性を酸性とした。水層を酢酸エチルで2回洗浄した後、水酸化ナトリウム (固体) を加えて液性を強アルカリ性とし、水層をクロロホルム - イソプロパノール混合溶媒で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して標記化合物を黄色油状物として得た。得られた油状生成物からさらにトルエンで溶媒を共沸留去して、標記化合物30.3 gをうす黄色固体として得た (収率: 87.8%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.90 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.63 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.35-2.65 (m, 4H), 1.62 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.22 (s, 6H)

なお、本化合物は参考例1、実施例6のB法、実施例12の手法に準じて、その単離精製法を一部変更することにより、1塩酸塩として単離することができる。その一連の操作を以下に示す。

## 【0084】

3-メチル-1,3-ブタンジオール37.5 g (360 mmol) を塩化メチレン 600 mLおよびトリエチルアミン 58.4 mL (450 mmol) に溶解し、氷冷下メタンスルホニルクロライド 23.2 mL (300 mmol) を加えて室温で約2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル 400 mLを加えると白色結晶が析出した。結晶を濾別、さらに酢酸エチルで洗浄後、濾液と洗液を集めて溶媒を留去して化合物6 (粗生成品) 65.7 gを淡黄色油状物として得た。こうして得られた化合物6 (粗生成品) 65.7 gをエタノール 400 mLに溶解し、これに1-ベンジルピペラジン 35.3 g (200 mmol) および炭酸カリウム 41.4 g (300 mmol) を加えて約2時間還流した。反応終了後、不溶物を濾別・洗浄し、濾液に飽和アンモニアエタノール溶液350 mLを加えたところ白色結晶が析出した。この結晶を濾取し、さらに、これにエタノールを加えて再結晶し、化合物7 62.0 g (2塩酸塩として185 mmol、収率: 92.4%) を綿状白色結晶として得た。続いて化合物7 (2塩酸塩) 62.0 g (185 mmol) を蒸留水300 mLおよびエタノール1000 mLに溶解し、10% (wt/wt) パラジウム - 炭素 (50% wt/wt含水) 8.0 gを蒸留水100 mLに懸濁させながら加え、水素ガスをバブリングしながら室温で約5時間攪拌した。反応終了後、パラジウム - 炭素を濾別し、濾液および洗液 (蒸留水) から、減圧下溶媒を留去して、化合物13の塩酸塩 (粗生成物) を白色粉末として得た。得られた化合物13の塩酸塩 (粗生成物) にエタノール400 mLを加え、氷冷下、飽和アンモニアエタノール溶液400 mLを加えて溶液を塩基性にした。室温で20分間攪拌した後、不溶物を濾別・洗浄 (エタノール) し、濾液から溶媒を減圧留去した。得られた残渣をさらに精製するため、クロロホルム700 mLを加えて攪拌し、不溶物を濾別し濾液を減圧濃縮して化合物13の塩酸塩 32.6 gを白色結晶として得た (1塩酸塩として156 mmol、収率: 78.0%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.22 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.71 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.64 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.21 (s, 6H)

## 【0085】

## 実施例13

## 1-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)ピペラジン (化合物17)

実施例1で得られる化合物1 8.30 g (20.0 mmol) と1.01 mol/Lエチルマグネシウムブロミド - THF溶液60 mL (60.6 mmol) を用いて、実施例6のA法とほぼ同様の手法により、黄色油状物6.78 gを得た。得られた油状物にアセトン30.0 mL、濃塩酸4.0 mLを加え、室温で約2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、水層をクロロホルムで洗浄した。水層に水酸化ナトリウムを加えて強アルカリ性にした後、クロロホルム - イソプロパノール混合溶媒 (混合比5:1) で抽出した。有機層から減圧下で溶媒留去して標記化合物3.00 gを黄色油状物として得た (収率: 80.6%)。得られた生成物はトルエン共沸操作を行わずに次の反応に用いた。

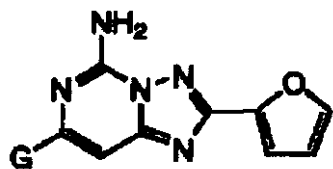
$^1\text{H}$  NMR (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.87 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.57 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.29-1.54 (m, 4H), 0.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H)

実施例で得られる化合物 (I V) を公知の方法 [ W098/42711号公報等 ] で得られる5-アミノ-7-クロロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1,5-c]ピリミジン誘導体と反応させることにより、アデノシン $A_{2A}$ 受容体の機能亢進に由来する各種疾患 (例えばパーキンソン病、老人性痴呆症またはうつ病等) に有効である化合物 (V) を合成することができる。以下、参考例にてその具体例を例示する。以下、参考例2~8で合成した化合物A~Gの構造式を表5に示す。

【 0 0 8 6 】

【 表 6 】

表5



化合物番号	G
A	<p>Structure A: A piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and a 2-hydroxypropan-2-yl group on the other, connected via a methylene bridge to the 5-position of the pyrimidine core.</p>
B	<p>Structure B: A piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and a 2-hydroxybutan-2-yl group on the other, connected via a methylene bridge to the 5-position of the pyrimidine core.</p>
C	<p>Structure C: A piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and a 2-hydroxypentan-2-yl group on the other, connected via a methylene bridge to the 5-position of the pyrimidine core.</p>
D	<p>Structure D: A piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and a 2-hydroxyhexan-2-yl group on the other, connected via a methylene bridge to the 5-position of the pyrimidine core.</p>
E	<p>Structure E: A piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and a 2-hydroxyheptan-2-yl group on the other, connected via a methylene bridge to the 5-position of the pyrimidine core.</p>
F	<p>Structure F: A piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and a 2-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl group on the other, connected via a methylene bridge to the 5-position of the pyrimidine core.</p>
G	<p>Structure G: A piperazine ring with a methyl group on one nitrogen and a 2-hydroxy-3,3-dimethylpentan-2-yl group on the other, connected via a methylene bridge to the 5-position of the pyrimidine core.</p>

## 【0087】

## 参考例2

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物A)

5-アミノ-7-クロロ-2-(2-フリル)[1, 2, 4] トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン 500 mg (2.12 mmol) をDMSO 7 mLに溶解し、DBU 0.95 mL (6.36 mmol)、実施例12で得られる化合物12 1.50 g (9.50 mmol) を加え、140 °Cで約2時間撹拌した。反応終了後、反応物に水、クロロホルムを加えて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% メタノール-クロロホルム) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で再結晶して、標記化合物 250 mgを白色粉末として得た (収率33%)。

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.58 (dd,  $J = 0.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.71 (brs, 2H), 3.55 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.96 (brs, 1H), 2.73 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.39 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)

Mass (m/z): 357 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr): 3853, 1678, 1608, 1558, 1471, 1331  $\text{cm}^{-1}$

融点: 235-236

元素分析:  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$  として

計算値 (%): C = 57.13, H = 6.49, N = 27.43

実測値 (%): C = 57.28, H = 6.58, N = 27.48

参考例2の方法に準じ、対応するピペラジン誘導体 (化合物13-18) を用いて以下参考例3~8を行い、化合物B~化合物Gを得た。

## 【0088】

## 参考例3

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物B)

収率: 59% (トルエン-ヘキサンで再結晶; うす茶色粉末)

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.58 (dd,  $J = 0.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.87 (brs, 2H), 3.54 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.68 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 1.67 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)

Mass (m/z): 371 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr): 3389, 3107, 2966, 2937, 2837, 1670, 1660, 1639, 1622, 1597, 1549, 1439, 1225  $\text{cm}^{-1}$

融点: 194-195

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2$  として

計算値 (%): C = 58.21, H = 6.78, N = 26.40

実測値 (%): C = 58.26, H = 7.00, N = 26.49

## 【0089】

## 参考例4

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物C)

収率: 68% (酢酸エチルで再結晶; 白色粉末)

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.58 (dd,  $J = 0.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.78 (brs, 2H), 3.57 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.59 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.45 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 1.58-1.74 (m, 4H), 1.22 (s, 6H)

Mass (m/z): 385 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr): 3417, 3153, 2958, 2819, 2364, 1647, 1610, 1560, 1514, 1444, 1417, 1381

, 1335, 1236, 1126, 984, 770  $\text{cm}^{-1}$

融点 : 178

元素分析 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 57.13, H = 6.49, N = 27.43

実測値 (%) : C = 57.28, H = 6.58, N = 27.48

【 0 0 9 0 】

参考例5

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物D)

収率 : 49% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.90 (brs, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.26-1.56 (m, 6H), 1.22 (s, 6H)

Mass (m/z) : 399 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr) : 3417, 3389, 3278, 3167, 2958, 2847, 2359, 1662, 1614, 1564, 1513, 1444, 1417, 1378, 1336, 1234, 773  $\text{cm}^{-1}$

融点 : 148

元素分析 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C = 57.04, H = 7.51, N = 23.28

実測値 (%) : C = 57.07, H = 7.55, N = 23.21

【 0 0 9 1 】

参考例6

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物E)

収率 : 44% (酢酸エチルで再結晶 ; 白色粉末)

$^1\text{H}$  NMR (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.79 (brs, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22-1.56 (m, 8H), 1.22 (s, 6H)

Mass (m/z) : 414 ( $\text{M}^+ + 1$ )

IR (KBr) : 3458, 3336, 2940, 1654, 1610, 1554, 1512, 1444, 1333, 1228, 985, 906, 770  $\text{cm}^{-1}$

融点 : 144-145

元素分析 :  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0.2\text{AcOEt}$  (酢酸エチル)として

計算値 (%) : C = 60.73, H = 7.62, N = 22.74

実測値 (%) : C = 60.67, H = 7.48, N = 22.94

【 0 0 9 2 】

参考例7

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(2-エチル-2-ヒドロキシブチル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物F)

収率 : 71% (トルエン-ヘキサンで再結晶 ; うす茶色針状晶)

$^1\text{H}$  NMR (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (brs, 2H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.91 (brs, 1H), 2.71 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.48 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 6H)

Mass (m/z) : 385 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr) : 3410, 3107, 2966, 2951, 2361, 1655, 1616, 1605, 1558, 1446, 1236  $\text{cm}^{-1}$

融点 : 212-213

元素分析 :  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ として

計算値 (%) : C = 59.20, H = 7.06, N = 25.44

実測値 (%) : C = 59.52, H = 7.20, N = 25.61

【 0 0 9 3 】

参考例 8

5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(3-エチル-3-ヒドロキシペンチル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン (化合物G)

収率 : 42% (エタノール-酢酸エチルで再結晶 ; うす黄色粉末)

$^1\text{H NMR}$  (\_\_\_ppm,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.58 (dd,  $J = 0.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.65 (brs, 2H), 3.55 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 2.59-2.65 (m, 6H), 1.40-1.69 (m, 6H), 0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 6H)

Mass (m/z) : 399 ( $\text{M}^+$ )

IR (KBr) : 3278, 2968, 2833, 2808, 2361, 1659, 1651, 1605, 1441, 1417, 1336, 1236, 1201  $\text{cm}^{-1}$

融点 : 183

元素分析 :  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2$  として

計算値 (%) : C = 60.13, H = 7.32, N = 24.54

実測値 (%) : C = 60.17, H = 7.49, N = 24.63

【 0 0 9 4 】

【 発明の効果 】

本発明によりパーキンソン氏病治療作用、抗うつ作用を有する[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体の合成中間体として有用なピペラジン誘導体およびピペラジニルカルビノール誘導体の汎用的な合成法を提供することができる。