(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 401/04

(11) 공개번호 특2003-0060947
(43) 공개일자 2003년07월16일

(21) 출원번호 10-2003-7006824
(22) 출원일자 2003년05월20일
번역문 제출일자 2003년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2001/02569
(87) 국제공개번호 WO 2002/40456
(86) 국제출원출원일자 2001년11월20일
(87) 국제공개일자 2002년05월23일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 필리핀, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 잠비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터어키,

OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘, 적도기네,

(30) 우선권주장 0004245-7 2000년11월20일 스웨덴(SE)
60/253,509 2000년11월28일 미국(US)

(71) 출원인 바이오비트럼 에이비
스웨덴 스톡홀름 에스이-112 76

(72) 발명자 닐손비에른
스웨덴에스-75423웁살라에크네가탄15:650

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사청구 : 없음

(54) 세로토닌 5HT-2 수용체의 아고니스트 또는안타고니스트로서의 피페라지닐피라진 화합물

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 화합물, 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물, 상기 화합물의 제조방법 및 특히 중추신경계에 작용하는 약제의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

많은 중추신경계 질병들은 아드레날린 작용성, 도파민 작용성 및 세로토닌 작용성 신경전달물질계에 의해 영향을 받는다. 예로서, 세로토닌은 중추신경계에서 비롯되는 다수의 질병 및 상태와 관련되어 왔다. 세로토닌에 대한 수용체가 연루되는 다수의 약리학 및 유전학적 실험들이 식품 섭취의 조절시 5-HT $_{2C}$ 수용체 서브타입 (subtype)을 강력히 시사한다 (Obes. Res. 1995 , 3, Suppl. 4, 449S~462S). 5-HT $_{2C}$ 수용체 서브타입은 식욕 조절과 연관된 시상하부 구조에서 전사 및 발현된다. 5-HT $_{2C}$ 수용체에 대해 약간의 선호도를 갖는, 5-HT $_{2C}$ 수용체 아고니스트 *m*-클로로페닐피페라진 (mCPP)이 정상의 5-HT $_{2C}$ 수용체를 발현하는 마우 스들에서 식품 섭취를 감소시키는 한편, 5-HT $_{2C}$ 수용체의 돌연변이된 불활성화형을 발현하는 마우스들에서는 활성이 없음이 증명되어 왔다 (Nature 1995 , 374, 542~546). 최근의 임상 연구에서, 비만인 대상에 mCPP를 2 주 처리한 후, 적지만 지속된 체중감소가 일어났다 (Psychopharmacology 1997 , 133, 309~312). 최근, 피롤로[3,2,1-*ij*]퀴놀린계 유도체가 5-HT $_{2A}$ 수용체에 대한 선택성을 갖는 5-HT $_{2C}$ 수용체 아고니스트라는 것을 확인하였다 (Isaac M., 등, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000 , 10, 919~921). 상기 화합물들은 비만 및 간질의 치료에 대한 새로운 시도를 제공하는 것으로 언급된다.

체중감소는 다른 '세로토닌 작용성'제를 사용한 임상 연구들로부터도 보고되어 왔다 (예로서, IDrugs 1998 , 1, 456~470 참조). 예로서, 5-HT 재흡수 억제제인 플루옥세틴 (fluoxetine) 및 5-HT 방출제/재흡수 억제제인 덱스펜플루라민이 제어된 연구에서 체중감소를 나타내었다. 그러나, 세로토닌작용성 전달을 증가시키는 현재 유효한 약물들은 체중에 대해 중간정도의 효과만을 가지며, 어떤 경우들에서는 일시적인 효과를 가지는 것으로 나타난다.

5-HT $_{2c}$ 수용체 서브타입도 우울증 및 불안과 같은 CNS 장애에 연루되는 것으로 제안되어 왔다 (Exp. Opin. Invest. Drugs 1998 , 7, 1587~1599; IDrugs, 1999 , 2, 109~120).

5-HT $_{2c}$ 수용체 서브타입은 또한 요실금과 같은 비뇨기능 장애에 연루되는 것으로 제안되어 왔다 (IDrugs, 1999 , 2, 109~120).

따라서, 5-HT $_{2c}$ 수용체에 선택적인 효과를 갖는 화합물들은 상기 언급된 것과 같은 장애들의 치료에 대한 치료능을 가질 수 있다. 물론, 선택성은 다른 세로토닌 수용체들에 의해 매개되는 역효과들에 대한 잠재성도 감소시킨다.

자료 개시

US-A-3,253,989 호는 식욕감퇴제로서의 mCPP의 사용을 개시한다.

EP-A1-863 136 호는 항우울 활성을 갖는 선택적인 5-HT $_{2C}$ 수용체 아고니스트이고, 섭식 장애 및 불안을 포함한 세로토닌-관련 질병들의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 아제티딘 및 피롤리딘 유도체를 개시한다.

EP-A1-330 263 호는 저혈당제로서의 피페라지닐알킬피리미딘을 개시한다.

WO 87/04928 호는 신경병증 치료제로서의 2-(1-피페라지닐)피리미딘을 개시한다.

EP-A2-226842 호는 2-(3-브로모페닐)-4-(1-피페라지닐)-피리미딘을 포함하는 항알러지 및 항천식제로서의 1,4-나프탈렌디온 헤테로사이클릭 유도체를 개시한다.

EP-A-657 426 호는 5-HT $_{2C}$ 수용체에 대한 활성을 갖고, 특히 섭식 장애의 치료에 사용될 수 있는 트리시클릭 피롤 유도체들을 개시한다.

EP-A-655 440 호는 5-HT $_{2C}$ 수용체에 대한 활성을 갖고, 섭식 장애의 치료에 사용될 수 있는 1-아미노에틸인돌을 개시한다.

EP-A-572 863 호는 5-HT $_{2C}$ 수용체에 대한 활성을 갖고, 섭식 장애의 치료에 사용될 수 있는 피라지노인돌을 개시한다.

J. Med. Chem. 1978 , 21, 536~542 및 US-A-4,081,542 호는 중추 세로토닌 유사 활성을 갖는 일련의 피페라지닐피라진들을 개시한다.

US 4,078,063 호는 식욕감퇴 활성을 갖는 일련의 피페라지닐피리딘들을 개시한다.

J. Med. Chem. 1981 , 24, 93~101 는 중추 세로토닌 유사 활성을 갖는 일련의 피페라지닐퀴녹살린들을 개시한다.

ES 514549 호는 식욕감퇴유발 활성을 갖는 피페라진 유도체를 개시한다.

EP 370560 호는 중추신경계 작용제로서의 1-[모노- 또는 비스(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]피페라진을 개시한다.

J. Med. Chem. 1987 , 30, 1794~1798 는 2-페녹시-4-피페라진-1-일피리미딘을 포함하는 2-(4-헤테로시클릴피페라진-1-일) 유도체를 개시한다.

DE 2202385 호는 2-(5-니트로-2-푸릴)-4-(4-메틸-1-피페라지닐)피리미딘 및 2-(5-니트로-2-푸릴)-4-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]피리미딘을 포함하는 항균성 (5-니트로-2-푸릴)피리미딘 및 티아디아졸을 개시한다.

J. Med Chem. 1987 , 30, 1210~1214 는 경련방지제로서 1-(6-메톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-에톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-이소프로폭시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-이소부톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로프로필메톡시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로헥실메톡시-2-피리디닐)피페라진, 및 1-(6-시클로헥실옥시-2-피리디닐)피페라진을 포함하는 *N,N* -이치환된 6-알콕시-2-피리딘아민을 개시한 다.

J. Med. Chem. 1989 , 32, 1237~1242 는 경련방지제로서 1-(6-부틸티오-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로헥실메틸-2-피리디닐)피페라진 및 1-[6-(2-페닐에틸)-2-피리디닐]피페라진을 포함하는 6-알킬- *N,N* -이치환된-2-피리딘아민을 개시한다.

JP 07300474 호는 1-(6-페녹시-2-피리디닐)피페라진 및 1-[6-(치환된)페녹시-2-피리디닐]피페라진, 1-(6-벤질옥시-2-피리디닐)피페라진, 1-(6-시클로부틸옥시-2-피리디닐)피페라진, 및 1-(6-시클로펜틸옥시-2-피리디닐)피페라진을 포함하는 세로토닌작용성 신경 관련 질병 치료용 약물을 개시한다.

EP 580465 호는 5-HT $_3$ 아고니스트로서 6-클로로-2-(3-메틸피페라지닐)피리딘 및 6-클로로-2-(4-메틸피페라지닐)피리딘을 포함하는 헤테로시클릭 피페라진을 개시한다.

WO 00/12475 호는 5-HT $_{2b}$ 및/또는 5-HT $_{2C}$ 수용체 리간드로서, 특히 비만 치료를 위한, 인돌 유도체들을 개시한다.

WO 00/12510 호는 5-HT $_{2C}$ 수용체 아고니스트로서, 특히 비만 치료를 위한, 피롤로인돌, 피리도인돌 및 아제피노인돌을 개시한다.

WO 00/12482 호는 선택적인, 직접 활성 5-HT $_{2C}$ 수용체 리간드로서, 바람직하게는 5-HT $_{2C}$ 수용체 아고니스트, 특히 항비만제 용도의 인다졸 유도체들을 개시한 다.

WO 00/12502 호는 5-HT $_{2C}$ 수용체 아고니스트로서, 특히 항비만제 용도의 피롤로퀴놀린을 개시한다.

WO 00/35922 호는 5HT $_{2C}$ 아고니스트로서, 비만 치료에 사용될 수 있는 2,3,4,4 *a* -테트라하이드로-1 *H* -피라지노[1,2- *a*]퀴녹살린-5(6 *H*)온을 개시한다.

WO 00/44737 호는 5-HT $_{2C}$ 아고니스트로서, 비만치료에 사용될 수 있는 아미노알킬벤조푸란을 개시한다.

5-HT $_{2C}$ 수용체 아고니스트인 것으로 보고된 추가의 화합물들은 예로서, WO 00/12481 호에 기재된 유형의 인다졸릴프로필아민; WO 00/17170 호에 기재된 유형의 인다졸; WO 00/76984 호에 기재된 유형의 피페라지닐피라진; WO 00/77001, WO 00/77002 및 WO 00/77010 호에 기재된 유형의 헤테로사이클 융합 Y-카르볼린; WO 01/09111 및 WO 01/09123 호에 기재된 유형의 유형의 벤조푸릴피페라진; WO 01/09122 호에 기재된 유형의 벤조푸란; 01/09126 호에 기재된 유형의 벤조티오펜; WO 98/30548 호에 기재된 유형의 아미노알킬인다졸; WO 01/12603 호에 기재된 유형의 인돌; WO 01/12602 호에 기재된 유형의 인돌린; WO 00/44753 호에 기재된 유형의 피라지노(아자)인돌 및 WO 98/56768 호에 기재된 유형의 트리시클릭 피롤 또는 피라졸이 있다.

WO 96/11920 호는 CNS-활성 피리디닐우레아 유도체를 개시한다.

WO 95/01976 호는 5-HT $_{2C}$ 안타고니스트로서 활성인 인돌린 유도체 및 이의 CNS 장애 치료에의 잠재적 용도를 개시한다.

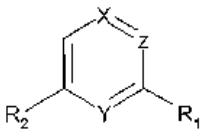
WO 99/58490 호는 유기체에서 세로토닌작용성 5-HT $_{2C}$ 수용체의 부분적인 또는 완전한 저해를 달성할 수 있는 아릴-하이드로나프탈렌-알칸아민을 개시한다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명에 따라 하기 화학식 I 의 신규 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 기하 이성질체, 호변체, 광학 이성질체, N-산화물 및 프로드러그형이 제공된다:

화학식 I



(I)

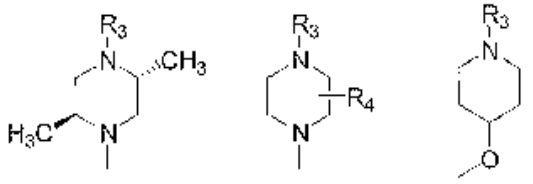
(i) X 및 Y 가 모두 질소를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내어, 피라진 유도체를 형성하거나, 또는

(ii) X 및 Z 가 모두 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 피리딘 유도체를 형성하거나, 또는

(iii) X 가 C-CF $_3$ 를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 4-트리플루오로메틸피리딘 유도체를 형성하거나, 또는

(iv) Y 및 Z 가 모두 질소를 나타내고, X 가 CH 를 나타내어, 피리미딘 유도체를 형성하고,

식 중, R $_1$ 및 R $_2$ 가 각각 독립적으로, 하기 식들로 이루어지는 A 군으로부터 선택되거나,



또는 아릴-C $_1$~C $_6$-알킬, 아릴-C $_1$~C $_6$-알콕시, 헤테로아릴-C $_1$~C $_6$-알콕시, 아릴옥시-C $_2$~C $_6$-알콕시, 헤테로아릴옥시-C $_2$~C $_6$-알콕시, 1-인다닐옥시, 2-인다닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, C $_5$~C $_6$-시클로알킬티오, C $_5$~C $_8$-알콕시, C $_5$~C $_8$-알킬티오, C $_3$~C $_6$-알키닐옥시, C $_3$~C $_6$-알케닐옥시, 플루오로-C $_2$~C $_4$-알콕시, C $_4$~C $_8$-시클로알킬옥시, C $_3$~C $_8$-시클로알킬-C $_1$~C $_4$-알콕시, 할로겐, 아릴-C $_1$~C $_4$-알킬티오, 헤테로아릴-C $_1$~C $_4$-알킬티오, 아릴-C $_1$~C $_4$-알킬아미노, 헤테로아릴-C $_1$~C $_4$-알킬아미노, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어지는 B 군으로부터 선택되며:

단,

(i) R $_1$ 및 R $_2$ 는 상이하며, 이들 모두가 동시에 A 또는 B 군으로부터 선택되지 않으며;

(ii) 화학식 I 이 피라진 유도체인 경우, R $_1$ 또는 R $_2$ 는 페닐티오, 페닐메틸티오, 페닐 또는 할로겐에 의해 치환된 페닐이 아니고;

(iii) 화학식 I 이 피라진 유도체이고, 동시에 R_2 가 2-메틸피페라진-1-일, 2-에틸피페라진-1-일, 또는 *trans*-2,5-디메틸피페라진-1-일인 경우에만, 화학식 I 의 R_1 이 할로겐이며;

(iv) 화학식 I 이 피라진 유도체이고, R_1 이 4-피페리디닐옥시인 경우, R_2 는 3-피리디닐메톡시, 4-퀴놀리닐메톡시, 2,4-디메톡시벤질옥시 및 3-(4-피리디닐)프로폭시가 아니고;

(v) X 및 Z 가 모두 CH 이고, Y 가 화학식 I 내의 N 이어서, 피리딘 유도체를 형성하고, R_1 이 1-피페라지닐 또는 4-메틸피페라진-1-일인 경우, R_2 는 2-페닐에틸, 벤질옥시, 벤질아미노, 페닐티오, 페녹시, 치환된 페녹시, C_4~C_8-시클로알킬옥시 및 C_3~C_8-시클로알킬메톡시가 아니며;

(vi) X 가 CH 이고, Z 및 Y 가 모두 화학식 I 내의 질소여서, 피리미딘 유도체를 형성하고, R_2 가 1-피페라지닐이면, R_1 은 페녹시, 페닐 또는 브롬기에 의해 치환된 페닐, 및 C_5~C_8 알콕시가 아니고; R_2 가 4-메틸피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일이면, R_1 은 5-니트로-2-푸릴이 아니며;

(vii) X 가 CH 이고 Z 및 Y 가 모두 화학식 I 내의 질소여서, 피리미딘 유도 체를 형성하고, R_1 이 1-피페라지닐이면, R_2 는 C_5~C_8 알콕시가 아니고;

여기에서 R_3 이 H 또는 $C_{1\sim4}$-알킬, 알릴, 2-히드록시에틸, 2-시아노에틸, 또는 질소 보호기, 또는 분할가능한 (cleavable) 아미드 또는 카바메이트 결합을 형성하는 아실- 또는 알콕시카르보닐기와 같은 프로드러그 성분이고;

R_3 이 바람직하게는 수소이며;

R_4 가 수소, 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬, 바람직하게는 수소, 메틸 또는 에틸, 보다 바람직하게는 수소 또는 메틸이고; 및

여기에서 R_1 또는 R_2 내의, 단독 또는 다른 기의 일부로서, 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는 하나 이상, 바람직하게는 하나 또는 두 개의 위치에서 하기 치환기들에 의해 독립적으로 치환될 수 있다: $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, $C_{1\sim4}$-알킬티오, $C_{2\sim4}$-아실, $C_{1\sim4}$-알킬술포닐, 시아노, 니트로, 히드록시, $C_{2\sim6}$-알케닐, $C_{2\sim6}$-알키닐, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로겐, -N(R_5)(R_6), 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{2\sim4}$-알케닐, 아릴-$C_{2\sim4}$-알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오 또는 헤테로아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{1\sim4}$-알콕시, 아릴옥시-$C_{1\sim4}$-알킬, 디메틸아미노-$C_{2\sim4}$-알콕시; 및

여기에서 R_1 또는 R_2 내의, 단독 또는 다른 기의 일부로서, 아릴 또는 헤테로 아릴 상의 치환체로서의 임의의 아릴 또는 헤테로 아릴 잔기가 다시 하나 이상, 바람직하게는 하나의 위치에서 $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시 또는 디메틸아미노에 의해 서로 독립적으로 치환될 수 있으며;

R_5 및 R_6 이 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

R_3 이 질소 보호기로서의 역할을 할 때, R_3 은 *t*-부톡시카르보닐(*t*-BOC), 벤질 또는 트리틸이다.

화학식 I 의 화합물들이 광학 이성질체 형일 수 있는 경우, 본 발명은 그의 라세미 혼합물 뿐만 아니라 개별적인 거울상이성질체들도 포함한다.

화학식 I 의 화합물들이 호변체 형태로 존재할 수 있는 기들을 함유하는 경우, 본 발명은 상기 화합물의 호변체형 뿐만 아니라 그들의 혼합물도 포함한다.

화학식 I 의 화합물들이 기하이성질체 형태일 수 있는 경우, 본 발명은 상기 기하이성질체 뿐만 아니라 그의 혼합물도 포함한다.

다른 측면에 있어서, 본 발명은 상기 화학식 I 에 따른 화합물을 치료 용도에 제공한다.

본 발명의 또다른 측면은 활성 성분으로서 상기 화학식 I 에 따른 화합물과, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 담체, 및 필요한 경우, 기타 약리학적 유효 물질들을 함께 함유하는 약학 조성물을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 세로토닌 관련 질병, 특히 5-HT_{2C} 수용체 관련 질병, 특히 섭식 장애, 특히 비만; 기억 장애, 정신분열증, 정서 장애, 불안 장애, 통증, 약물남용, 성기능 장애, 간질 및 비뇨기능 장애를 겪는 인간 또는 동물 대상의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 측면은 상기 화학식 I 에 따른 화합물의 세로토닌 관련 질병, 특히 5-HT $_{2C}$ 수용체 관련 질병, 특히 섭식 장애, 특히 비만; 기억 장애; 정신분열증, 정서 장애, 불안 장애, 통증, 약물남용, 성기능 장애, 간질 및 비뇨기능 장애 치료용 약제의 제조 용도를 제공한다.

마지막 본 발명의 한 측면은, 5-HT $_{2C}$ 수용체 기능의 조절방법이다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라, 5-HT $_{2C}$ 수용체 (아고니스트 및 안타고니스트)에 결합하고, 따라서 세로토닌 관련 장애의 치료에 사용될 수 있는 한 계열의 신규 화합물이 개발되었다.

먼저, 상기 화학식 I 을 갖는 화합물의 상기 정의에서 개별적 및 조합되어 사용된 각종 용어를 설명할 것이다.

'헤테로 원자' 는 질소, 산소, 황, 및 헤테로시클릭 고리(헤테로방향족 및 포화 및 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 고리 포함) 에서는 또한 셀레늄을 의미한다.

'아릴' 은, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 (임의 의 고리 중의 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있음) 및 인다닐 (임의의 고리 중의 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있음)과 같은 6 내지 10 개의 고리 탄소 원자들을 갖는 방향족 고리 (모노시클릭 또는 비시클릭)를 포함하고자 하는 것이다.

'헤테로아릴' 은 모노- 또는 비시클릭 방향족 고리계를 의미하며, 단지 하나의 고리가 방향족일 필요가 있으며, 이는 임의의 고리 중의 탄소 또는 질소 원자를 통하여 분자의 나머지에 연결될 수 있고, 5 내지 10 개의 고리 원자 (모노- 또는 비시클릭)를 가지며, 여기에서 고리 원자 중 하나 이상은 질소, 황, 산소 및 셀레늄과 같이 탄소 외의 것이다. 이러한 헤테로아릴 고리의 예로는, 피롤, 이미다졸, 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 크로만, 이소크로만, 쿠마린, 퀴놀린, 퀴녹살린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 신놀린, 퀴나졸린, 인돌, 이소인돌, 인돌린, 이소인돌린, 벤조티오펜, 벤조푸란, 2,3-디하이드로벤조푸란, 이소벤조푸란, 벤즈옥사졸, 2,1,3-벤즈옥사디아졸, 벤조티아졸, 2,1,3-벤조티아디아졸, 2,1,3-벤조셀레나디아졸, 벤즈이미다졸, 인다졸, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신, 1,3-벤조디옥솔, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 3,4-디하이드로-2 *H* -1,4-벤즈옥사진, 1,5-나프티리딘, 1,8-나프티리딘, 3,4-디하이드로-2 *H* -피리도[3,2- *b*]-1,4-옥사진, 및 2,3-디하이드로-1,4-벤즈옥사틴이 있다. 비시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 고리가 치환된 경우, 이는 임의의 고리 중에서 치환될 수 있다.

기의 알킬 부분이 직쇄 또는 분지될 수 있는, 예시적인 아릴-C $_{1}$ ~C $_{6}$ -알킬은 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐-1-프로필, 1-페닐에틸, 1-페닐-2-프로필 등을 포함한다.

기의 알킬 부분이 직쇄 또는 분지될 수 있는, 예시적인 아릴-C $_{1}$ ~C $_{6}$ -알콕시는 벤질옥시, 2-나프틸메톡시, 2-페닐에톡시, 3-페닐-1-프로폭시, 1-페닐에톡시, 1-페닐-2-프로폭시, 2-페닐-1-프로폭시 등을 포함한다.

기의 알킬 부분이 직쇄 또는 분지될 수 있는, 예시적인 아릴옥시-C $_{2}$ ~C $_{6}$ -알콕시는 2-페녹시에톡시, 2-(1-나프틸옥시)에톡시, 3-(2-나프틸옥시)-1-프로폭시, 3-페녹시-1-프로폭시, 4-페녹시-1-부톡시, 5-페녹시-1-펜톡시, 1-페녹시-2-프로폭시 등을 포함한다.

기의 알킬 부분이 직쇄 또는 분지될 수 있는, 예시적인 C $_{3}$ ~C $_{8}$ -시클로알킬-C $_{1}$ ~C $_{4}$ -알콕시는 시클로프로필메톡시, 시클로펜틸메톡시, 2-시클로헥실에톡시, 1-시클로헥실에톡시, 1-시클로프로필에톡시, 1-시클로부틸에톡시 등을 포함한다.

예시적인 헤테로아릴-C $_{1}$ ~C $_{4}$ -알킬아미노는 2-(2-피리디닐)에틸아미노, 3-피리디닐메틸아미노, 2-(2-티에닐)에틸아미노, 2-(1 *H* -인돌-3-일)에틸아미노 등을 포함한다.

예시적인 헤테로아릴옥시-C $_{2}$ ~C $_{6}$ -알콕시는 2-(8-퀴놀리닐옥시)에톡시, 2-(3-피리디닐옥시)에톡시, 3-(8-퀴놀리닐옥시)프로폭시 등을 포함한다.

예시적인 C $_{3}$ ~C $_{6}$ -알키닐옥시는 프로파길옥시, 1-헥시닐옥시, 2-헥시닐옥시, 3-부티닐옥시, 3-펜티닐옥시 등을 포함한다.

C $_{5}$ ~C $_{8}$ -알콕시는 직쇄 또는 분지될 수 있다. 예시적인 알콕시 기는 펜틸옥시, 이소펜틸옥시, 헥실옥시, 및 이소헥실옥시를 포함한다.

할로겐은 불소, 염소 또는 브롬을 포함한다.

상기 언급된, 아릴 및 헤테로아릴 잔기가 치환될 수 있는(하나 이상의 위치에서) 경우, 이는 아릴 및 헤테로아릴 그 자체에 적용될 뿐만 아니라, 헤테로아릴옥시-C_2~C_6-알콕시, 헤테로아릴옥시, 아릴-C_1~C_6-알콕시 등과 같이, 아릴 또는 헤테로 아릴 잔기를 포함하는 임의의 조합된 기에도 적용된다.

'*N*-산화물' 라는 용어는, 화합물 중에 존재하는 경우 하나 이상의 질소 원자가 *N*-산화물형 (N→O)이라는 것을 의미한다.

'프로드러그형' 이라는 용어는, 카바메이트 또는 아미드와 같이 약리학적으로 허용가능한 유도체를 의미하며, 이 유도체는 신체 중에서 생체내 변환되어 활성 약물을 형성한다. Goodman 및 Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8 th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, 'Biotransformation of Drugs, p. 13~15 참조.

'약학적으로 허용가능한' 은 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로나 또는 다른면에서나 바람직하지 못한 것이 아니며, 수의 용도 뿐만 아니라 인간의 약학적 용도로서도 유용한 것을 포함하는 약학 조성물의 제조에 유용한 것을 의미한다.

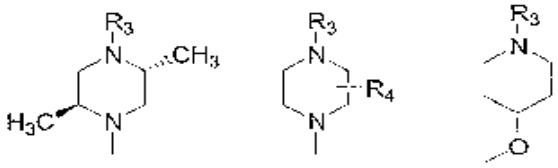
'약학적으로 허용가능한 염' 은 상기 정의된 것과 같이 약학적으로 허용가능하고, 바람직한 약리학적 활성을 갖는 염을 의미한다. 이러한 염은, 염화수소, 브롬화수소, 요오드화수소, 황산, 인산, 아세트산, 글리콜산, 말레산, 말론산, 옥살산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 아스코르브산 등과 같은, 유기 및 무기 산들로 형성된 산부가염들을 포함한다.

본 발명의 바람직한 구현예들은:

- X 및 Y 가 모두 질소를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내어, 피라진 유도체를 형성하는, 화학식 I 의 화합물;

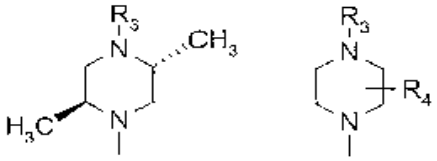
- Y 및 Z 가 모두 질소를 나타내고, X 가 CH 를 나타내어, 피리미딘 유도체를 형성하는 화학식 I 의 화합물;

- R_1 또는 R_2 가



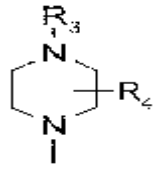
로부터 선택되고, R_3 이 수소인, 화학식 I 의 화합물;

- R_1 또는 R_2 가



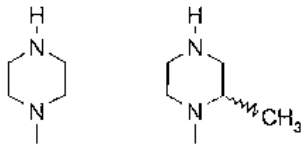
로부터 선택되고, R_3 이 수소이며, R_4 가 수소 또는 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화학식 I 의 화합물;

- R_1 또는 R_2 가



이고, R_3 이 수소이며, R_4 가 수소 또는 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화학식 I 의 화합물; 및

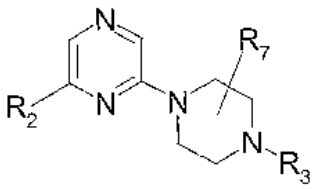
- R_1 또는 R_2 가



으로부터 선택되는 화학식 I 의 화합물.

더욱 바람직한 구현예에서, 화학식 I 의 화합물은 X 및 Y 가 모두 질소이고, Z 가 CH 여서 화학식 II 의 피라진 유도체를 제공하는 화합물들로부터 선택된다:

화학식 II



(II)

식 중,

R_2 및 R_3 은 상기 정의된 바와 같으며, 여기에서 R_2 내의, 단독 또는 다른 기의 일부로서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 다시 하나 이상, 바람직하게는 하나 또는 두 개의 위치에서, 서로 독립적으로 $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, $C_{1\sim4}$-알킬티오, $C_{2\sim4}$-아실, $C_{1\sim4}$-알킬술포닐, 시아노, 니트로, 히드록시, $C_{2\sim6}$-알케닐, $C_{2\sim6}$-알키닐, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로겐, -N(R_5)(R_6), 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{2\sim4}$-알케닐, 아릴-$C_{2\sim4}$-알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오 또는 헤테로아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{1\sim4}$-알콕시, 아릴옥시-$C_{1\sim4}$-알킬, 디메틸아미노-$C_{2\sim4}$-알콕시에 의해 치환될 수 있으며;

여기에서 R_2 내의, 단독 또는 다른 기의 일부로서, 아릴 또는 헤테로아릴 상의 치환체로서 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는 다시 하나 이상, 바람직하게는 하나의 위치에서, 서로 독립적으로 $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시 또는 디메틸아미노에 의해 치환될 수 있고;

R_5 및 R_6 는 상기 정의된 것과 같으며;

R_7 은 수소 또는 $C_{1\sim4}$-알킬이다.

본 발명의 다른 측면은, 본 명세서 중의 어떤 식들 중 하나의 화합물이며, 여기에서 R_3 이 수소; 또는 여기에서 R_7 이 수소, 메틸, 또는 에틸; 또는 여기에서 R_7 이 메틸이고 피페라진 고리의 C2-위치에 부착되고; 또는 여기에서 R_7 이 수소이다.

화학식 II 에서, R_3 은 바람직하게는 수소이고, R_7 은 바람직하게는 수소 또는 $C_{1\sim4}$-알킬이다. R_7 이 $C_{1\sim4}$-알킬인 경우, 가장 바람직하게는 피페라진 고리의 2-위치에서 치환된다. R_7 은 가장 바람직하게는 수소 또는 메틸이다.

상기 화학식 I 의 바람직한 화합물들은 하기와 같다:

2-(벤질옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-나프틸메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(3-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(3,4-디하이드로-2*H*-크로멘-4-일옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(2-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-페녹시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2,5-디메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-페닐에틸)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(5-플루오로-2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3-시아노벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-클로로벤질)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(4-디메틸아미노페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(1*H*-인돌-3-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(1*H*-인돌-1-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

4-(벤질옥시)-2-(1-피페라지닐)피리미딘,

4-[(2-메톡시벤질)옥시]-2-(1-피페라지닐)피리미딘,

2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-4-(1-피페라지닐)피리미딘,

2-벤질-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

1-[6-(벤질옥시-2-피라지닐]-2-메틸피페라진,

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-에틸피페라진,

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-*trans*-2,5-디메틸피페라진,

2-[2-(2-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(2,3-디하이드로-1 *H*-인덴-1-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(4-페녹시부톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(5-페녹시펜틸)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-{[2-(2-페닐에틸)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진,

(2 *R*)-1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진,

2-[2-(2,6-디플루오로페녹시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2-나프틸옥시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-메틸-2-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-{[2-(페녹시메틸)벤질]옥시)}-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(5-플루오로-2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(벤조[*b*]티오펜-3-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(2,6-디플루오로-페닐)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(2-나프탈렌-2-일-에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[3-(나프탈렌-2-일옥시)-프로폭시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(7-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[5-(4-클로로페닐)-2-메틸푸란-3-일메톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1 *H*-인돌-4-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

및 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물;

및

2-(벤질옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-나프틸메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(3-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(3,4-디하이드로-2 *H*-크로멘-4-일옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(2-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-페녹시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2,5-디메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-페닐에틸)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(5-플루오로-2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3-시아노벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-클로로벤질)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(4-디메틸아미노페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(1 *H*-인돌-3-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(1 *H*-인돌-1-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

4-(벤질옥시)-2-(1-피페라지닐)피리미딘,

4-[(2-메톡시벤질)옥시]-2-(1-피페라지닐)피리미딘,

2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-4-(1-피페라지닐)피리미딘,

2-벤질-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진,

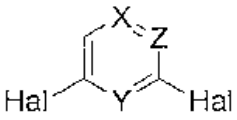
및 이들의 약리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물.

상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 인간 또는 동물 (예로서, 애완동물 포함)에서의 세로토닌 관련 장애, 특히 5-HT $_{2C}$ 수용체 관련된 장애, 예로서 섭식 장애, 특히 비만; 알츠하이머병 (Alzheimer's disease)과 같은 기억 장애; 정신분열증; 이에 제한되지는 않지만, 주요 우울증, 및 가벼운 양극성 장애 및 조울 증을 포함하는 양극성 우울증, 계절정동장애 (SAD)를 포함하는 정서 장애; 상황성 불안, 범불안 장애, 일차적 불안 장애 (공황 장애, 공포증, 강박 장애, 및 외상 후 스트레스 증후군), 및 이차적 불안 장애 (예로서, 약물남용과 관련된 불안)를 포함하는 불안 장애; 통증; 약물남용; 성기능 장애; 간질; 및 요실금과 같은 비뇨기능 장애의 치료 (예방적 치료 포함)에 유용하다. 부가적으로, 본 발명의 화합물들은 일반적으로 중추신경계 (CNS) 질환 및 장애의 치료에 유용하다.

방사선 표지된 형태의 본 발명의 화합물들은 진단제로서 사용될 수 있다.

본 발명은 본 명세서 중의 임의의 화학식의 화합물들의 제조방법에 관한 것으로, 본 명세서에서 서술된 임의의 방법을 포함하는, 본 명세서에서 서술된 하나 이상의 임의의 화합물 또는 화학식들을 반응시키는 것을 포함한다.

한 측면에서, 본 발명은 본 명세서에서 서술된 화학식 I 의 화합물의 제조방법으로, 하기 화학식의 화합물을 취하여:



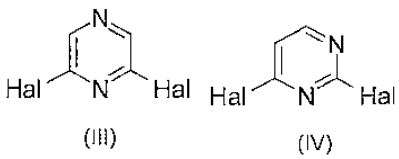
[식 중, (i) X 및 Y 가 모두 질소를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내어, 피라진 유도체를 형성하거나, 또는 (ii) X 및 Z 가 모두 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 피리딘 유도체를 형성하거나, 또는 (iii) X 가 C-CF_3 를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 4-트리플루오로메틸피리딘 유도체를 형성하거나, 또는 (iv) Y 및 Z 가 모두 질소를 나타내고, X 가 CH 를 나타내어, 피리미딘 유도체를 형성하고, 여기에서 각 Hal 은 독립적으로 할로겐이다];

상기 화합물을 하나 이상의 단계에서 하나 이상의 화학 시약과 반응시켜 본 명세서에서 서술된 화학식 I 의 화합물을 제조한다.

상기 화학식 I 의 화합물은 통상의 방법 또는 유사한 방법으로 제조될 수 있으며, 특히 하기 방법 또는 그와 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

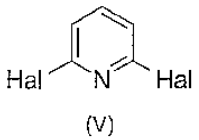
<u>방법 A</u> :

R_1 (또는 R_2)이 R_1 (또는 R_2) 중의 O, S 또는 N 원자를 통해 화합물 (I) 의 피라진-, 피리딘- 또는 피리미딘 고리에 결합된 상기 화학식 I 의 화합물들을, 하기 화학식 III, IV, V 또는 VI 의 화합물 (식 중, Hal 은 할로겐이다)과 적절한 아민, 알코올 또는 티올 또는 그의 대응 음이온을 반응시켜 하기 화학식 VII, VIII, IX 또는 X 의 화합물을 제조한다:

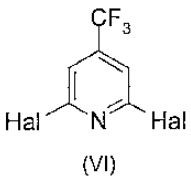


(III)

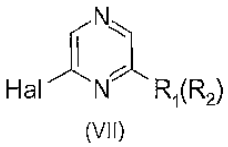
(IV)



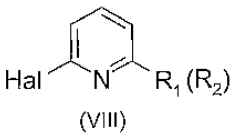
(V)



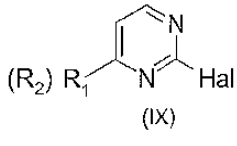
(VI)



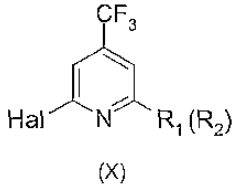
(VII)



(VIII)

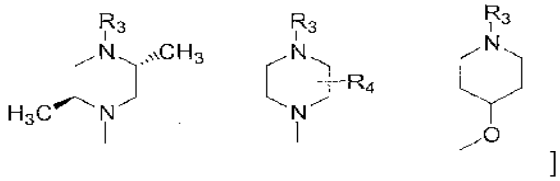


(IX)



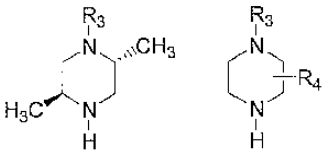
(X)

[식 중, R_1 (또는 R_2) 은 상기 정의된 것과 같으며, 단 R_1 (또는 R_2)은 하기 기들은 아니다:



]

적절한 알코올, 아민, 또는 티올은, 트리에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, K_2CO_3, NaOH, NaH, KO-*t*-Bu, 리튬 디이소프로필아미드 등과 같은 염기들로 처리함으로써 그의 대응 음이온으로 완전히 또는 부분적으로 전환될 수 있다. 상기 반응은 디옥산, 테트라하이드로푸란, *tert*-부탄올 또는 *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF)와 같은 용매 중에서, 0~200 ℃ 에서 1~24 시간 동안 실시한다. 화학식 (VII), (VIII), (IX), 또는 (X) 의 화합물을, 아세토니트릴, 디옥산, 테트라하이드로푸란, *n*-부탄올, DMF와 같은 용매 또는 DMF/디옥산과 같은 용매 혼합물 중에서, 임의로 K_2CO_3, Na_2CO_3, Cs_2CO_3, NaOH, 트리에틸아 민, 피리딘 등과 같은 염기 존재 하에, 1 내지 10 몰당량의

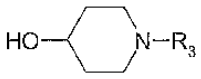


(식 중, R_3 및 R_4 는 상기 정의된 것과 같다)

으로부터 선택되는 적절한 아민과, 0~200 ℃ 에서 1~24 시간 동안 반응시켜 화학식 I 의 화합물을 제조한다. R_3 가 상기 정의된 것과 같은 질소 보호기인 경우, 그 이후의 *N*-보호는 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley amp; Sons, 1991 또는 그의 후속판에 기재된 것과 같은 통상의 방법에 의해 실시된다.

방법 B :

화학식 I 의 화합물들을 상기 화학식 VII, VIII, IX 또는 X 의 화합물과 화학식 XI 의 4-히드록시치환된 피페리딘 화합물과 반응시킴으로써 제조한다:



(XI)

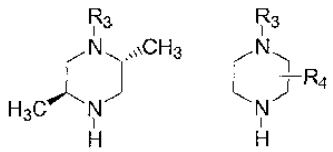
(식 중, R_3 은 상기 정의된 것과 같다).

상기 반응은 톨루엔, DMF, *tert*-부탄올 또는 디옥산과 같은 용매 중에서, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, KOH, KO-*t*-Bu, NaH 등과 같은 염기 존재 하에, 0~200 ℃ 에서 1~24 시간 동안 실시한다.

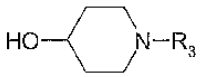
화합물 (XI) 중의 질소 원자는 적합한 보호기, 바람직하게는 *tert*-부톡시카 르보닐, 트리틸 또는 벤질로 보호될 수 있다. 그 후, N-탈보호는 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley amp; Sons, 1991 또는 그 후속판에 기재된 것들과 같은 통상의 방법에 의해 실시한다.

방법 C:

화학식 I 의 화합물들은, 상기 화학식 III, IV, V, 또는 VI 의 화합물을

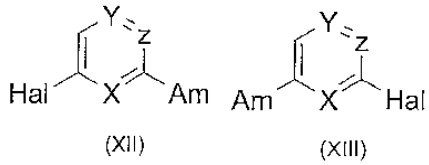


에서 선택된 적절한 아민, 또는 4-히드록시치환된 피페리딘 화합물 (XI)



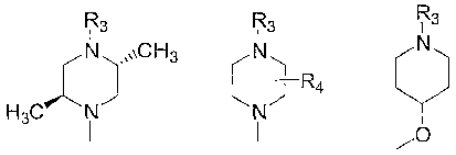
(XI)

과 반응시켜[식 중 R_3 및 R_4 는 상기 정의된 것과 같다], 하기 화학식 XII 또는 XIII 의 화합물을 생성시킴으로써 제조된다:



(XII) (XIII)

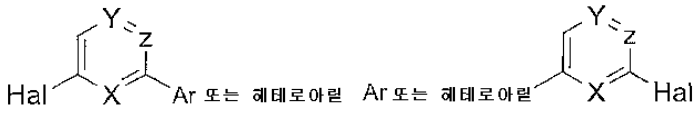
[식 중, Hal 은 상기 정의된 것과 같으며, X, Y, Z 는 화학식 I 에서와 동일 한 의미를 가지며, Am 은



으로부터 선택된 아민 잔기이고, 여기에서 R_3 및 R_4 는 상기 정의된 것과 같다]. 반응 조건은 상기 방법 A 및 B 에 기재한 것일 수 있다. 화학식 XII 또는 XIII 의 화합물을 적절한 알코올, 아민 (상기 Am 에 대해 정의된 것 외의 것) 또는 티올 또는 그의 대응 음이온과 반응시켜 화학식 I 의 화합물을 제조한다. 반응 조건은 상기 방법 A 에 기재된 것들일 수 있다. R_3 이 상기 정의된 것과 같은 질소 보호기인 경우, 이후의 *N*-탈보호는 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley amp; Sons, 1991 또는 그 후속판에 기재된 것들과 같은 통상의 방법에 의해 실시한다.

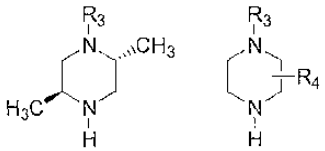
방법 D:

다른 일반적인 방법 (스즈끼 반응(Suzuki reaction); 검토를 위해, Chem. Rev. 1995 , 95, 2457~2483 참조)에 따라, R_1 또는 R_2 가 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 I 의 화합물은 화학식 III, IV, V 또는 VI 의 화합물을 헤테로아릴-$B(OH)_2$ 또는 아릴-$B(OH)_2$ 형의 보론산 유도체 (여기에서, 헤테로아릴 및 아릴은 상기 정의된 바와 같다)와, $(Ph_3P)_4Pd$ (식 중, Ph 는 페닐을 의미한다)와 같은 전이금속 촉매의 존재 하에서, 에테르 (예로서, 1,2-디메톡시에탄 또는 테트라하이드로푸란)와 같은 적합한 용매 중에서, 물 또는 방향족 탄화수소 (예로서, 톨루엔)의 존재 또는 부재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응은 바람직하게는 알칼리 또는 알칼리 토금속 카르보네이트 (예로서, 탄산나트륨)와 같은 염기 존재 하에서, 환류하며 적합한 온도에서 실시하여 화학식 XIV 또는 XV 의 화합물을 수득한다:

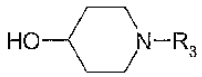


(XIV) (XV)

화학식 XIV 또는 XV 의 화합물을 10 몰당량의,



로부터 선택된 적절한 아민 또는 4-히드록시치환된 피페리딘 화합물 XI



(XI)

와 반응시켜, 화학식 I 의 화합물을 제조한다 [여기에서 R_3 및 R_4 는 상기 정의된 것과 같다.]. 반응 조건은 상기 방법 A 및 B 에 기재된 것들일 수 있다.

방법 E :

화학식 XII 또는 XIII 의 화합물을 헤테로아릴-$B(OH)_2$ 또는 아릴-$B(OH)_2$ 의 보론산 유도체와 반응시켜 화학식 I 의 화합물을 제공한다. 헤테로아릴 및 아릴은 상기 정의된 것과 같다. 반응 조건은 상기 방법 D 에 기재된 것일 수 있다.

수득한 화학식 I 의 화합물을 당 기술분야에서 공지된 방법으로 화학식 I 의 또다른 화합물로 전환시킬 수 있다.

상기 기재된 방법들을 실시하여 유리 염기 형태 또는 산 부가염으로서의 본 발명의 화합물을 제공할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 적합한 유기 용매 중에 유리 염기를 용해시키고, 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하는 통상의 절차에 따라, 그 용액을 산으로 처리함으로써 수득할 수 있다. 부가염 형성 산들의 예로는, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 메탄술폰산, 아세트산, 옥살산, 벤조산, 염산, 황산, 인산 등이 있다.

화학식 I 의 화합물들은 하나 이상의 키랄 (chiral) 탄소 원자를 가질 수 있으며, 따라서 그들은, 예로서 순수한 거울상이성질체로서, 또는 거울상이성질체들의 혼합물 (라세미체)로서 또는 부분입체 이성질체를 함유하는 혼합물로서, 광학 이성질체 형으로 수득될 수 있다. 순수한 거울상 이성질체를 수득하기 위한 광학 이성질체들의 혼합물 분리는 당 기술분야에서 공지이며, 예로서 광학 활성 (키랄) 산들을 이용하여 염들의 부분결정화에 의해, 또는 키랄 컬럼상에서 크로마토그래피적 분리에 의해 달성할 수 있다.

화학식 I 의 화합물 제조를 위해 요구되는 출발 물질은 알려져 있거나 또는 알려진 화합물들의 제조와 유사하게 제조될 수 있다.

본 발명에 따라, 유리 염기 또는 생리학적으로 허용가능한 산과의 염 형태로 존재하는 화학식 I 의 화합물들은, 일반적으로 인정된 약학적 절차에 따라 경구용, 주사용, 비강분무 투여용 등의 조성물과 같은 적합한 생약 형태로 만들어질 수 있다. 본 발명에 따른 이러한 약학 조성물들은, 본 기술 분야에서 공지된 상용가능한 약학적으로 허용가능한 담체 물질, 또는 희석제와 함께, 화학식 I 의 화합물을 유효량으로 함유한다. 담체는 장 (enteral), 피부, 피하 또는 비경구 투여에 적합한 유기 또는 무기의, 임의의 불활성 물질일 수 있으며, 예로서: 물, 젤라틴, 검 아라비쿰 (gum arabicum), 락토오스, 미세결정질 셀룰로오스, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 칼슘 수소 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈컴, 콜로이드성 이산화규소 등이 있다. 이러한 조성물들은 또한 기타 약리학적 활성제 및 안정화제, 습윤제, 유화제, 풍미제, 완충제 등과 같은 통상의 첨가제들을 함유할 수 있다.

본 발명에 따른 조성물은 예로서, 경구 투여용 정제, 알약, 캡슐, 산제, 시럽, 엘릭시르제, 분산성 과립, 교갑 (cachets), 좌약 등과 같은 고형 또는 액상형, 비경구 투여용 멸균용액, 현탁액 또는 에멀션 형태, 분무액, 예로서 비강 분무액, 경피성 제제, 예로서 패치 등으로 제조될 수 있다.

상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 인간 또는 동물에서의 세로토닌 관련 장애, 예로서 섭식 장애, 특히 비만, 기억 장애, 정신분열증, 정서 장애, 불안 장애, 통증, 약물남용, 성기능 장애, 간질 및 비뇨기능 장애의 치료에 사용될 수 있다. 특정 화합물의 복용량의 복용 정도 및 빈도는 채용되는 특정 화합물 의 치료능, 대사 안정성 및 그 화합물의 작용 기간, 환자의 나이, 체중, 일반 건강상태, 성, 식습관, 투여 방법 및 시간, 배설율, 약물 조합, 치료되어야 할 상태의 심각성, 및 환자에게 가해지는 요법을 포함하는 각종 요인에 따라 달라질 것이다. 일일 복용량은 예로서, kg 체중 당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg 의 범위일 수 있으며, 예로서 일회복용량 각각 약 0.01 mg 내지 약 25 mg 로 일회 또는 복수회 투여될 수 있다. 정상적으로, 이러한 복용은 경구적으로 제공되나, 비경구 투여도 선택될 수 있다.

본 명세서에서 언급된 모든 참고문헌들은 인쇄물, 전자적으로, 컴퓨터로 읽을 수 있는 저장 매체 또는 기타 형태의 여부에 상관없이, 그 전체로서 참고로서 포함되며, 초록, 기사, 저널, 출판물, 텍스트, 논문, 인터넷 웹 사이트, 데이타베이스, 특허 및 특허공보를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

이제 본 발명을 하기 실시예들로 설명할 것이나, 이들은 단지 설명 목적이지 본 발명의 범주를 한정하고자 하는 것은 아니다.

실시예

일반사항 :

제조된 화합물들의 구조는 표준 분광학적 방법 및 원자 분석 및/또는 고해상도 MS 에 의해 확인하였다. NMR 데이타는 JEOL JNM-EX 270, 브룩커(Bruker) 400 DPX 또는 브룩커 DRX 500 분광기로 수득하였다. IR 스펙트럼은 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer) SPECTRUM 1000 FT-IR 분광기로 수득하였다. 고해상도 MS 는 마이크로매스(Micromass) LCT 분광기로 수득하였다. 원자 분석은 Uppsala, Sweden 소재의 Mikro Kemi AB 에 의해, 또는 Stockholm, Sweden 소재의 Pharmacia AB 에서 수행하였다. 주어진 경우, 용융점은 Buechi 또는 Gallenkamp 용융점 장치 상에서 수득하였으며, 이들은 보정되지 않았다.

실시예 1

2-(1-나프틸메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

2,6-디클로로피라진 (298 mg, 2.00 mmol) 및 1-나프틸메탄올 (348 mg, 2.20 mmol)의 디옥산 (5 mL) 중의 용액에 NaH (55 % 광유 중, 96 mg, 2.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응액을 실온에서 교반하고, GC 로 모니터링하였다. 3 시간 후, 피페라진 (189 mg, 2.20 mmol) 및 NaH (55 % 오일 중, 96 mg, 2.2 mmol)을 실온에서 반응 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발제거하였다. 잔여물에 피페라진 (671 mg, 7.80 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL)을 첨가하고, 이 용액을 5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 속성 컬럼 크로마토그래피를 위해 짧은 실리카겔 컬럼 상에 직접 로딩 (loading)하였다. MeOH/디클로로메탄 (1:9)으로 용리하여 0.41 g (64 %)의 표제 화합물을 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{19}H_{20}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 321.1715, 실측치 321.1721. 분석값. ($C_{19}H_{20}N_4O \cdot 0.1\ H_2O$) C, H, N.

실시예 2

2-[1-(3-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-[1-(3-플루오로페닐)에톡시]피라진.

2,6-디클로로피라진 (298 mg, 2.00 mmol) 및 1-(3-플루오로페닐)에탄올 (308 mg, 2.2 mmol)의 디옥산 (5 mL) 중의 용액에 NaH (55 % 오일 중, 96 mg, 2.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 건조 (K_2CO_3), 여과, 및 진공농축하여 표제 화합물을 오일 (0.55 g)로서 수득하여, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다. MS *m/z* 254 $(M+H)^+$.

단계 2: 2-[1-(3-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물(조생, 1.09 g ~4.3 mmol), 피페라진 (1.03 g, 12.0 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)의 혼합물을 하룻밤 동안 (20 시간) 환류하에 가열하였다. 냉각 후, 에틸 아세테이트 (15 mL) 및 물 (5 mL)을 첨가하였다. MeOH/에틸 에테르 (1:1) 를 용리액으로 사용하여 짧은 실리카겔 컬럼을 통해 에틸 아세테이트 층을 여과하여 0.72 g (55 %)의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{16}H_{19}N_4O_4F$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 302.1543, 실측치 302.1528. 분석값. ($C_{16}H_{19}N_4OF \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

실시예 3

2-(1,3-벤조디옥솔-5-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일메톡시)-6-클로로피라진.

2,6-디클로로피라진 (298 mg, 2.00 mmol) 및 피페로닐 알코올 (335 mg, 2.20 mmol)의 디옥산 (5 mL) 중의 용액에 NaH (55 % 광유 중, 96 mg, 2.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 15 분 동안 가열하였다. Na_2CO_3 건조, 여과 및 진공농축하여 오일 (0.54 g)을 수득하여 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. HRMS *m/z* $C_{12}H_9ClN_2O_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 264.0302, 실측치 264.0303.

단계 2: 2-(1,3-벤조디옥솔-5-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

상기 단계 1로부터의 생성물 (0.54 g, 2.0 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)의 혼합물을 5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각 후, 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 물 (5 mL)을 첨가하였다. 메탄올/에틸 에테르 (1:1)를 용리액으로 사용하여 짧은 실리카겔 컬럼을 통해, 구한 에틸 아세테이트 층을 여과시켰다. 이로써 표제 화합물의 유리 염기를 오일 (0.43 g)로서 수득하였다 . 이 물질을 메탄올 중에 용해시키고, 아세트산 (0.5 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 농축하였다. 디에틸 에테르 (25 mL)를 첨가하고, 결정화가 시작될 때까지 이 플라스크를 진탕하였다. 결정을 수합하고, 디에틸 에테르로 세정하고, 공기 중에서 건조하여 0.34 g (45 %)의 표제 화합물을 수득하였다: 용융점 124~127 ℃. HRMS *m/z* $C_{16}H_{18}N_4O_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 314.1379, 실측치 314.1308. 분석값 ($C_{16}H_{18}N_4O_3 \cdot CH_3COOH \cdot 1.6H_2O$) C, H, N.

실시예 4

2-[(3-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-클로로-6-[(3-메톡시벤질)옥시]피라진.

2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol) 및 3-메톡시벤질 알코올 (455 mg, 3.30 mmol)의 디옥산 (5 mL) 중의 용액에 NaH (55 % 오일 중, 144 mg, 3.30 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 물 (0.5 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 15 분 동안 교반한 후 여과하였다. 여과물을 K_2CO_3 상에서 건조하고, 농축하여 오일 (0.86 g)을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. MS *m/z* 250 $(M+H)^+$.

단계 2: 2-[(3-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (0.57 g, ~2.0 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)의 혼합물을 10 시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각 후, 에틸 아세테이트 (30 mL)를 첨가하였다. 이 에틸 아세테이트 층을 물 및 염수로 세정하고, Na_2CO_3 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 디에틸 에테르에 용해시켰다. 아세트산 (0.5 mL)을 첨가하고, 이 용액을 결정화를 위해 실온에 두었다. 결정을 수합하고, 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 건조하여 0.54 g (75 %)의 표제 화합물을 수득하였다: 용융점 111~113 ℃. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 300.1586, 실측치 300.1589. 분석값 ($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

실시예 5

2-[(2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 디하이드로클로라이드.

단계 1: 2-클로로-6-[(2-메톡시벤질)옥시]피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (298 mg, 2.00 mmol), 2-메톡시벤질 알코올 (303 mg, 2.20 mmol) 및 NaH (55 % 광유 중, 96 mg, 2.2 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물의 수율은 0.49 g (98 %)이었으며 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. MS *m/z* 250 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 250.0509, 실측치 250.0522.

단계 2: 2-[(2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 디하이드로클로라이드.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.49 g), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 이로써 표제 화합물의 유리 염기를 오일로서 수득하였다. 수율 0.43 g (73 %). 이 유리 염기를 에틸 에테르 중에 용해시키고, 침전이 더 이상 형성되지 않을 때까지 디에틸 에테르 중의 HCl 용액을 첨가하였다. 침전물을 수합하고, 디에틸 에테르로 세정하고, 진공 건조하여 0.41 g (56 %)의 표제 화합물을 수득하였다: 용융점 171~173 ℃. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 300.1586, 실측치 300.1586. 분석값 ($C_{16}H_{20}N_4O_2 \cdot 2HCl$) C, H, N.

실시예 6

2-[(3,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-클로로-6-[(3,5-디플루오로벤질)옥시]피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol), 3,5-디플루오로벤질 알코올 (475 mg, 3.30 mmol) 및 NaH (55 % 광유 중, 144 mg, 3.30 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 고체 생성물을 수합하고, 물로 세정하고, 건조하여 0.77 g (100 %)의 조생성물을 수득하였으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. 분석용 시료를 디에틸 에테르/헥산으로부터 재결정화하였다: 용융점 70~71 ℃. MS *m/z* 257 $(M+H)^+$. 분석값 ($C_{11}H_7ClFN_2O$) C, H, N.

단계 2: 2-[(3,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.51 g, ~2.0 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율 0.49 g (67 %); 용융점 70~72 ℃; HRMS *m/z* $C_{15}H_{16}F_2N_40$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 306.1292, 실측치 306.1292. 분석값 ($C_{15}H_{16}F_2N_40 \cdot CH_3COOH \cdot H_2O$) C, H, N.

실시예 7

2-([1,1'-비페닐]-4-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-([1,1'-비페닐]-4-일메톡시)-6-클로로피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol), *p*-페닐벤질 알코올 (607 mg, 3.30 mmol) 및 NaH (55 % 광유 중, 144 mg, 3.30 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 헥산으로부터 재결정화하여 0.55 g (88 %) 의 표제 화합물을 수득하였다: 용융점 86~87 ℃. MS *m/z*: 297 $(M+H)^+$. 분석값 ($C_{17}H_{13}ClN_2O$) C, H, N.

단계 2: 2-([1,1'-비페닐)-4-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.54 g, 1.87 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10.0 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 0.35 g (44 %); 용융점 102~104 ℃, HRMS *m/z* $C_{21}H_{22}N_40$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 346.1794, 실측치 346.1777. 분석값 ($C_{21}H_{22}N_40 \cdot CH_3COOH \cdot 0.55\ H_2O$) C, H, N.

실시예 8

2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-클로로-6-[2-(3-클로로페닐)에톡시]피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol) 및 *m*-클로로페네틸 알코올 (515 mg, 3.30 mmol) 및 NaH (55 % 광유 중, 144 mg, 3.30 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물 (0.92 g) 을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS *m/z* 269 $(M+H)^+$.

단계 2: 2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.81 g, 3.02 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 0.75 g (65 %); 용융점 118~119 ℃. HRMS *m/z* $C_{16}H_{19}ClN_40$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 318.1247, 실측치 318.1249. 분석값 ($C_{16}H_{19}ClN_40 \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

실시예 9

6-(1-피페라지닐)-2-피라지닐 1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레닐 에테르, 아세테이트.

단계 1: 2-클로로-6-(1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레닐옥시)피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol) 및 1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프톨 (488 mg, 3.30 mmol) 및 NaH (55 % 오일 중, 144 mg, 3.30 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 조생성물 (0.86 g)을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS *m/z* 261 $(M+H)^+$.

단계 2: 6-(1-피페라지닐)-2-피라지닐 1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레닐 에테르, 아세테이트.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.75 g, 2.88 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 0.59 g (55 %); 용융점 160~162 ℃. MS *m/z* 310 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{18}H_{22}N_4O$ $(M)^+$에 대한 계산치 310.1794, 실측치 310.1799. 분석값 ($C_{18}H_{22}N_4O \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

실시예 10

2-(1-피페라지닐)-6-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시} 피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-클로로-6-{[4-{트리플루오로메틸)벤질]옥시}피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol) 및 4-트리플루오로메틸벤질 알코올 (581 mg, 3.30 mmol) 및 NaH (55 % 광유 중, 144 mg, 3.30 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 헥산으로부터 재결정화하여 0.81 g (93 %)의 표제 화합물을 수득하였다: 용융점 67~69 ℃

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

단계 2: 2-(1-피페라지닐)-6-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}피라진, 아세테이트.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.54 g, 1.89 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.20 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 0.36 g (48 %); 용융점 84~85 ℃. MS *m/z* 338 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{16}H_{17}F_3N_40$ $(M)^+$에 대한 계산치 338.1054, 실측치 338.1063. 분석값 ($C_{16}H_{17}ClF_3N_40 \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

실시예 11

2-(1-피페라지닐)-6-(3-피리디닐메톡시)피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-클로로-6-(3-피리디닐메톡시)피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol), 디옥산 (5 mL) 중의 니코틴산알코올 (360 mg, 3.30 mmol) 및 NaH (55 % 오일중, 144 mg, 3.30 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 오일 (0.72 g)로서 수득된 조생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS *m/z* 221 $(M)^+$.

단계 2: 2-(1-피페라지닐)-6-(3-피리디닐메톡시)피라진, 아세테이트.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.74 g, 3.35 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 0.73 g (44 %); 용융점 98~99 ℃; MS *m/z* 271 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{14}H_{17}N_5O$ $(M)^+$에 대한 계산치 271.1433, 실측치 271.1425. 분석값 ($C_{14}H_{17}N_5O \cdot CH_3COOH$) C, H, N.

실시예 12

2-(1-피페라지닐)-6-[2-(3-피리디닐)에톡시]피라진, 아세테이트.

단계 1: 2-클로로-6-[2-(3-피리디닐)에톡시]피라진.

실시예 4, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디클로로피라진 (444 mg, 3.00 mmol) 및 2-(3-피리딜)에탄올 (405 mg, 3.30 mmol) 및 NaH (55 % 광유 중, 144 mg, 3.30 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 오일로서 수득된 조생성물 (0.62 g, 수율 88 %)을 다음 단계에 직접 사용하였다. MS m /z 235 $(M)^+$.

단계 2: 2-(1-피페라지닐)-6-[2-(3-피리디닐)에톡시]피라진, 아세테이트.

실시예 4, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.62 g, 2.64 mmol), 피페라진 (0.86 g, 10 mmol) 및 K_2CO_3 (1.00 g, 7.2 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 0.40 g (44 %); 용융점 90~91 ℃. MS *m/z* 285 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{15}H_{19}N_5O$ $(M)^+$에 대한 계산치 285.1590, 실측치 285.1598. 분석값 ($C_{15}H$

$_{19}$N $_{5}$O · CH $_{3}$COOH) C, H, N.

실시예 13

2-(2-푸릴메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: *tert*-부틸 4-(6-클로로-2-피라지닐)-1-피페라진카르복실레이트.

tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (5.07 g, 27.2 mmol), 2,6-디클로로피라진 (3.38 g, 22.7 mmol), 및 아세토니트릴 (20 mL) 중의 K_2CO_3 (4.09 g, 30.0 mmol)의 혼합물을 65 ℃ 에서 12.5 시간 동안, 그리고 실온에서 15 시간 동안 더 교반하였다. 에테르를 첨가하고, 이 현탁액을 여과하였다. 진공농축하여 오일로서 조생성물을 수득하였으며, 이를 방치하여 결정화하였다. 에틸 아세테이트/*n*-헥산 (6:4)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 6.1 g (90 %)의 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{13}H_{19}ClN_4O_2$ $(M)^+$ 298.1197, 실측치 298.1211. 분석값 ($C_{13}H_{19}ClN_4O_2$) C, H, N.

단계 2: 6-클로로-2-(1-피페라지닐)피라진. *

트리플루오로아세트산 (TFA; 6 mL)의 디클로로메탄 (24 mL) 중의 용액을, 0 ℃ 에서 상기 단계 1 의 생성물 (5.79 g, 19.4 mmol)의 디클로로메탄 (20 mL) 중의 교반 용액에 첨가하였다. 1 시간 및 1.5 시간 교반 후, 부가량의 TFA (10 mL 및 5 mL)를 첨가하였다. 파쇄된 얼음 및 5 M 의 수성 NaOH 를 첨가하고, 이 혼 합물을 디클로로메탄 (12 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들을 건조시키고 (K_2CO_3), 여과 및 진공농축하였다. 이로써 3.48 g (90 %) 의 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다.

* 이전에 a) J. Med. Chem. 1978, *21*, 536~542; b) US 4,082,844 호에 기재되었음.

단계 3: 2-(2-푸릴메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

K-*t*-BuO (1.55 g, 13.8 mmol)를 상기 단계 2 의 생성물 (1.40 g, 7.05 mmol) 및 2-푸란메탄올 (5.3 g, 54 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 110 ℃ 에서 7.5 시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 실리카 층 (16 x 6 cm) 상에 적용하였다. $CHCl_3$/MeOH (95:5 에서 90:10 로) 로 용리하여 1.35 g (74 %) 의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{13}H_{16}N_4O_2$ $(M)^+$ 260.1273, 실측치 260.1276. 분석값 ($C_{13}H_{16}N_4O_2$) C, H, N.

실시예 14

2-(2-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

K-*t*-BuO (0.80 g, 7.13 mmol)를 실시예 13, 단계 2 로부터의 생성물 (0.638 g, 3.21 mmol) 및 2-페닐에탄올 (5.62 g, 46.0 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 밀폐된 플라스크 내에서 105 ℃ 에서 5 시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 실리카 층 (16 x 5 cm) 상에 적용하였다. $CHCl_3$/MeOH (97:3 에서 90:10 로) 로 용리하 여 0.68 g 의 진한 베이지색 오일을 수득하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트 중에 재용해하고 K_2CO_3 를 첨가하였다. 여과 및 진공농축하여 0.67 g (74 %) 의 표제 화합물의 유리 염기를 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O$ $(M)^+$ 284.1637, 실측치 284.1630. 이 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환하여, 이를 MeOH/에테르로부터 재결정화하였다: 용융점 166~168 ℃. 분석값 ($C_{16}H_{20}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 15

2-(2-푸릴)-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-(2-푸릴)피라진.

1,2-디메톡시에탄 (130 mL)을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.93 g, 0.80 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (2.55 g, 17.1 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 푸란-2-보론산 (1.91 g, 17.1 mmol)을 첨가하고, 수성 Na_2CO_3 (30 mL; 2 M)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1 시간 동안 환류하에 가열하였다 [SiO_2/*n*-헥산/에틸 아세테이트 (90:10)에 의한 TLC 모니터링]. 층들을 분리하고, 연갈색조의 수층을 디클로로메탄 (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층들을 건조하고 (K_2CO_3), 여과 및 진공농축하였다. 수득된 황갈색 오일을 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (90:10)로 용리하여 실리카겔 크로마토그래피 (18.5 x 4 cm)에 의해 정제하였다. 이로써 1.47 g (48 %) 의 표제 화합물을 연 황색 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_8H_5ClN_2O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 180.0090, 실측치 180.0092. 분석값 ($C_8H_5ClN_2O$) C, H, N.

단계 2: 2-(2-푸릴)-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (0.94 g, 5.2 mmol), 피페라진 (1.28 g, 14.9 mmol), 및 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (0.87 g, 6.3 mmol)의 혼합물을 85 ℃ 에서 3 시간 동안 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 가열하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 오일성 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (18 x 4 cm)에 의해 정제하여 황색 오일을 수득하였다. 이 물질을 소량의 $CHCl_3$/에테르 (9:1) 중에 재용해시키고, 에테르/MeOH (96:4)로 용리하여 짧은 (4 cm) 알루미나 플러그 (plug)를 통해 여과하였다. 여과물을 진공농축하여 0.77 g (64 %) 의 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{12}H_{14}N_40$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 230.1168, 실측치 230.1170. 분석값 ($C_{12}H_{14}N_40$) C, H, N.

실시예 16

2-(1-피페라지닐)-6-(3-티에닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-(3-티에닐)피라진.

1,2-디메톡시에탄 (120 mL)을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.87 g, 0.75 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (2.43 g, 16.3 mmol)의 혼합물에 첨가하였 다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후, 티오펜-3-보론산 (2.09 g, 16.3 mmol)을 첨가하고, 수성 Na_2CO_3 (2 M; 25 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다 [SiO_2 / *n*-헥산/에틸 아세테이트 (85:15)에 의한 TLC 모니터링]. 층들을 분리하고, 연갈색조의 수층을 에테르 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조하고 (K_2CO_3), 여과 및 진공농축하였다. 수득된 갈색조의 오일을 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (85:15)로 용리하여 실리카겔 크로마토그래피 (18 x 5 cm)에 의해 정제하였다. 이로써 1.46 g (45 %) 의 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_8H_5ClN_2S$ $(M)^+$ 195.9862, 실측치 195.9868. 분석값 ($C_8H_5ClN_2S$) C, H, N.

단계 2: 2-(1-피페라지닐)-6-(3-티에닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.04 g, 5.29 mmol), 피페라진 (1.32 g, 15.3 mmol), 및 아세토니트릴 (6 mL) 중의 K_2CO_3 (0.81 g, 5.82 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 (pyrex) 플라스크 중에서 85 ℃ 에서 8.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (18 x 5 cm) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일을 수득하였다. 이 물질을 에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, 여과 및 진공농축하였다. 이로써 0.98 g (75 %) 의 표제 화합물을 황색의 끈적거리는 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{12}H_{14}N_4S$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 246.0939, 실측치 246.0943. 분석값 ($C_{12}H_{14}N_4S$) C, H, N.

실시예 17

***N*-벤질-6-(1-피페라지닐)-2-피라진아민.**

단계 1: *N*-벤질-6-클로로-2-피라진아민.

2,6-디클로로피라진 (1.31 g, 8.8 mmol), 벤질아민 (1.15 g, 10.7 mmol) 및 아세토니트릴 (6 mL) 중의 K_2CO_3 (1.65 g, 11.9 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 85 ℃ 에서 13 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 황색 고체 잔여물을 소량의 메탄올 중에 용해시키고, 용리액으로서 $CHCl_3$/MeOH (98:2)을 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (18 x 4 cm)에 의해 정제하였다. $CHCl_3$를 용리액으로서 사용하여 2차 정제 (SiO_2; 16 x 4 cm)하여 1.55 g (81 %) 의 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{11}H_{10}ClN_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 219.0563, 실측치 219.0568. 분석값 ($C_{11}H_{10}ClN_3$) C, H, N.

단계 2: *N*-벤질-6-(1-피페라지닐)-2-피라진아민.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.25 g, 5.7 mmol), 피페라진 (1.0 g, 11.6 mmol), 및 디옥산 (3 mL) 중의 K_2CO_3 (1.0 g, 7.3 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉 스 플라스크 중에서 160 ℃ 에서 11 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 적갈색조의 잔여물을 소량의 $CHCl_3$/MeOH (9:1)에 용해시키고, $CHCl_3$/MeOH (95:5 에서 9:1)를 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (15 x 4 cm)에 의해 정제하였다. 유리 염기를 갈색조의 고체 (0.9 g, 3.33 mol)로서 수득하였으며, 이를 메탄올 (10 mL) 중에 재용해시켰다. 메탄올 (5 mL) 중의 말레산 (0.45 g, 3.83 mmol)을 첨가하고, 에테르 첨가에 의해 그 염을 침전시켰다. 염을 MeOH-에테르로부터 재결정화하고, 알칼리화 (10% 수성 Na_2CO_3)에 의해 최종적으로 유리 염기로 전환시키고, 에테르

(5 x 60 mL)로 추출하였다. 조합된 에테르 층들을 건조시키고 (K_2CO_3), 여과 및 농축하였다. 이로써 0.36 g (23 %) 의 표제 화합물을 연황색 분말로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{15}H_{19}N_5(M)^+$ 에 대한 계산치 269.1640, 실측치 269.1641. 분석값 ($C_{15}H_{19}N_5$) C, H, N.

실시예 18

1-[6-(2-티에닐메톡시)-2-피리디닐]피페라진.

단계 1: 2-클로로-6-(2-티에닐메톡시)피리딘. *

K-*t*-BuO (1.70 g, 15.1 mmol)를, 2-티오펜메탄올 (2.14 g, 18.7 mmol) 및 디옥산 (3 mL) 중의 2,6-디클로로피리딘 (2.13 g, 14.4 mmol) 의 교반 혼합물에, 실온에서 나누어 첨가하였다. 발열반응이 시작되었고, 디옥산 (3 mL)을 더 첨가 하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, *n*-헥산/에틸 아세테이트 (85:15)를 용리액으로서 사용하여, 반응 혼합물을 실리카 컬럼을 통해 통과시켰다. *n*-헥산/에틸 아세테이트 (9:1)를 사용하여 실리카 (16 x 4 cm) 상에서 2 차 정제하여 3.0 g (93 %) 의 표제 화합물을 연베이지 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{10}H_8ClNOS(M)^+$ 에 대한 계산치 225.0015, 실측치 225.0022. 분석값 ($C_{10}H_8ClNOS$) C, H, N. * 이전에 EP 693490 호에 기재되었음.

단계 2: 1-[6-(2-티에닐메톡시)-2-피리디닐]피페라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.35 g, 5.98 mmol), 피페라진 (1.55 g, 17.9 mmol) 및 아세토니트릴 (5 ml) 중의 K_2CO_3 (0.91 g, 6.58 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 125 ℃ 에서 6.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (16 x 4 cm) 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 증류시키고, 오일성 잔여물을 $CHCl_3$/에테르 (1:1) 중에 재용해시켰다. 여과 및 진공농축하여 0.78 g (47 %)의 표제 화합물을 베이지색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{14}H_{17}N_3OS(M)^+$ 에 대한 계산치 275.1092, 실측치 275.1101. 분석값 ($C_{14}H_{17}N_3OS$) C, H, N.

실시예 19

2-(2-페녹시에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-(2-페녹시에톡시)피라진.

K-*t*-BuO (1.61 g, 14.3 mmol)을 0 ℃ (얼음조) 에서 2,6-디클로로피라진 (2.03 g, 13.6 mmol) 및 디옥산 (8 mL) 중의 2-페녹시에탄올 (2.54 g, 18.4 mmol)의 교반 혼합물에 나누어 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 얼음조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. *n*-헥산/에틸 아세테이트 (92:8)를 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (18 x 5 cm)에 의해 오일성 잔여물을 정제하였다. 이로써 2.92 g (86 %) 의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{12}H_{11}ClN_2O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 250.0509, 실측치 250.0511. 분석값 ($C_{12}H_{11}ClN_2O_2$) C, H, N.

단계 2: 2-(2-페녹시에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.29 g, 5.15 mmol), 피페라진 (1.30 g, 15.1 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (0.71 g, 5.14 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 100 ℃ 에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (15 x 4 cm)에 의해 연갈색의 반고체 잔여물을 정제하였다. 용매를 증발제거하고, 잔여물을 에테르/$CHCl_3$ (1:1) 중에 재용해시켰다. 여과 및 진공농축하여 1.05 g (68 %) 의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 300.1586, 실측치 300.1578. 분석값 ($C_{16}H_{20}N_4O_2$) C, H, N.

실시예 20

2-(벤질옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진. *

실시예 13, 단계 2 로부터의 생성물 (0.73 g, 3.68 mmol), 벤질 알코올 (9.4 g, 87 mmol) 및 K-*t*-BuO 의 혼합물을 125 ℃ 에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$/MeOH (7:3 에서 9:1 로)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (13 x 5 cm)에 의해 정제하였다. 용매를 증발제거시키고, 잔여물을 에틸 아세테이트 중에

재용해시켰다. 여과 및 진공 농축하여 0.90 g (90 %)의 표제 화합물을 베이지색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{15}H_{18}N_4O$ (M) $^+$ 에 대한 계산치 270.1481, 실측치 270.1482. 분석값 ($C_{15}H_{18}N_4O$) C, H, N. * 이 화합물은 그의 말레에이트 염에 의해서도 특징화된다: 용융점 155~156 ℃. HRMS *m/z* $C_{15}H_{18}N_4O$ (M) $^+$ 에 대한 계산치 270.1481, 실측치 270.1482. 분석값 ($C_{15}H_{18}N_4O \cdot C_4H_40_4$) C, H, N.

실시예 21

2-페녹시-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 13, 단계 2 로부터 수득된 생성물 (1.97 g, 9.92 mmol), 페놀 (2.43 g, 25.8 mmol), CuO (1.0 g, 12.6 mmol), 및 디옥산 (2 mL) 중의 K_2CO_3 (1.43 g, 10.3 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스관 중에서 165 ℃ 에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$ 로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 패드를 $CHCl_3$/MeOH (95:5)로 몇회로 나누어 세정하였다. 용매를 진공 제거하여 암갈색의 오일을 수득하였으며, 이를 $CHCl_3$/MeOH (95:5 에서 90:10 로)를 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (14 x 5 cm) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 갈색 오일 (1.66 g)을, 먼저, $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (18 x 4 cm) 상에서, 마지막으로는 에테르/MeOH (95:5)를 용리액으로서 사용하여 알루미나 (4 x 5 cm) 상에서, 컬럼 크로마토그래피에 반복하여 투입하였다. 이로써 1.37 g (54 %) 의 표제 화합물을 연베이지색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{14}H_{16}N_4O$ (M) $^+$ 에 대한 계산치 256.1324, 실측치 256.1321. 분석값 ($C_{14}H_{16}N_4O$) C, H, N.

실시예 22

2-(1-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-(1-페닐에톡시)피라진.

K-*t*-BuO (2.1 g, 18.7 mmol)을, 0 ℃ (얼음조) 에서 디옥산 (30 mL) 중의 1-페닐-1-에탄올 (2.45 g, 20.1 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 10 분 동안 교반한 후, 2,6-디클로로피라진 (2.49 g, 16.7 mmol)을 첨가하였으며, 이에 따라 반응 혼합물이 오렌지색으로 변하였다. 1.5 시간 추가로 교반한 후, 에테르를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 진공농축하여 오렌지색 오일을 수득하였으며, 이를 *n*-헥산 에틸 아세테이트 (9:1)를 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (15 x 5 cm)에 의해 정제하였다. 이로써 3.29 g (84 %) 의 표제 화합물을 무색의 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{12}H_{11}ClN_2O$ (M) $^+$ 에 대한 계산치 234.0560, 실측치 234.0551.

단계 2: 2-(1-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.53 g, 6.5 mmol), 피페라진 (1.62 g, 18.9 mmol) 및 아세토니트릴 (6 mL) 중의 K_2CO_3 (0.90 g, 6.5 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 90 ℃ 에서 3.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1) 을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (13 x 4 cm)에 의해 정제하였다. 용매를 증발제거하고, 잔류 오일을 $CHCl_3$ 중에 재용해시키고, 짧은 알루미나의 플러그를 통해 여과시키고, 진공농축하였다. 이로써 1.34 g (72 %) 의 표제 화합물을 오일로서 수득하였으며, 냉장시 고체화되었다. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O$ (M) $^+$ 284.1637, 실측치 284.1650. 분석값 ($C_{16}H_{20}N_4O \cdot C_4H_40_4$) C, H, N.

실시예 23

2-(2-플루오로에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

단계 1: 2-클로로-6-(2-플루오로에톡시)피라진.

K-*t*-BuO (1.32 g, 11.8 mmol)를 0 ℃ (얼음조)에서 2-플루오로에탄올 (2.16 g, 33.7 mmol) 및 디옥산 (2 mL) 중의 2,6-디클로로피라진 (1.61 g, 10.8 mmol)의 교반 혼합물에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. *n*-헥산/에틸 아세테이트 (85:15)를 용리액으로서 사용하여 잔여물을 실리카겔 (19 x 4 cm) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 1.49 g (78 %) 의 표제 화합물을 베이지색 액체로서 수득하였다. 분석값 ($C_6H_6FClN_2O$) C, H, N.

단계 2: 2-(2-플루오로에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (0.94 g, 5.31 mmol), 피페라진 (1.40 g, 16.3 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (0.81 g, 5.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 8.5 시간, 65 ℃ 에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클

로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. $CHCl_3$/MeOH (9:1) 을 용리액으로서 사용하여 반고체 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피 (17 x 4 cm)에 의해 정제하였다. 용매를 증발제거하고, 잔류 오일 (0.73 g)을 에테르/$CHCl_3$ (1:1) 중에 재용해시키고, 에테르/MeOH (96:4)를 용리액으로서 사용하여 짧은 (4 cm) 알루미나의 플러그를 통해 여과시켰다. 용매를 증발제거하고, 잔여물을 에테르 중에 재용해시키고, K_2CO_3 를 첨가하였다. 여과 및 진공농축하여 0.57 g (47 %) 의 표제 화합물의 유리 염기를 오일로서 수득하였으며, 이를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. MeOH/에테르로부터 재결정화하여 0.58 g 의 표제 화합물을 백색 분말로서 수득하였다. 분석치 ($C_{10}H_{15}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 24

2-(시클로펜틸메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-(시클로펜틸메톡시)피라진.

K-*t*-BuO (1.65 g, 14.7 mmol)를 0 ℃ (얼음조)에서 시클로펜탄메탄올 (2.99 g, 29.9 mmol) 및 디옥산 (6 mL) 중의 2,6-디클로로피라진 (1.90 g, 12.8 mmol)의 교반 혼합물에 나누어 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하면서, 온도는 실온에 도달하도록 두었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄/에테르 (1:1)로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. *n*-헥산/에틸 아세테이트 (94:6)를 용리액으로서 사용하여 베이지색 액체를 실리카겔 (18 x 4 cm) 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 크로마토그래피를 2 회 실시하여 1.66 g (61 %) 의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{10}H_{13}ClN_2O$ $(M)^+$ 에 대한 계 산치 212.0716, 실측치 212.0723. 분석값 ($C_{10}H_{13}ClN_2O$) C, H, N.

단계 2: 2-(시클로펜틸메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.12 g, 5.27 mmol), 피페라진 (1.36 g, 15.8 mmol) 및 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (0.77 g, 5.6 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 100 ℃ 에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (15 x 4 cm)에 의해 정제하였다. 용매를 증발제거하고, 잔류하는 진한 오일을 에테르 중에 재용해시켰다. 여과 및 진공농축하여 1.02 g (74 %) 의 표제 화합물을 베이지색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{14}H_{22}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 262.1794, 실측치 262.1800. 분석값 ($C_{14}H_{22}N_4O$) C, H, N.

실시예 25

2-벤질-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-벤질피라진

WO 94/26715 호에 기재된 절차를 약간 변형시켜서 이에 따라 20 mmol-스케일 (scale)로 표제 화합물을 제조하였다. 반응을 50 ℃ 에서 8 시간 동안, 그 후 실온에서 10 시간 동안 실시하였다. 수율: 0.75 g (18 %). HRMS *m/z* $C_{11}H_9ClN_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 204.0454, 실측치 204.045O.

단계 2: 2-벤질-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (0.83 g, 4.0 mmol), 피페라진 (1.1 g, 12.8 mmol) 및 아세토니트릴 (7 mL) 중의 K_2CO_3 (0.62 g, 4.49 mmol)의 혼합물을 85 ℃ 에서 8.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1) 을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (20 x 4 cm)에 의해 정제하였다. 생성된 오일을 $CHCl_3$ 중에 재용해시키고, 에테르/MeOH (96:4)를 용리액으로서 사용하여 짧은 (4 cm) 알루미나 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 진공 제거하여 0.59 g (57 %) 의 표제 화합물을 오일로서 수득하였으며, 이는 냉장 하에 반고체로 되었다. HRMS *m/z* $C_{15}H_{18}N_4$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 254.1531, 실측치 254.1527. 분석값 ($C_{15}H_{18}N_4$) C, H, N.

실시예 26

2-(3,4-디하이드로-2*H*-크로멘-4-일옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

단계 1: 2-클로로-6-(3,4-디하이드로-2*H*-크로멘-4-일옥시)피라진.

K-*t*-BuO (1.28 g, 11.42 mmol)을 0 ℃ (얼음조) 에서 디옥산 (30 mL) 중의 4-크로마놀 (1.81 g, 12.0 mmol)의 교반용액에 첨가하였다. 실온에서 5 분 동 안 교반한 후, 이 혼합물을 0 ℃ (얼음조)로 냉각시키고, 2,6-디클로로피라진 (1.49 g, 10.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 여과 및 진공농축하여 오렌지색의 진한 오일을 수득하였으며, 이를 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (8:2) 를 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (15 x 4 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 1.87 g (71 %) 의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{13}H_{11}ClN_2O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 262.0509, 실측치 262.0520. 분석값 ($C_{13}H_{11}ClN_2O_2$) C, H, N.

단계 2: 2-(3,4-디하이드로-2*H*-크로멘-4-일옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

상기 단계 1로부터의 생성물 (1.53 g, 5.81 mmol), 피페라진 (1.45 g, 16.9 mmol) 및 아세토니트릴 (10 mL) 중의 K_2CO_3 (0.80 g, 5.81 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 110 ℃ 에서 6.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$ 로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카 (13 x 4 cm) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물의 유리 염기를 점질성 오일 (1.76 g, 97 %)로서 수득하였으며, 이를 그의 말레에이트 염으로 전환하였다. MeOH/에테르로부터 재결정화하여 1.78 g (74 %) 의 표제 화합물을 연황색 분말로서 수득하였다: 용융 점 179.5~182 ℃. HRMS *m/z* $C_{17}H_{20}N_4O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 312.1586, 실측치 312.1581. 분석값 ($C_{17}H_{20}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 27

2-[2-(4-디메틸아미노페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

단계 1: 2-클로로-6-[2-(4-디메틸아미노페닐)에톡시]피라진.

K-*t*-BuO (2.27 g, 20.3 mmol) 을 0 ℃ (얼음조) 에서 디옥산 (35 mL) 중의 4-(디메틸아미노)페네틸 알코올 (3.55 g, 21.5 mmol) 의 교반 용액에 첨가하였다. 0 ℃ 에서 5 분 동안 및 실온에서 12 분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 0 ℃ (얼음조)로 냉각하고, 2,6-디클로로피라진 (2.62 g, 17.6 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃ 에서 5 분 동안, 실온에서 20 분 동안 교반하고, 디클로로메탄/에테르 (1:1) 로 희석하였다. K_2CO_3 로 덮힌 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 진공 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 이 물질을 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (85:15)를 사용하여 실리카겔 (15 x 5 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2차 크로마토그래피를 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (88:12)를 사용하여 실리카겔 (14 x 5 cm) 상에서 실시하여 3.91 g (80 %) 의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 분석값 ($C_{14}H_{16}ClN_3O$) C, H, N.

단계 2: 2-[2-(4-디메틸아미노페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.83 g, 6.59 mmol), 피페라진 (1.69 g, 19.6 mmol) 및 아세토니트릴 (25 mL) 중의 K_2CO_3 (0.92 g, 6.7 mmol) 의 혼합물을 8.5 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공 농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (92:8) 을 용리액으로서 사용하여 실리카 (13 x 4 cm) 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물의 유리 염기를 베이지색 점조성 오일 (1.17 g, 54 %)로서 수득하고, 이를 그의 말레에이트 염으로 전환하였다. MeOH/에테르로부터 재결정화하여 1.33 g 의 표제 화합물을 연황색 분말로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{18}H_{25}N_5O(M)^+$ 에 대한 계산치 327.2059, 실측치 327.2066. 분석값 ($C_{18}H_{25}N_5O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 28

2-[2-(1*H*-인돌-1-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

단계 1: 2-(1*H*-인돌-1-일)에탄올. *

인돌 (5.71 g, 48.7 mmol), 에틸렌 카르보네이트 (4.72 g, 53.6 mmol) 및 DMF (20 mL) 중의 K_2CO_3 (6.73 g, 48.7 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 연갈색 오일성 잔여물을 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (1:1) 를 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (13 x 6 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이 로써 1.78 g (23 %) 의 표제 화합물을 베이지색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{10}H_{11}NO(M)^+$ 에 대한 계산치 161.0841, 실측치 161.0849. 분석값 ($C_{10}H_{11}NO \cdot 0.1\,H_2O$) C, H, N. * 이전에 a) J. Med. Chem. 1992 , 35, 994~1001; b) *ibid* . 1998 , 41, 1619~1630 에 기재되었음.

단계 2: 2-클로로-6-[2-(1*H*-인돌-1-일)에톡시]피라진.

K-*t*-BuO (0.67 g, 5.93 mmol) 을 0 ℃ (얼음조) 에서 상기 단계 1 에서 수득된 생성물 (0.67 g, 5.93 mmol)의 디옥산 (20 mL) 중의 교반 용액에 첨가하였다. 0 ℃ 에서 7 분 동안, 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 0 ℃ (얼음조) 로 냉각하고, 2,6-디클로로피라진 (2.62 g, 17.6 mmol)을 첨가하였다. 황색조의 반응 혼합물을 0 ℃ 에서 20 분, 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 디클로로메탄으로 희석하였다. 건조 (K_2CO_3), 여과 및 진공 농축하여 베이지색 오일을 수득하였다. 이 물질을 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (80:20)를 사용하여 실리카겔 (13 x 4 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 1.39 g (94 %) 의 표제 화합물을 오일로서 수득하였으며, 이를 방치하여 고체화하였다. HRMS *m/z* $C_{14}H_{12}ClN_3O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 273.0669, 실측치 273.0671. 분석값 ($C_{14}H_{12}ClN_3O$) C, H, N.

단계 3: 2-[2-(1*H*-인돌-1-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.05 g, 3.84 mmol), 피페라진 (0.96 g, 11.1 mmol) 및 K_2CO_3 (0.53 g, 3.84 mmol)의 혼합물을 85 ℃ 에서 7 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$ 로 희석하고, 여과 및 진공 농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (11 x 4 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성된 오일을 $CHCl_3$ 중에 재용해시키고, $CHCl_3$ 을 용리액으로서 사용하여 K_2CO_3 로 덮힌 짧은 (4 cm) 알루미나 플러그를 통해 여과시켰다. 용매를 진공 제거하여 1.02 g (82 %)의 표제 화합물의 유리 염기를 베이지색 오일로서 수득하였으며, 이를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. MeOH/에테르로부터 재결정화하여 1.00 g (75 %) 의 표제 화합물을 연황색 분말로서 수득하였다: 용융점 160.5~163 ℃. HRMS *m/z* $C_{18}H_{21}N_5O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 323.1746, 실측치 323.1757. 분석값 ($C_{18}H_{21}N_5O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 29

2-[2-(1*H*-인돌-3-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-[2-(1*H*-인돌-3-일)에톡시]피라진.

K-*t*-BuO (2.32 g, 20.6 mmol)을 0 ℃ (얼음조) 에서 디옥산 (30 mL) 중의 트립토폴 (1.7 g, 10.6 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 0 ℃ 에서 10 분 동안, 실온에서 10 분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 0 ℃ (얼음조) 로 냉각시키고, 2,6-디클로로피라진 (1.37 g, 9.17 mmol)을 첨가하였다. 황색조의 반응 혼합물을 0 ℃ 에서 30 분 동안 교반하고, 실온에서 20 분 동안 더 교반하였다. 이 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공 농축하여 갈색조의 오일을 수득하였다. 이 물질을 *n*-헥산/에틸 아세테이트 (75:25)를 사용하여 실리카겔 (14 x 5 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 1.38 g (55 %) 의 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다. $CDCl_3$ 중의 ^1H NMR 에 의한 순도 > 90 %.

단계 2: 2-[2-(1*H*-인돌-3-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물 (1.07 g, 3.90 mmol), 피페라진 (0.98 g, 11.3 mmol) 및 아세토니트릴 (11 mL) 중의 K_2CO_3 (0.54 g, 3.9 mmol) 의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 85 ℃ 에서 5 시간 및 110 ℃ 에서 8 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 $CHCl_3$ 로 희석하고, 여과 및 진공농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 (11 x 4 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성된 오일을 $CHCl_3$ 중에 재용해시키고, $CHCl_3$ 를 용리액으로서 사용하여 K_2CO_3 로 덮힌 짧은 알루미나 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 진공 제거하여 0.50 g (23 %) 의 표제 화합물을 오일로서 수득하였으며, 이를 방치하여 고체화하였다: 용융점 133~135 ℃. HRMS *m/z* $C_{18}H_{21}N_5O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 323.1746, 실측치 323.1763. 분석값 ($C_{18}H_{21}N_5O$) C, H, N.

실시예 30

4-[(4-플루오로벤질)옥시]-2-(1-피페라지닐)피리미딘, 디하이드로클로라이드.

K-*t*-BuO (0.224 g, 2.00 mmol) 을 *tert*-부탄올 (5.4 mL) 중의 4-플루오로벤질 알코올 (0.252 g, 2.00 mmol) 용액에 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, *tert*-부탄올 (2 mL) 중의 2,4-디클로르이미딘 (0.298 g, 2.00 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 5 % 수성 NaOH 에 부어넣고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$), 진공농축하였다. THF (5 mL) 중의 피페라진 (0.516 g, 6.00 mmol) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 디클로로메탄/MeOH (1% HCl) 를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피 (99:1 에서 9:1 로의 기울기 용리를 사용) 에 의해 정제하여 0.24 g (33 %) 의 표제 화합물을 수득하였다. MS *m/z* 288 $(M)^+$ 및 언급된 구조를 뒷받침하는 5 개의 단편. HRMS *m/z* $C_{15}H_{17}FN_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 288.1386, 실측치 288.1378.

실시예 31

4-[(2-메톡시벤질)옥시]-2-(1-피페라지닐)피리미딘, 디하이드로클로라이드.

실시예 30 의 방법에 따라, 2-메톡시벤질 알코올 (0.28 g, 2.0 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하여, 0.30 g (40 %) 의 표제 화합물을 수득하였다. MS *m/z* 300 $(M)^+$ 및 언급된 구조를 뒷받침하는 3 개의 단편. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 300.1586, 실측치 300.1586.

실시예 32

4-(벤질옥시)-2-(1-피페라지닐)피리미딘, 디하이드로클로라이드.

실시예 30 의 방법에 따라, 벤질 알코올 (0.22 g, 2.0 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하여, 0.23 g (31 %) 의 표제 화합물을 수득하였다. MS *m/z* 270 $(M)^+$ 및 언급된 구조를 뒷받침하는 6 개의 단편. HRMS *m/z* $C_{15}H_{18}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 270.1481, 실측치 270.1488.

실시예 33

4-(1-피페라지닐)-2-({[3-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}피리미딘, 트리플루오로아세테이트.

단계 1: 2-클로로-4-[1-(4-*tert*-부톡시카르보닐)피페라지닐]피리미딘. *

1-*tert*-부톡시카르보닐피페라진 (3.72 g, 0.02 mol)을 디클로로메탄 (200 mL) 중의 2,4-디클로로피리미딘 (2.98 g, 0.02 mol) 및 디이소프로필에틸아민 (2.58 g, 0.02 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 48 시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축하였다. 수득된 잔여물을 디클로로메탄/ 에테르 (4:1) 를 용리액으로서 사용하여 실리카 상에서 속성-크로마토그래피하여 3.44 g (58 %)의 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였으며, 이의 NMR 및 MS 스펙트럼들은 예측된 구조와 일치하였다. MS (*ES* +) *m/z* 299 및 301 $(M+H)^+$. * 이전에 WO 9911657 호에 기재되었음.

단계 2: 2-클로로-4-(1-피페라지닐)피리미딘. *

2-클로로-4-[1-(4-*tert*-부톡시카르보닐)피페라지닐]피리미딘 (2.00 g, 6.7 mmol; 상기 단계 1 에서 수득됨)을 디클로로메탄 (25 mL) 중의 트리플루오로아세트산의 25 % 부피/부피 용액에 용해시켰다. 용액을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 증발시켜 제거하였다. 오일성 잔여물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 분할하였다. 유기 추출물을 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 1.04 g (79 %) 의 표제 화합물을 무색의 고체로서 수득하였으며, 이의 NMR 및 MS 스펙트럼들은 예측된 구조와 일치하였다. MS (*ES* +) *m/z* 199 및 301 $(M+H)^+$. * 이전에 WO 9535293 호에 기재되었음.

단계 3: 4-(1-피페라지닐)-2-{[3-(트리플루오로메톡시)벤질]옥시}피리미딘, 트리플루오로아세테이트.

2-클로로-4-(1-피페라지닐)피리미딘 (0.04 g, 0.2 mmol; 상기 단계 2 에서 수득됨) 및 3-트리플루오로메톡시벤질 알코올 (0.077 g, 0.4 mmol)의 테트라하이드로푸란 (4.0 ml) 중의 용액을 *tert*-부탄올 (1M; 0.4 mL, 0.4 mmol) 중의 K-*t*-BuO 용액으로 처리하였다. 생성 혼합물을 70 ℃ 로 하룻밤 동안 가열하고, 냉각되 도록 두었다. 용매를 감압 하에 증발시킨 후, 조생성물 혼합물을 에틸 아세테이트 (4.0 mL) 및 물 (2.0 mL) 로 분배하였다. 유기상을 증발시킨 후, CH_3CN/H_2O/TFA (기울기: CH_3CN 20 % 에서 97 %, TFA 0.1 %)을 사용하여 분취용 C-18 HPLC 에 의해 정제하여 11 mg (12 %) 의 표제 화합물을 수득하였다. 순도 85 % (HPLC). MS (*ES* +) *m/z* 355 $(M+H)^+$.

실시예 34

2-[(3-메톡시벤질)옥시]-4-(1-피페라지닐)피리미딘, 트리플루오로아세테이트.

실시예 33, 단계 3 의 방법에 따라, 3-메톡시벤질 알코올 (0.055 g, 0.40 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하여, 5 mg (6 %) 의 예측된 생성물을 수득하였다. 순도 > 90 % (HPLC). MS (*ES* +) *m/z* 301 $(M+H)^+$.

실시예 35

2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-4-(1-피페라지닐)피리미딘, 트리플루오로아세테이트.

실시예 33, 단계 3 의 방법에 따라, 3-벤질옥시벤질 알코올 (0.086 g, 0.40 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하여, 10 mg (10 %) 의 예측된 생성물을 수득하였다. 순도 > 90 % (HPLC). MS (*ES* +) *m/z* 377 $(M+H)^+$.

실시예 36

2-[(3-페녹시벤질)옥시]-4-(1-피페라지닐)피리미딘, 트리플루오로아세테이트.

실시예 33, 단계 3 의 방법에 따라, 3-페녹시벤질 알코올 (0.08 g, 0.4 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하여, 8 mg (8 %) 의 예측된 생성물을 수득하였다. 순도 > 90 % (HPLC). MS (*ES* +) *m/z* 363 $(M+H)^+$.

실시예 37

2-(2-나프틸메톡시)-4-(1-피페라지닐)피리미딘, 트리플루오로아세테이트.

실시예 33, 단계 3 의 방법에 따라, 2-나프틸메틸 알코올 (0.063 g, 0.4 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하여, 10 mg (12 %) 의 예측된 생성물을 수득하였다. 순도 > 90 % (HPLC). MS (*ES* +) *m/z* 321 $(M+H)^+$.

실시예 38

4-(1-피페라지닐)-2-{[3-(2-트리플루오로메틸)벤질]옥시}피리미딘, 트리플루오로아세테이트.

2-클로로-4-[1-(4- *tert* -부톡시카르보닐)피페라지닐]피리미딘 (실시예 33, 단계 1 에서 수득함; 0.04 g, 0.2 mmol) 및 2-트리플루오로메틸벤질 알코올 (0.035 g, 0.20 mmol)의 테트라하이드로푸란 (2.0 mL) 중의 용액을 *tert* -부탄올 (1M; 0.2 mL, 0.2 mmol) 중의 K- *t* -BuO 로 처리하였다. 생성 혼합물을 하룻밤 동안 65 ℃ 에서 가열한 후, 냉각되도록 두었다. 용매를 감압 하에 증발시킨 후 조반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (4.0 mL) 및 물 (2.0 mL)로 분배하였다. 유기상을 증 발시킨 후, CH_3CN/H_2O/TFA (기울기: CH_3CN 20 % 에서 97 %, TFA 0.1 %)를 사용하여 분취용 C-18 HPLC 에 의해 정제하여 BOC 보호 생성물을 수득하였다. 그 후, 이 물질을 디클로로메탄 (5.0 mL) 중의 트리플루오로아세트산의 25 % (부피/부피) 용액에 용해시키고, 실온에서 30 분 동안 방치하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 40 mg (44 %) 의 표제 화합물을 수득하였다. 순도 > 90 % (HPLC). MS (*ES* +) *m/z* 339 $(M+H)^+$.

실시예 39

(2 *S*)-1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진.

단계 1: (3 *S*)-3-메틸-1-트리틸피페라진.

디클로로메탄 (100 mL) 중의 2-(*S*)-메틸피페라진 (2.62 g, 26.2 mmol)의 용액에 트리틸 클로라이드 (7.30 g, 26.2 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 유기상을 1 M 수성 K_2CO_3, 물, 및 염수로 세정하였다 (x 1). 건조 ($MgSO_4$) 및 용매를 진공 제거하여, 정량적 수율의 표제의 화합물을 유리질의 오일로서 수득하였으며, 이를 방치하여 고체화하였다. 이 물질을 다음 단계에 바로 사용하였다.

단계 2: (2 *S*)-1-(6-클로로-2-피라지닐)-2-메틸피페라진.

2-6-디클로로피라진 (1.10 g, 7.39 mmol), 및 상기 단계 1 로부터의 생성물 (2.30 g, 6.72 mmol) 및 건조 DMF (40 mL) 중의 K_2CO_3 (1.0 g, 7.39 mmol)의 혼합물 을 110 ℃ 에서 하룻밤 동안 교반하였다. 진한 색의 반응 혼합물을 실리카 플러그를 통해 여과시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류하는 오일을 $CHCl_3$ / *n* -헵탄 (1:1) 에 용해시키고, 제 2 의 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔류하는 황색 오일을 EtOH (80 mL) 중에 현탁시켰다. 4 M 의 수성 HCl (2 mL) 을 첨가하고, 이 혼합물을 20 분 동안 초음파처리하였다. 용매를 증발시키고, 잔류하는 오일을 물/$CHCl_3$ 에 녹였다. 유기상을 알칼리성으로 만들고 (11 M 수성 NaOH), $CHCl_3$ 으로 2 회 추출하였다. 건조된 ($MgSO_4$) 조합 유기층들을 진공 농축하여 0.75 g (54 %) 의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. MS *m/z* 212/214 $(M)^+$ ($^{35}Cl/^{37}Cl$-동위원소 패턴). HRMS *m/z* $C_9H_{13}ClN_4$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 212.0829, 실측치 212,0827.

단계 3: (2 *S*)-1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진, 아세테이트.

(2 *S*)-1-(6-클로로-2-피라지닐)-2-메틸피페라진 (상기 단계 2 에서 제조됨; 0.16 g, 0.72 mmol) 및 벤질 알코올 (0.12 g, 1.1 mmol)의 DMF (4 mL) 중의 용액에 Na- *t* -BuO (0.14 g, 1.4 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 150 ℃ 에서 하룻밤 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔여물을 $CHCl_3/H_2O$ 에 녹였다. 유기상을 농축하고,

아세토니트릴/H_2O/HOAc 을 사용하여, UV 검출기로 254 nm 에서, 조생성물을 분취용 C18-HPLC 에 의해 정제하였다. 수율: 1 mg (0.4%). MS *m/z* 284 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 284.1637, 실측치 284.1640.

실시예 40

(2 *S*)-1-[6-(벤질옥시)-4-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]-2-메틸피페라진, 아세테이트.

단계 1: (2 *S*)-1-[6-클로로-4-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]-2-메틸피페라진.

실시예 39, 단계 2의 방법에 따라, 실시예 39, 단계 1 의 생성물 (2.62 g, 7.62 mmol) 및 2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸피리딘 (1.81 g, 8.38 mmol)로부터, 오일로서 수득된 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 0.24 g (11 %). MS *m/z* 279/281 $(M)^+$ ($^{35}Cl/^{37}Cl$-동위원소 패턴). HRMS *m/z* $C_{11}H_{13}ClF_3N_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 279.0750, 실측치 279.0751.

단계 2: (2 *S*)-1-[6-(벤질옥시)-4-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]-2-메틸피페라진, 아세테이트.

실시예 39, 단계 3 의 방법에 따라, 상기 단계 1 의 생성물 (0.24 g, 0.86 mmol), 벤질 알코올 (0.14 g, 1.29 mmol) 및 Na-*t*-BuO (0.165 g, 1.72 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS *m/z* 351 $(M)^+$ HRMS *m/z* $C_{18}H_{20}F_3N_3O$ $(M)^+$ 계산치 351.1558, 실측치 351.1555.

실시예 41

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-에틸피페라진, 아세테이트.

단계 1: 1-벤질-3-에틸피페라진. *

벤질 브로마이드 (38.7 g, 0.22 mol) 를 DMF (150 mL) 중의 2-에틸피페라진 (25 g, 0.22 mol) 의 냉각 (-0 °C) 용액에, 온도가 20 °C 를 초과하지 않도록 하는 속도로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 용매를 증발시키고, 잔여물을 $CHCl_3$/0.5 M 수성 HCl 로 분배하였다. 수성 상을 알칼리성으로 만들고 (11 M NaOH), $CHCl_3$ 로 3 회 추출하였다. 조합된 유기상을 건조시키고 ($MgSO_4$) 농축하였다. 잔류하는 오일을 용리액으로서 $CHCl_3$ 을 사용하고, 그 후 $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (95:5:0.3)을 사용하여 실리카 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 31.6 g (70 %) 의 표제 화합물을 황색조의 오일로서 수득하였다. 분석값 ($C_{13}H_{20}N_2$) H, N; C: 계산치, 76.42; 실측치, 75.85. * WO 00/76984 호에 기재되었음.

단계 2: 4-벤질-1-(6-클로로-2-피라지닐)-2-에틸피페라진.

실시예 39, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 에서 수득된 생성물 (4.60 g, 22.5 mmol), 2,6-디클로로피라진 (3.90 g, 26.2 mmol) 및 K_2CO_3 (6.22 g, 45.0 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 6.15 g (86 %). MS *m/z* 316/318 $(M)^+$ ($^{35}Cl/^{37}Cl$-동위원소 패턴). HRMS *m/z* $C_{17}H_{21}ClN_4$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 316.1455, 실측치 316.1455.

단계 3: 1-(6-클로로-2-피라지닐)-2-에틸피페라진.

1-클로로에틸 클로로포르메이트 (4.16 g, 29.1 mmol)를 0 °C 에서, 상기 단계 2 에서 수득된 생성물 (6.15 g, 19.4 mmol) 의 건조 디클로로메탄 (75 mL) 중의 교반 용액에 2 시간 하에 적가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공농축하고, 메탄올을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 2 시간 동안 가열하고, 농축하였다. 잔여물을 $CHCl_3$ 중에 용해시키고, $CHCl_3$/MeOH (8:2) 를 용리액으로서 사용하여 짧은 (4 cm) 실리카겔 플러그를 통과시켰다. 용매를 증발제거하고, 잔여물을 용리액으로서 $CHCl_3$/MeOH/Et_3N (95:5:0.2) 을 사용하여 실리카겔 (12 x 5 cm) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 1.9 g (43 %) 의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. MS *m/z* 226/228 $(M)^+$ ($^{35}Cl/^{37}Cl$-동위원소 패턴). HRMS *m/z* $C_{10}H_{15}ClN_4$ $(M)^+$ 226.0985, 실측치 226.0986.

단계 4: 1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-에틸피페라진, 아세테이트.

실시예 39, 단계 3 의 방법에 따라, 상기 단계 3 의 생성물 (0.163 g, 0.72 mmol), 벤질 알코올 (0.12 g, 1,08 mmol) 및 Na-*t*-BuO (0.14 g, 1.4 mmol)로부터 출발하여 표제의 화합물을 제조하였다. 순도 90 % (HPLC). MS *m/z* 298 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O$ $(M)^+$ 298.1794, 실측치 298.1802.

실시예 42

2-[(4-플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

4-플루오로벤질 알코올 (0.189 g, 1.50 mmol)을 THF (1 mL) 중에 용해시키고, NaH (0.065 g, 광유 중 55 % 분산액, 1.5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. THF (7 mL) 중의 2,6-디클로로피라진 (1.57 g, 10.5 mmol) 용액을 첨가하고 생성 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 피페라진 (0.580 g, 6.75 mmol) 및 K_2CO_3 (0.43 g, 4.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60 ℃ 에서 하룻밤 동안 교반하였다. 여과, 농축 및 에틸 아세테이트/아세트산/메탄올/물 (24:3:3:2)을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여, 0.20 g (46 %) 의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: 용융점 183 ℃. HRMS *m/z* $C_{15}H_{17}FN_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 288.1386, 실측치 288.1380. 분석값 ($C_{15}H_{17}FN_4O \cdot 2.6\ H_2O$) C, H, N.

실시예 43

2-[(4-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

실시예 42 의 방법에 따라, 4-메톡시벤질 알코올 (0.207 g, 1.50 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 이를 황색 고체로서 단리하였다. 수율: 0.79 g (67 %). HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 300.1586, 실측치 300.1584.

실시예 44

2-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 0.5 아세테이트.

실시예 42 의 방법에 따라, 2-(4-플루오로페닐)에탄올 (0.210 g, 1.50 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 이를 황색 고체로서 단리하였다. 수율: 0.145 g (27 %). HRMS *m/z* $C_{16}H_{19}FN_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 302.1543, 실측치 302.1554. 분석값 ($C_{16}H_{19}FN_4O \cdot 0.5\ CH_3COOH \cdot H_2O$) C, H, N.

실시예 45

2-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]-6-(4-피페리디닐옥시)피라진.

단계 1: *tert*-부틸 4-[(6-클로로-2-피라지닐)옥시]-1-피페리딘카르복실레이트.

2,6-디클로로피라진 (5.00 g, 33.6 mmol), *tert*-부틸 4-히드록시-1-피페리딘카르복실레이트 (6.76 g, 33.6 mmol) 및 Et_3N (200 mL) 중의 K-*t*-BuO (*tert*-부탄올 중 1 M; 35 mL, 35 mmol)의 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 급냉시키고, 진공농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 KH_2PO_4 로 세정하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 진공농축하였다. 잔여물을 에탄올/물로부터 재결정화하여 9.50 g (90 %) 의 표제 화합물을 백색 고 체로서 수득하였다: 용융점 86~87 ℃; MS *m/z* 313 $(M)^+$. 분석값 ($C_{14}H_{20}ClN_3O_3$) C, H, N.

단계 2: 2-클로로-6-(4-피페리디닐옥시)피라진.

수성 3.0 M HCl(12 mL)을 상기 단계 1 에서 수득된 생성물 (5.00 g, 15.9 mmol)의 메탄올 (200 mL) 중의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃ 에서 5 시간 동안 교반하고, 진공 농축하였다. 잔여물을 물 (5O mL)에 용해시키고, K_3PO_4 로 염기성화하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (5 x 40 mL)로 추출하고, 건조 ($MgSO_4$), 및 진공 농축하였다. 이로써 3.08 g (91 %) 의 표제 화합물을 무색의 오일로서 수득하였으며, 이를 방치하여 서서히 분해시켰다. HRMS *m/z* $C_9H_{12}ClN_3O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 213.0669, 실측치 213.0663.

단계 3: 2-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]-6-(4-피페리디닐옥시)피라진.

DMF (1.1 mL) 중의 상기 단계 2 에서 수득된 생성물 (0.043 g, 0.20 mmol)의 용액을 3-메톡시페네틸 알코올 (0.061 g, O.4O mmol) 및 DMF (0.8 mL) 중의 K-*t*-BuO (*tert*-부탄올 중의 1.0 M; 0.4 mL, 0.40 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에서 50 ℃ 에서 16 시간 동안 와동처리하고 (vortexed), 물 (0.1 mL)로 급냉하고, 진공농축하였다. 잔여물을 물 (2 mL) 및 4 에틸 아세테이트 (4 mL)로 분할하고, 수성 매트릭스 컬럼을 통해 부어넣었으며, 이를 에틸 아세테이트/Et_3N (95:5)으로 용리하였다. 용매를 증발제거하고, 잔여물을 메탄올/ 물 (50 mL) 중에 용해시키고, 컨디셔닝된 약 양이온 교환 SPE 컬럼 (1 g, Amberlyst CG-50 I) 상에 로딩하였다 (loaded). 이 컬럼을 물 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL)로 세정하였다. 이 화합물을 메탄올 (20 mL) 중의 수성 2.0 M NH_3 로 용리하고

, 진공 농축하였다. 잔여물을 LC-UV/MS 에 의해 동정 및 순도를 분석하였다. 수율: 8 mg (12 %). HRMS *m/z* $C_{18}H_{23}N_3O_3(M)^+$ 에 대한 계산치 329.1739, 실측치 329.1743.

실시예 46

2-(2-페닐에톡시)-6-(4-피페리디닐옥시)피라진.

실시예 45, 단계 3 의 방법에 따라, 2-페닐에탄올 (49 mg, 0.40 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 LC-UV/MS 에 의해 동정 및 순도를 분석하였다. 수율: 7 mg (12 %). HRMS *m/z* $C_{17}H_{21}N_3O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 299.1634, 실측치 299.1630.

실시예 47

2-(3-페녹시프로폭시)-6-(4-피페리디닐옥시)피라진.

실시예 45, 단계 3 의 방법에 따라, 3-페녹시-1-프로판올 (61 mg, 0.40 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 LC-UV/MS 에 의해 동정 및 순도를 분석하였다. 수율: 28 mg (43 %). HRMS *m/z* $C_{18}H_{23}N_3O_3(M)^+$ 에 대한 계산치 329.1739, 실측치 329.1743.

실시예 48

2-[(5-페닐펜틸)옥시]-6-(4-피페리디닐옥시)피라진.

실시예 45, 단계 3 의 방법에 따라, 5-페닐-1-펜탄올 (66 mg, 0.40 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 LC-UV/MS 에 의해 동정 및 순도를 분석하였다. 수율: 17 mg (25 %).

실시예 49

2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-6-(4-피페리디닐옥시)피라진.

실시예 45, 단계 3 의 방법에 따라, 3-벤질옥시벤질 알코올 (86 mg, 0.40 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 생성물을 LC-UV/MS 에 의해 동정 및 순도를 분석하였다. 수율: 43 mg (55 %). HRMS *m/z* $C_{23}H_{25}N_3O_3(M)^+$ 에 대한 계산치 391.1896, 실측치 391.1905.

실시예 50

2-[1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-클로로-6-[1-(2-메톡시페닐)에톡시]피라진.

K-*t*-BuO (0.67 g, 5.97 mmol)을 0 ℃ (얼음조) 에서 디옥산 (15 mL) 중의 1-(2-메톡시페닐)에탄올 (0.96 g, 6.28 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0 ℃ (얼음조) 로 냉각하고, 2,6-디클로로피라진 (0.78 g, 5.23 mmol)을 첨가하였으며, 이에 따라 반응 혼합물이 황색으로 변하였다. 35 분 동안 교반한 후, 디클로로메탄 및 K_2CO_3 를 첨가하고, 혼합물 을 여과하였다. 진공 농축하여 황색 오일을 수득하였으며, *n*-헥산 에틸 아세테이트 (8:2)를 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (15 x 4 cm) 에 의해 정제하였다. 이로써 1.21 g (92 %) 의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{13}H_{13}ClN_2O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 264.0666, 실측치 264.0677. 분석값 ($C_{13}H_{13}ClN_2O_2$) C, H, N.

단계 2: 2-[1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

상기 단계 1 로부터의 생성물(0.93 g, 3.53 mmol), 피페라진 (0.88 g, 10.2 mmol) 및 아세토니트릴 (7 mL) 중의 K_2CO_3 (0.49 g, 3.53 mmol)의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 플라스크 중에서 90 ℃ 에서 6.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과 및 진공 농축하였다. 반고체 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (9:1) 을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (13 x 4 cm) 에 의해 정제하였다. 용매를 증발제거하고, 잔류하는 오일을 $CHCl_3$ 중에 재용해시키고, 용리액으로서 $CHCl_3$ 를 사용하여, K_2CO_3 로 덮힌 짧은 알루미나 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 진공 제거하여 0.74 g (67 %) 의 표제 화합물을 베이지색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 314.1743, 실측치 314.1733. 분석값 ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot 0.5\,H_2O$) C, H, N.

실시예 51

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]- *trans* -2,5-디메틸피페라진.

단계 1: 1-(6-클로로-2-피라지닐)- *trans* -2,5-디메틸피페라진.

2,6-디클로로피라진 (0.40 g, 2.68 mmol), *trans* -2,5-디메틸피페라진 (0.62 g, 5.43 mmol), 아세토니트릴 (5 mL) 중의 K_2CO_3 (0.41 g, 3.0 mmol) 의 혼합물을 밀폐된 파이렉스 관에서 90 ℃ 에서 6 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 여과 및 진공 농축하였다. 오일성 잔여물을 용리액으로서 $CHCl_3$/MeOH (9:1) 를 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이로써 0.15 g (25 %) 의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{10}H_{15}ClN_4$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 226.0985, 실측치 226.0983.

단계 2: 1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]- *trans* -2,5-디메틸피페라진.

실시예 20 의 방법에 따라, 1-(6-클로로-2-피라지닐)- *trans* -2,5-디메틸피페라진 (1.23 g, 5.40 mmol; 상기 단계 1 에서 수득됨), 벤질 알코올 (8.36 g, 77.3 mmol), 및 K- *t* -BuO (1.99 g, 17.7 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 95 ℃ 에서 5.5 시간 동안 가열하였다. 표제 화합물의 수율은 0.47 g (29 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 순도 99 % (HPLC). MS *m/z* 298 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 298.1794, 실측치 298.1798.

실시예 52

2-[2-(2,3-디메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(2,3-디메톡시페닐)에톡시]피라진 [0.65 g, 2.2 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라 2-(2,3-디메톡시페닐)에탄-1-올로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (0.57 g, 6.7 mmol) 및 K_2CO_3 (0.31 g, 2.22 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. MeOH-에테르로부터 재결정화하여 0.45 g (44 %) 의 표제 화합물을 수득하였다. 순도 98 % (HPLC). MS *m/z* 345 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{18}H_{24}N_4O_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 344.1848, 실측치 344.1861.

실시예 53

2-[2-(2-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(2-플루오로페닐)에톡시]피라진 (2.76 g, 10.9 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-플루오로페네틸 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (2.91 g, 33.8 mmol) 및 K_2CO_3 (1.51 g, 10.9 mmol)으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 1.88 g (57 %)이었으며, 이를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. MeOH-에테르로부터 재결정화하여 2.11 g 의 표제 화합물을 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 303 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{16}H_{19}FN_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 302.1543, 실측치 302.1550.

실시예 54

2-[(2,3-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(2,3-디메톡시벤질)옥시]피라진 (2.51 g, 8.93 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2,3-디메톡시벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (2.38 g, 27.7 mmol) 및 K_2CO_3 (1.23 g, 8.9 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.66 g (56 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 331 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 330.1692, 실측치 330.1690.

실시예 55

2-(2,3-디하이드로-1 *H* -인덴-1-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(2,3-디하이드로-1 *H* -인덴-1-일메톡시)피라진 (3.22 g, 13.1 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 1-인다놀로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (3.49 g, 40.5 mmol) 및 K_2

CO_3 (1.8 g, 13.0 mmol)으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 2.19 g (57 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그 의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 296 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{20}N_40$ $(M)^+$에 대한 계산치 296.1637, 실측치 296.1643.

실시예 56

2-(4-페녹시부톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(4-페녹시부톡시)피라진 (1.99 g, 7.14 mnol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 4-페녹시-1-부탄올 * 로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (1.84 g, 21.4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.99 g, 7.14 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.52 g (65 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 329 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{18}H_{24}N_4O_2$ $(M)^+$에 대한 계산치 328.1899, 실측치 328.1894. * 대응하는 산의 환원 ($LiAlH_4$) 에 의해 제조하였음 (J. Org. Chem. 1965 , 30, 2441~2447; *ibid.* 1968 , 33, 2271~2284).

실시예 57

2-[(5-페녹시펜틸)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(5-페녹시펜틸)옥시]피라진 (2.06 g, 7.03 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 5-페녹시-1-펜탄올 * 로부 터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (1.88 g, 21.8 mmol) 및 K_2CO_3 (0.97 g, 7.03 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.15 g (48 %) 이었으며, 백색 고체로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 343 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{19}H_{26}N_4O_2$ $(M)^+$에 대한 계산치 342.2056, 실측치 342.2054. * J. Org. Chem. 1968 , 33, 2271~2284 에 기재되었음.

실시예 58

2-[(2,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(2,5-디메톡시벤질)옥시]피라진 (1.02 g, 3.63 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2,5-디메톡시벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (0.94 g, 10.9 mmol) 및 K_2CO_3 (0,50 g, 3.63 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 0.64 g (53 %) 이었으며, 베이지색 고체로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 331 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_3$ $(M)^+$에 대한 계산치 330.1692, 실측치 330.1692.

실시예 59

2-[2-(3,4-디메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(3,4-디메톡시페닐)에톡시]피라진 [2.13 g, 7.23 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-(3,4-디메톡 시페닐)에탄-1-올로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (1.93 g, 22.4 mmol) 및 K_2CO_3 (1.0 g, 7.2 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.72 g (69 %) 이었으며, 베이지색 오일로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 345 $(M+H)^+$. 이 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. HRMS *m/z* $C_{18}H_{24}N_4O_3$ $(M)^+$에 대한 계산치 344.1848, 실측치 344.1832 .

실시예 60

2-{[2-(2-페닐에틸)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-{[2-(2-페닐에틸)벤질]옥시}피라진 (1.72 g, 5.30 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-페네틸벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (1.37 g, 16.0 mmol) 및 K_2CO_3 (0.73 g, 5.3 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.38 g (69 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 375 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{23}H_{26}N_4O$ $(M)^+$에 대한 계산치 374.2107, 실측치 374.2113.

실시예 61

2-[(3-페녹시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(3-페녹시벤질)옥시]피라진 (1.99 g, 6.36 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 3-페녹시벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (1.94 g, 22.5 mmol) 및 K_2CO_3 (0.88 g, 6.4 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.58 g (69 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 363 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{21}H_{22}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 362.1743, 실측치 362.1739.

실시예 62

(2 *R*)-1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진, 말레에이트.

단계 1: (3 *R*)-3-메틸-1-트리틸피페라진.

(2 *S*)-메틸피페라진을 (2 *R*)-메틸피페라진으로 치환한 것을 제외하고는, 실시예 39, 단계 1 의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물은 연황색의 파삭한 (crispy) 고체로서 수득하였다.

단계 2: (2 *R*)-1-(6-클로로-2-피라지닐)-2-메틸피페라진, 말레에이트.

2,6-디클로로피라진 (2.33 g, 15.7 mmol), 상기 단계 1 로부터의 생성물 (5.11 g, 14.9 mmol) 및 건조 DMP (50 mL) 중의 K_2CO_3 (3.09 g, 22.4 mmol) 의 혼합물을 120 ℃ 에서 7.5 시간 동안 교반하였다. 진한 색의 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 고체를 여과하였다. 여과 케이크를 $CHCl_3$ 로 세정하였다. 여과물을 감압 하에 농축하였다. 잔여물을 $CHCl_3$ (150 mL) 중에 재용해시키고, 5M 수성 HCl (20 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 8.5 시간 동안 교반하였다. 5 M NaOH (25 mL) 수용액을 조심스럽게 첨가하고, 층들을 분리하였다. 수성 층을 $CHCl_3$ (2 x 150 mL) 로 추출하였다. 건조된 (K_2CO_3), 조합된 유기상들을 진공 농축하였다. 갈색조의 오일성 잔여물을 $CHCl_3$/MeOH (92;8) 을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 크로마토그래피 (층 (bed) 크기: 11 x 6 cm)에 의해 정제하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 1.74 g (55 %) 이었으며, 황갈색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기의 일부 (0.41 g, 1.9 mmol) 를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 99 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_9H_{13}ClN_4$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 212.0829, 실측치 212.0819.

단계 3: (2 *R*)-1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진, 말레에이트.

K-*t*-BuO (2.07 g, 18.4 mmol) 를 (2 *R*)-1-(6-클로로-2-피라지닐)-2-메틸피페라진 (상기 단계 2 에서 제조되었음; 1.31 g, 6.15 mmol) 및 벤질 알코올 (10.0 g, 92.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 95 ℃ 에서 7 시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 실리카 층 (12 x 6 cm) 상에 적용하였다. $CHCl_3$/MeOH (97:3 에서 92:8 로) 로 용리하여 1.44 g (82 %) 의 표제 화합물의 유리 염기를 연황색 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 99 % (HPLC). MS *m/z* 284 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 284.1637, 실측치 284.1633.

실시예 63

(2 *R*)-1-[6-(벤질옥시)-4-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]-2-메틸피페라진.

단계 1 에서 (2 *S*)-메틸피페라진을 (2 *R*)-메틸피페라진으로 치환하고, 단계 2 에서 디클로로메탄 (3:1) 중의 트리플루오로아세트산을 사용하여 N-탈보호화 (*N*-탈트리틸화)를 실시한 것을 제외하고는, 실시예 40 의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. MS *m/z* 352 $(M+H)^+$. HRMS *m/z* $C_{18}H_{20}F_3N_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 351.1558, 실측치 351.1549.

실시예 64

(2 *R*)-1-[6-(벤질옥시)-2-피리디닐]-2-메틸피페라진.

단계 1 에서 (2 *S*)-메틸피페라진을 (2 *R*)-메틸피페라진으로 치환하고, 단계 2 에서 2,6-디클로로피라진을 2,6-디클로로피리딘으로 치환하였으며, 또한 단계 2 에서 디클로로메탄 (3:1) 중의 트리플루오로아세트산을 사용하여 N-탈보호화 (N-탈트리틸화)를 실시한 것을 제외하고는, 실시예 39 의 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다. MS *m/z* 284 $(M+H)^+$.

실시예 65

2-(1-피페라지닐)-6-{[3-(1 *H*-피롤-1-일)-2-티에닐]메톡시}피라진.

단계 1: 2-클로로-6-{[3-(1 *H*-피롤-1-일)-2-티에닐]메톡시}피라진.

실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 3-(피롤-1-일)티오펜-2-메탄올 (2.5 g, 14 mmol), K-*t*-BuO (1.43 g, 12.7 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (1.73 g, 11.6 mmol) 으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 3.05 g (90 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 분석값 ($C_{13}H_{10}ClN_3OS$) C, H, N.

단계 2: 2-(1-피페라지닐)-6-{[3-(1 *H*-피롤-1-일)-2-티에닐]메톡시}피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 에서 수득된 생성물 (1.78 g, 6.10 mmol), 피페라진 (1.58 g, 18.3 mmol) 및 K_2CO_3 (0.86 g, 6.2 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.43 g (69 %) 이었으며, 베이지색 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{17}H_{19}N_5OS$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 341.1310, 실측치 341.1301.

실시예 66

2-{([3-(벤질옥시)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진.

단계 1: 2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-6-클로로피라진.

실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 3-벤질옥시벤질 알코올 (3.46 g, 16.2 mmol), K-*t*-BuO (1.69 g, 15.1 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (1.97 g, 13.2 mmol) 으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 2.64 g (61 %) 이었으며, 반고체로서 수득하였다. 분석값 ($C_{18}H_{15}ClN_2O_2$) C, H, N.

단계 2: 2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 로부터 수득된 생성물 (1.62 g, 4.96 mmol), 피페라진 (1.28 g, 14.9 mmol) 및 K_2CO_3 (0.70 g, 5.1 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.16 g (62 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{22}H_{24}N_40_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 376.1899, 실측치 376.1890. 분석값 ($C_{22}H_{24}N_40_2$) C, H, N.

실시예 67

2-(1-피페라지닐)-6-[3-(2-피리디닐)프로폭시]피라진, 말레에이트.

단계 1: 2-클로로-6-[3-(2-피리디닐)프로폭시]피라진.

실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-피리딘프로판올 (4.08 g, 29.7 mmol), K-*t*-BuO (3.17 g, 28.3 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (3.69 g, 24.8 mmol) 으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 5.18 g (84 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 분석값 ($C_{12}H_{12}ClN_3O$) C, H, N.

단계 2: 2-(1-피페라지닐)-6-[3-(2-피리디닐)프로폭시]피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 로부터 수득된 생성물 (1.80 g, 7.20 mmol), 피페라진 (1.87 g, 21.6 mmol) 및 K_2CO_3 (1.0 g, 7.2 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기 (1.23 g) 를 그의 말레에이트로 전환시켰다. MeOH-에테르로부터 재결정화하여 1.32 g (38 %) 의 표제 화합물을 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{16}H_{21}N_5O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 299.1758, 실측치 299.1748. 분석값 ($C_{16}H_{21}N_5O \cdot 1.5\ C_4H_4O_4 \cdot 0.5\ H_2O$) C, H, N.

실시예 68

2-[(3,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

단계 1: 2-클로로-6-[(3,5-디메톡시벤질)옥시]피라진.

실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 3,5-디메톡시벤질 알코올 (2.16 g, 12.8 mmol), K-*t*-BuO (1.34 g, 11.9 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (1.59 g, 10.7 mmol) 으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 2

.56 g (84 %) 이었으며, 백색 고체로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{13}H_{13}ClN_2O_3(M)^+$ 에 대한 계산치 280.0615, 실측치 280.0627. 분석값 ($C_{13}H_{13}ClN_2O_3$) C, H, N.

단계 2: 2-[(3,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 로부터 수득된 생성물 (1.26 g, 4.50 mmol), 피페라진 (1.12 g, 13.0 mmol) 및 K_2CO_3 (0.62 g, 4.5 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기 (1.14 g)를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. MeOH-에테르로부터 재결정화하여 1.05 g (68 %) 의 표제 화합물을 수득하였다: 용융점 134~137 ℃. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_3(M)^+$ 에 대한 계산치 330.1692, 실측치 330.1699. 분석값 ($C_{17}H_{22}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 69

2-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

단계 1: 2-클로로-6-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]피라진.

실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 4-메톡시페네틸 알코올 (1.99 g, 13.1 mmol), K-*t*-BuO (1.34 g, 12.0 mmol) 및 2,6-디클로로피라진 (1.56 g, 10.5 mmol) 으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 2.14 g (77 %) 이었으며, 백색 고체로서 수득하였다. 분석값 ($C_{13}H_{13}ClN_2O_2$) C, H, N.

단계 2: 2-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 상기 단계 1 로부터 수득된 생성물 (1.31 g, 4.95 mmol), 피페라진 (1.24 g, 14.4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.68 g, 4.9 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기 (1.29 g) 를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. MeOH-에테르로부터 재결정화하여 1.41 g (79 %) 의 표제 화합물을 수득하였다: 용융점 149~151 ℃. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_2(M)^+$ 에 대한 계산치 314.1743, 실측치 314.1727. 분석값 ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_40_4$) C, H, N,

실시예 70

2-[2-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세테이트.

실시예 42 의 방법에 따라, 4-메틸-5-히드록시에틸 티아졸 (0.215 g, 1.50 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 이를 갈색 오일로서 단리하였다. 수율: 0.41 g (66 %). HRMS *m/z* $C_{14}H_{19}N_5OS(M)^+$ 에 대한 계산치 305.1310, 실측치 300.1325. 분석값 ($C_{14}H_{19}N_5OS \cdot 1.5\,CH_3COOH \cdot 0.7\,H_2O$).

실시예 71~96 에 기재된 표제 화합물들의 일반 합성 방법.

건조 DMF (5 mL) 중의 적절한 알코올 또는 티올 (1.8 mmol)에 Na-*t*-BuO (1.20 ml, DMF 중 2.5 M)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 적절한 피페라지노-치환된 클로로 헤테로사이클 (0.625 mL, DMF 중 2.0 M)의 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 100 ℃ 에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (0.2 mL)로 급냉하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 물/$CHCl_3$ (20:80; 5 mL)에 녹이고, 물 (5 mL)이 첨가된 수성 매트릭스 (40 mL) 의 컬럼 상에 적용하였다. $CHCl_3$ (4x8 mL) 로 용리하여 조생성물을 수득하였다. 감압 하에 농축하고, 잔여물을 분취용 HPLC 에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 그들의 아세트산 염으로서 수득하였다.

실시예 71

2-[2-(3-메톡시페녹시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 *, 및 2-(3-메톡시페녹시)-에탄올. 순도 90 % (HPLC). 단편화 질량분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_3(M)^+$ 에 대한 계산치 330.1692, 실측치 330.1681. * 실시예 13, 단계 2 에서 수득하였음.

실시예 72

2-[2-(2,6-디플루오로페녹시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(2,6-디플루오로페녹시)-에탄올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{16}H_{18}F_2N_4O_3(M)^+$에 대한 계산치 336.1398, 실측치 336.1403.

실시예 73

2-[2-(퀴놀린-8-일옥시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(퀴놀린-8-일옥시)에탄올. *

단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{19}H_{21}N_5O_2(M)^+$에 대한 계산치 351.1695, 실측치 351.1683. * WO 00/76984 호에 기재되었음.

실시예 74

2-[(2 *R*)-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥산-2-일메톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 (2 *R*)-2-히드록시메틸-1,4-벤조디옥산 *. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{17}H_{20}N_4O_3(M)^+$에 대한 계산치 328.1535, 실측치 328.1524. * Tetrahedron Lett. 1988 , 29, 3671~4 에 기재되었음.

실시예 75

2-[2-(2-나프틸옥시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(나프탈렌-2-일옥시)-에탄올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{20}H_{22}N_4O_2(M)^+$에 대한 계산치 350.1743, 실측치 350.1752.

실시예 76

2-{2-[(2-에톡시-3-피리디닐)옥시]에톡시}-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(2-에톡시피리딘-3-일옥시)-에탄올 *. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 80 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{17}H_{23}N_5O_3(M)^+$에 대한 계산치 345.1801, 실측치 345.1793. * WO 00/76984 호에 기재되었음.

실시예 77

2-{[4-(벤질옥시)-3-메톡시벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 (4-벤질옥시-3-메톡시페닐)-메탄올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{23}H_{26}N_4O_3(M)^+$에 대한 계산치 406.2005, 실측치 406.1967.

실시예 78

2-{[5-(페닐에티닐)-2-티에닐]메톡시}-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 (5-페닐에티닐-티오펜-2-일)-메탄올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 80 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{21}H_{20}N_4OS(M)^+$에 대한 계산치 376.1358, 실측치 376.1346.

실시예 79

2-(2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 (2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일)-메탄올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{17}H_{20}N_4O_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 328.1535, 실측치 328.1543.

실시예 80

2-(1-메틸-2-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

반응 혼합물을 100 ℃ 에서 하룻밤 동안 가열한 것을 제외하고는 상기 일반 방법에 따랐다. 출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 1-페닐프로판-2-올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 70 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 298.1794, 실측치 298.1801.

실시예 81

2-[(2-클로로벤질)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 (2-클로로페닐)-메탄티올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{15}H_{17}ClN_4S$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 320.0862, 실측치 320.0868.

실시예 82

2-[(2-페닐에틸)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-페닐-에탄티올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{16}H_{20}N_4S$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 300.1409, 실측치 300.1419.

실시예 83

2-[(4-페녹시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 4-페녹시벤질 알코올 *. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{21}H_{22}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 362.1743, 실측치 362.1738. * 4-페녹시벤즈알데히드의 환원에 의해 제조되었음.

실시예 84

2-{[4-(3-디메틸아미노-프로폭시)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 [4-(3-디메틸아미노-프로폭시)-페닐]-메탄올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{20}H_{29}N_5O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 371.2321, 실측치 371.2314.

실시예 85

2-{2-[2-(벤질옥시)페닐]에톡시}-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(2-벤질옥시-페닐)-에탄올. * 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 70 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{23}H_{26}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 390.2056, 실측치 390.2043. * (2-벤질옥시-페닐)-아세트산의 환원에 의해 제조되었음.

실시예 86

2-[2-(2,5-디메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(2,5-디메톡시-페닐)-에탄올 *. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 80 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{18}H_{24}N_4O_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 344.1848, 실측치 344.1861. * (2,5-디메톡시-페닐)-아세트산의 환원에 의해 제조되었음.

실시예 87

2-(1-벤조푸란-2-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 벤조푸란-2-일-메탄올. * 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 80 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{17}H_{18}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 310.1430, 실측치 310.1419. * 벤조푸란-2-카르보알데히드의 환원에 의해 제조되었음.

실시예 88

2-{2-[3-메톡시-2-(페녹시메틸)페닐]에톡시}-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 (3-메톡시-2-페녹시메틸-페닐)-메탄올. * 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{23}H_{26}N_4O_3$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 406.2005, 실측치 406.2011. * 3-메톡시-2-페녹시메틸-벤즈알데히드의 환원에 의해 제조되었음.

실시예 89

2-[2-(이소퀴놀린-7-일옥시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

단계 1: 2-(7-이소퀴놀리닐옥시)에탄올.

7-히드록시이소퀴놀린 (1.15 g, 7.9 mmol), 에틸렌 카르보네이트 (0.98 g, 11.1 mmol), 건조 DMF (20 mL) 중의 분말화된 K_2CO_3 (0.65 g, 4.7 mmol)의 혼합물을 145 ℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH (1 mL)로 급냉하고, 여과한 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔여물을 알칼리수 (K_2CO_3) 및 $CHCl_3$ 에 녹였다. 건조된 ($MgSO_4$) 유기상을 농축하여 1.4 g (94 %) 의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 방치하여 고체화시켰다. 순도 91 % (HPLC). 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다.

단계 2: 2-[2-(이소퀴놀린-7-일옥시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(7-이소퀴놀리닐옥시)에탄올로 출발하여 상기 일반 방법에 따랐다. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 80 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{19}H_{21}N_5O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 351.1695, 실측치 351.1696.

실시예 90

2-(2,3-디하이드로-1*H*-인덴-2-일옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-인다놀. 반응 혼합물을 100 ℃ 에서 하룻밤동안 가열한 것을 제외하고는 일반 방법에 따랐다. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{17}H_{20}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 296.1637, 실측치 296.1652.

실시예 91

2-{[2-(페녹시메틸)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-페녹시메틸-벤질 알코올. * 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{22}H_{24}N_40_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 376.1899, 실측치 376.1889. * THF 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드에 의한 2-페녹시메틸벤조산의 환원에 의해 제조되었음, J. Chem. Soc. 1954 , 2819.

실시예 92

2-(2-시클로헥실에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-시클로헥실-에탄올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{16}H_{26}N_40$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 290.2107, 실측치 290.2109.

실시예 93

2-[2-(2-아미노-퀴놀린-8-일옥시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 2-(2-아미노-퀴놀린-8-일옥시)-에탄올. * 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{19}H_{22}N_6O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 366.1804, 실측치 366.1791. * WO 00/76984 호에 기재된 것과 같이 제조되었음.

실시예 94

2-[(3-시아노벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 3-시아노벤질 알코올. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{16}H_{17}N_5O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 295.1433, 실측치 295.1431.

실시예 95

2-[(5-플루오로-2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 (5-플루오로-2-메톡시-페닐)-메탄올. * 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{16}H_{19}FN_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 318.1492, 실측치 318.1490. * 5-플루오로-2-메톡시벤즈알데히드의 환원에 의해 제조되었음.

실시예 96

2-(1-시클로펜틸에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 아세트산 염.

출발물질, 2-클로로-6-(1-피페라지닐)피라진 및 1-시클로펜틸-에탄올.

용매로서 디옥산을 사용하고, 반응 혼합물을 밀폐된 관에서 마이크로파를 사용하여 160 ℃ 에서 20 분 동안 가열한 것을 제외하고는 상기 일반 방법을 따랐다. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. 순도 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{15}H_{24}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 276.1950, 실측치 276.1955.

실시예 97

2-[(2,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(2,5-디플루오로벤질)옥시]피라진 (3.43 g, 13.4 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2,5-디플루오로벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (3.51 g, 40.7 mmol) 및 K_2CO_3 (1.94 g, 14.0 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 2.84 g (69 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 306 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{15}H_{16}F_2N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 306.1292, 실측치 306.1297.

실시예 98

2-[(3-디메틸아미노벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(3-디메틸아미노벤질)옥시]피라진 (3.04 g, 11.5 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 3-디메틸아미노벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (3.08 g, 35.7 mmol) 및 K_2CO_3 (1.59 g, 11.5 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 2.06 g (57 %) 이었고, 베이지색 오일로서 수득하였으며, 이는 냉장시 고체화되었다. 순도 98 % (HPLC). MS *m/z* 313 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{23}N_5O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 313.1903, 실측치 313.1910.

실시예 99

2-[{4-(2-피리디닐)벤질}옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[{4-(2-피리디닐)벤질}옥시]피라진 (2.73 g, 9.16 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 4-(2-피리디닐)벤질 알코올 * 로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (2.41 g, 27.9 mmol) 및 K_2CO_3 (1.33 g, 9.62 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 2.06 g (65 %) 이었고, 베이지색 오일로서 수득하였으며, 이는 냉장시 고체화되었다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 347 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{20}H_{21}N_5O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 347.1746, 실측치 347.1749. * 4-(2-피리딜)벤즈알데히드의 환원 ($NaBH_4$) 에 의해 수득하였음.

실시예 100

2-[(2-플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(2-플루오로벤질)옥시]피라진 (3.68 g, 15.4 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-플루오로벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (4.06 g, 47.1 mmol) 및 K_2CO_3 (2.24 g, 16.2 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 3.28 g (74 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 288 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{15}H_{17}FN_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 288.1386, 실측치 288.1378.

실시예 101

2-(벤조[*b*]티오펜-3-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(벤조[*b*]티오펜-3-일메톡시)피라진 (2.88 g, 10.4 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 벤조[*b*]티오펜-3-메탄올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (2.73 g, 31.7 mmol) 및 K_2CO_3 (1.51 g, 10.9 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 2.34 g (69 %) 이었으며, 베이지색 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 99 % (HPLC). MS *m/z* 326 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{18}N_4OS$ $(M)^+$ 326.1201, 실측치 326.1207.

실시예 102

2-(3-페녹시-티오펜-2-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(3-페녹시-티오펜-2-일메톡시)피라진 [2.83 g, 8.88 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, (3-페녹시-2-티에닐)메탄올로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (2.33 g, 27.1 mmol) 및 K_2CO_3 (1.29 g, 9.3 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 1.80 g (55 %) 이었으며, 베이지색 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 98% (HPLC). MS *m/z* 368 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{19}H_{20}N_4O_2S$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 368.1307, 실측치 368.1306.

실시예 103

2-[5-(2-피리디닐)-티오펜-2-일메톡시)]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[5-(2-피리디닐)-티오펜-2-일메톡시)]피라진 [2.17 g, 7.13 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 5-(피리딘-2-일)티오펜-2-메탄올로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (1.84 g, 21.4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.99 g, 7.1 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 1.66 g (66 %) 이었으며, 베이지색 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 353 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{18}H_{19}N_5OS$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 353.1310, 실측치 353.1307.

실시예 104

2-[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에톡시]피라진 [2.90 g, 9.18 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-(5-메틸-2-페닐옥사졸-4-일)에탄올로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (2.37 g, 27.5 mmol) 및 K_2CO_3 (1.27 g, 9.19 mmol

) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 2.09 g (62 %) 이었고, 연황색 오일로서 수득하였으며, 냉장시 고체화되었다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 365 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{20}H_{23}N_5O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 365.1852, 실측치 365.1855.

실시예 105

2-[1-(2,6-디플루오로-페닐)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[1-(2,6-디플루오로-페닐)-에톡시]피라진 (3.20 g, 11.8 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2,6-디플루오로-α-메틸벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (3.05 g, 35.4 mmol) 및 K_2CO_3 (1.63 g, 11.8 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 2.95 g (78 %) 이었으며, 무색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 320 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{16}H_{18}F_2N_40$ $(M)^+$ 320.1449, 실측치 320.1447.

실시예 106

2-(2-나프탈렌-2-일-에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(2-나프탈렌-2-일-에톡시)피라진 (2.73 g, 9.60 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-나프탈렌-에탄올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (2.89 g, 33.5 mmol) 및 K_2CO_3 (1.39 g, 10.1 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 2.63 g (82 %) 이었으며, 무색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 99 % (HPLC) MS *m/z* 334 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{20}H_{22}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 334.1794, 실측치 334.1794.

실시예 107

2-[3-(나프탈렌-2-일옥시)-프로폭시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[3-(나프탈렌-2-일옥시)-프로폭시]피라진 [2.24 g, 7.12 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 3-(나프탈렌-2-일옥시)-프로판-1-올 * 로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (1.90 g, 22.1 mmol) 및 K_2CO_3 (1.03 g, 7.45 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 1.10 g (42 %) 이었으며, 연베이지색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 364 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{21}H_{24}N_40_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 364.1899, 실측치 364.1895. *J. Am. Chem Soc. 1929 , 51, 3417 및 *ibid*. 1954 , 76, 56 에 기재되었음.

실시예 108

2-(4-페닐에티닐-티오펜-2-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(4-페닐에티닐-티오펜-2-일메톡시)피라진 [2.05 g, 6.28 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 4-(페닐에티닐)티오펜-2-메탄올 * 로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (1.62 g, 18.8 mmol) 및 K_2CO_3 (0.89 g, 6.4 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 1.80 g (76 %) 이었으며, 연베이지색 오일로서 수득하였다. 유리 염기 를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 376 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{21}H_{20}N_4OS$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 376.1358, 실측치 376.1351. * 4-(페닐에티닐)티오펜-2-카르복스알데히드의 환원 ($NaBH_4$) 에 의해 수득하였음.

실시예 109

2-(1-시클로프로필-에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(1-시클로프로필-에톡시)피라진 (2.38 g, 12.0 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, α-메틸시클로프로판메탄올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (3.60 g, 41.8 mmol) 및 K_2CO_3 (1.75 g, 12.7 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 2.05 g (69 %) 이었으며, 무색의 오일로서 수득하였다. 유리 염

기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 248 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{13}H_{20}N_4O$ $(M)^+$에 대한 계산치 248.1637, 실측치 248.1636.

실시예 110

2-[2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]피라진 [0.94 g, 2.8 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-(6-메톡시-나프탈렌-2- 일옥시)에탄올 * 로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (1.00 g, 11.6 mmol) 및 K_2CO_3 (0.50 g, 3.6 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 0.52 g (48 %) 이었으며, 베이지색의 고체로서 수득하였다. 순도 100% (HPLC). MS *m/z* 380 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{21}H_{24}N_4O_3$ $(M)^+$에 대한 계산치 380.1848, 실측치 380.1845. * WO 00/76984 호의 실시예 134, 단계 1 의 방법에 따라, 6-메톡시-2-나프톨 및 에틸렌 카르보네이트로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 순수한 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)에탄올을 MeOH/$CHCl_3$ / *n* -헥산으로부터 재결정화하여 수득하였다.

실시예 111

2-[2-(7-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(7-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]피라진 [1.19 g, 3.60 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-(7-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)에탄올 * 로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (1.25 g, 14.5 mmol) 및 K_2CO_3 (0.60 g, 4.3 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 수율은 0.98 g (71 %) 이었고, 오일로서 수득하였으며, 냉장시 고체화되었다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 380 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{21}H_{24}N_4O_3$ $(M)^+$에 대한 계산치 380.1848, 실측치 380.1851. * WO 00/76984 호의 실시예 134, 단계 1 의 방법에 따라, 7-메톡시-2-나프톨 및 에틸렌 카르보네이트로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 용리액으로서 *n* -헥산/에틸 아세테이트 (6:4) 를 사용하여 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 한 후, 순수한 2-(7-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)에탄올을 수득하였다.

실시예 112

2-[5-(4-클로로페닐)-2-메틸푸란-3-일메톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[5-(4-클로로페닐)-2-메틸푸란-3-일메톡시]피라진 [3.14 g, 9.39 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 5-(4-클로로페닐)-3-히드록시메틸-2-메틸푸란으로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (2.47 g, 28.6 mmol) 및 K_2CO_3 (1.36 g, 9.86 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물의 수율은 2.11 g (58 %) 이었으며, 베이지색 고체로서 수득하였다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 384 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{20}H_{21}ClN_4O_2$ $(M)^+$에 대한 계산치 384.1353. 실측치 384.1357.

실시예 113

2-(1 *H* -인돌-4-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(1 *H* -인돌-4-일메톡시)피라진 [0.486 g, 1.87 mmol; 실 시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, (1 *H* -인돌-4-일)-메탄올 * 로부터 출발하여 수득하였음], 피페라진 (O.491 g, 5.71 mmol) 및 K_2CO_3 (0.272 g, 1.96 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 0.198 g (34 %) 이었으며, 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 309 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{19}N_5O$ $(M)^+$에 대한 계산치 309.1590, 실측치 309.1582. * (1 *H* -인돌-4-일)-메탄올 (0.712 g, 4.84 mmol), K- *t* -BuO (0.517 g, 4.61 mmol), 및 2,6-디클로로피라진 (0.687 g, 4.61 mmol)을 사용하여 반응을 실시하였다.

실시예 114

2-(2-페닐-프로폭시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(2-페닐-프로폭시)피라진 (2.39 g, 9.61 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-페닐-1-프로판올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (2.90 g, 3.36 mmol) 및 K_2CO_3 (1.40 g, 10.1 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 1.66 g (58 %) 이었으며, 무색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 99 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 298.1794, 실측치 298.1795.

실시예 115

2-[2-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(2-메톡시페닐)에톡시]피라진 (0.967 g, 3.65 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 2-메톡시페네틸 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (0.913 g, 10.6 mmol) 및 K_2CO_3 (O.505 g, 3.65 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 0.63 g (55 %) 이었으며, 무색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 순도 100 % (HPLC). MS *m/z* 314 $(M)^+$. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_2$ $(M)^+$ 314.1743, 실측치 314.1750.

실시예 116

2-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]피라진 (1.12 g, 4.23 mmol; 실시예 5O, 단계 1 의 방법에 따라, 3-메톡시페네틸 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (1.06 g, 12.3 mmol) 및 K_2CO_3 (0.585 g, 4.23 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 0.91 g (69 %) 이었으며, 연베이지색 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 314.1743, 실측치 314.1759. 분석값 ($C_{17}H_{22}N_4O_2$) C, H, N.

실시예 117

2-[(2-페녹시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-[(2-페녹시벤질)옥시]피라진 (0.981 g, 3.14 mmol; 실시예 5O, 단계 1 의 방법에 따라, 2-페녹시벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (0.784 g, 9.10 mmol) 및 K_2CO_3 (0.434 g, 3.14 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 0.80 g (70 %) 이었으며, 무색의 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 분석값 ($C_{21}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 118

2-벤질아미노-4-(l-피페라지닐)피리미딘, 하이드로클로라이드.

단계 1: 2-벤질아미노-4-[1-(4- *tert* -부톡시카르보닐)피페라지닐]피리미딘.

2-클로로-4-[1-(4- *tert* -부톡시카르보닐)피페라지닐]피리미딘 (실시예 33, 단계 1 에서 수득하였음; 1.80 g, 6.02 mmol), 벤질아민 (10 mL, 다량의 과량) 및 칼륨 카르보네이트 (0.91 g, 6.62 mmol) 의 혼합물을 50 mL 의 프로피오니트릴 중에서 110 ℃ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (200 mL)에 부어넣고, 하룻밤 동안 두었다. 표제 화합물을 수합하여, 물 + 10 % 메탄올로 세정하고, 건조시켰다. 수율: 2.08 g (94 %). 순도 > 90 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{20}H_{27}N_5O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 369.2165, 실측치 369.2152.

단계 2: 2-벤질아미노-4-(1-피페라지닐)피리미딘, 하이드로클로라이드.

메틸 *tert* -부틸 에테르 (3 mL) 및 메탄올 (1 mL)의 혼합물 중의 2-벤질아미노-4-[1-(4- *tert* -부톡시카르보닐)피페라지닐]피리미딘 (37 mg, 0.10 mmol) 의 용액에 디옥산 (1 mL) 중의 4.0 M HCl 을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 진탕하였다. 메틸 *tert* -부틸 에테르 (2 mL)를 첨가하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 29 mg (95 %). 순도 > 90 % (HPLC). MS *m/z* 270 $(M+H)^+$.

실시예 119

(2 *R*)-1-[6-{(2-클로로벤질)술파닐}-2-피라지닐]-2-메틸피페라진, 하이드로클로라이드.

Na- *t*-BuO (8.7 mmol, 0.84 g) 을 건조 DMF (25 mL) 중의 2-클로로벤질티올 (5.7 mmol, 0.90 g) 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. (2 *R*)-1-(6-클로로-2-피라지닐)-2-메틸피페라진 (0.92 g, 4.35 mmol; 실시예 62, 단계 2 에서 수득하였음) 을 첨가하고, 이 반응물을 70 ℃ 에서 2 h 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 플러그를 통해 여과시키고, 여과물로부터 용매를 감압하에 증발시켰다. $CHCl_3$/MeOH/수성 NH_3 90/10/0.25 을 용리액으로서 사용하여 실리카겔 상에서 갈색 잔여물을 크로마토그래피하였다. 이로써 표제 화합물의 유리 염기를 황색 오일로서 수득하였다. HCl/에테르를 사용하여 유리 염기를 그의 HCl 염으로서 침전시켜 1.10 g (68 %) 의 표제 화합물을 연황색 결정으로서 수득하였다. 순도 98 % (HPLC). HRMS *m/z* $C_{16}H_{19}ClN_4S$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 334.1019, 실측치 334.1036.

실시예 120

2-(3-티에닐메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 20 의 방법에 따라, 3-티오펜메탄올 (6.05 g, 53.0 mmol), K- *t*-BuO (0.897 g, 7.99 mmol) 및 6-클로로-2-(1-피페라지닐)피라진 (0.845 g, 4.25 mmol: 실시예 13, 단계 2 로부터 수득하였음) 으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 105 ℃ 에서 7.5 시간 동안 교반하였다. 실리카 상에서의 크로마토그래피한 후, 용매를 증발제거하였다. 잔류하는 오일을 에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, 용리액으로서 에테르/MeOH (96:4) 를 사용하여 짧은 알루미나 플러그 (5 x 3 cm)를 통해 여과시켰다. 용매를 진공 제거하여 0.76 g (64 %) 의 표제 화합물을 무색의 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{13}H_{16}N_4OS$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 276.1045, 실측치 276.1037. 분석값 ($C_{13}H_{16}N_4OS \cdot 0.25\ H_2O$) C, H, N.

실시예 121

2-(3-페녹시프로폭시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(3-페녹시프로폭시)피라진 (1.04 g, 3.93 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 3-페녹시-1-프로판올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (0.981 g, 11.4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.543 g, 3.93 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 실리카 상에서 크로마토그래피 후, 용매를 증발제거하였다. 반고체 잔여물 (0.83 g)을 $CHCl_3$ 에 재용해시키고 여과하였다. 투명한 용액을 진공 농축하고, 생성된 표제 화합물의 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다. 수율: 0.90 g (53 %). HRMS *m/z* $C_{17}H_{22}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 314.1743, 실측치 314.1728. 분석값 ($C_{17}H_{22}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

실시예 122

2-{[4-(벤질옥시)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-{[4-(벤질옥시)벤질]옥시}피라진 (1.15 g, 3.52 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 4-벤질옥시벤질 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (0.894 g, 10.4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.486 g, 3.52 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 0.57 g (43 %) 이었고, 무색의 점조성 오일로서 수득하였으며, 방치하여 고체화하였다. 단편화 질량 분석은 언급된 구조를 뒷받침하였다. HRMS *m/z* $C_{22}H_{24}N_4O_2$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 376.1899, 실측치 376.1892.

실시예 123

2-(*n*-헥실옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(*n*-헥실옥시)피라진 (1.54 g, 7.17 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, *n*-헥산올로부터 수득하였음), 피페라진 (1.90 g, 22.1 mmol) 및 K_2CO_3 (0.99 g, 7.16 mmol)로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물의 수율은 1.21 g (64 %) 이었으며, 무색의 오일로서 수득하였다. HRMS *m/z* $C_{14}H_{24}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 264.1950, 실측치 264.1953. 분석값 ($C_{14}H_{24}N_4O$) C, H, N.

실시예 124

2-(프로파길옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진, 말레에이트.

알루미나를 통한 최종 여과를 생략한 것을 제외하고는, 실시예 50, 단계 2 의 방법에 따라, 2-클로로-6-(프로파길옥시)피라진 (1.70 g, 10.1 mmol; 실시예 50, 단계 1 의 방법에 따라, 프로파길 알코올로부터 출발하여 수득하였음), 피페라진 (1.91 g, 22.2 mmol) 및 K_2CO_3 (1.39 g, 10.1 mmol) 로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하였다. 실리카상에서 반복하여 크로마토그래피 한 후, 용매를 증발제거하였다. 표제 화합물의 유리 염기의 수율은 0.48 g (22 %) 이었으며, 베이지색 오일로서 수득하였다. 유리 염기를 그의 말레에이트 염으로 전환시켰다 HRMS *m/z* $C_{11}H_{14}N_4O$ $(M)^+$ 에 대한 계산치 218.1168, 실측치 218.1158. 분석값 ($C_{11}H_{14}N_4O \cdot C_4H_4O_4$) C, H, N.

약학조성물의 제조

실시예: 정제의 제조

<u>성분</u> <u>mg/정제</u>

1. 유효 화합물 10.0

2. 미세결정질 셀룰로오스 57.0

3. 칼슘수소포스페이트 15.0

4. 나트륨 전분 글리콜레이트 5.0

5. 콜로이드성 이산화규소 0.25

6. 마그네슘 스테아레이트 0.75

유효 성분 1을 성분 2, 3, 4 및 5 와 약 10 분 동안 혼합하였다. 그 후 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 5 분 동안 혼합하고, 필름코팅없이 또는 필름코팅하여 정제 형태로 압축하였다.

약리학적 시험

본 발명의 화합물의 특정 5-HT 수용체 서브타입에 결합 또는 작용하는 능력은 본 기술분야에서 알려진 시험관 내 및 생체 내 분석을 사용하여 결정할 수 있다. 실시예들에서 제조된 화합물들의 생물학적 활성을 상이한 시험들을 사용하여 시험하였다.

친화력 분석

실시예들의 화합물의 5-HT_{2c} 수용체 친화력을 경쟁 실험에서 결정하였으며, 여기에서 일련으로 희석된 각 화합물의, 인간 5-HT_{2c} 수용체 단백질을 안정적으로 발현하는 형질감염된 HEK293 세포주로부터 제조된 막에 결합된 ^3H-표지된 5-HT 치환능을 섬광근접분석 (Scintillation Proximity Assay) 기술에 의해 모니터링하였다. 5 μM 미안세린 (mianserin)을 사용하여 비특이적 결합을 규정하였다. 본 발명의 예시적인 화합물에 대해 수득된 결과들을 하기 표 1 에 나타내었다. 전형적으로, 5-HT_{2c} 수용체 친화력 값 (K_i, nM) 은 1 nM 내지 1500 nM 의 범위 내였다.

[표 1]

5-HT_{2c} 수용체 친화력	
화합물	K_i (nM)
실시예 2	8
실시예 12	197
실시예 15	616
실시예 18	92
실시예 20	28
실시예 23	478
실시예 32	48

실시예 48	37

효능 분석

칼슘-킬레이팅 형광 염료 FLUO-3 (Sigma, St. Louis, MO, USA) 을 사용하여, 인간 5-HT $_{2c}$ 수용체 단백질을 안정적으로 발현하는 형질감염된 HEK293 세포들 중에서 세포내 칼슘을 가동화시키는 (mobilise) 각 화합물의 능력에 의해, 실시예의 화 합물들의 5-HT $_{2c}$ 수용체에서의 아고니스트 효능을 측정하였다.

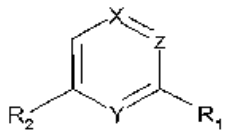
전형적으로, 5-HT $_{2c}$ 아고니스트의 최대 반응은, 1μM 의 농도에서 5-HT (세로토닌)의 최대 반응에 대해 20~100 % 의 범위 내였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I 의 화합물 및 그의 약학적으로 적합한 염, 수화물, 기하 이성질체, 호변체, 광학 이성질체, *N*-산화물 및 프로드러그 형의 화합물:

[화학식 I]



(I)

[식 중,

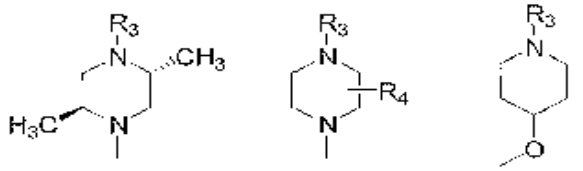
(i) X 및 Y 가 모두 질소를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내어, 피라진 유도체를 형성하거나, 또는

(ii) X 및 Z 가 모두 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 피리딘 유도체를 형성하거나, 또는

(iii) X 가 C-CF $_3$ 를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 4-트리플루오로메틸피리딘 유도체를 형성하거나, 또는

(iv) Y 및 Z 가 모두 질소를 나타내고, X 가 CH 를 나타내어, 피리미딘 유도체를 형성하고,

식 중, R $_1$ 및 R $_2$ 가 각각 독립적으로, 하기 식들로 이루어지는 A 군으로부터 선택되거나,



또는 아릴-C $_1$~C $_6$-알킬, 아릴-C $_1$~C $_6$-알콕시, 헤테로아릴-C $_1$~C $_6$-알콕시, 아릴옥시-C $_2$~C $_6$-알콕시, 헤테로아릴옥시-C $_2$~C $_6$-알콕시, 1-인다닐옥시, 2-인다닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴티오, 헤테로아릴티오, C $_5$~C $_6$-시클로알킬티오, C $_5$~C $_8$-알콕시, C $_5$~C $_8$-알킬티오, C $_3$~C $_6$-알키닐옥시, C $_3$~C $_6$-알케닐옥시, 플루오로-C $_2$~C $_4$-알콕시, C $_4$~C $_8$-시클로알킬옥시, C $_3$~C $_8$-시클로알킬-C $_1$~C $_4$-알콕시, 할로겐, 아릴-C $_1$~C $_4$-알킬티오, 헤테로아릴-C $_1$~C $_4$-알킬티오, 아릴-C $_1$~C $_4$-알킬아미노, 헤테로아릴-C $_1$~C $_4$-알킬아미노, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어지는 B 군으로부터 선택되며;

단,

(i) R_1 및 R_2 는 상이하며, 이들 모두가 동시에 A 또는 B 군으로부터 선택되지 않으며;

(ii) 화학식 I 이 피라진 유도체인 경우, R_1 또는 R_2 는 페닐티오, 페닐메틸티오, 페닐 또는 할로겐에 의해 치환된 페닐이 아니고;

(iii) 화학식 I 이 피라진 유도체이고, 동시에 R_2 가 2-메틸피페라진-1-일, 2-에틸피페라진-1-일, 또는 *trans*-2,5-디메틸피페라진-1-일인 경우에만, 화학식 I 의 R_1 이 할로겐이며;

(iv) 화학식 I 이 피라진 유도체이고, R_1 이 4-피페리디닐옥시인 경우, R_2 는 3-피리디닐메톡시, 4-퀴놀리닐메톡시 및 3-(4-피리디닐)프로폭시가 아니고;

(v) X 및 Z 가 모두 CH 이고, Y 가 화학식 I 내의 N 이어서, 피리딘 유도체를 형성하고, R_1 이 1-피페라지닐 또는 4-메틸피페라진-1-일인 경우, R_2 는 2-페닐에틸, 벤질옥시, 벤질아미노, 페닐티오, 페녹시, 치환된 페녹시, C_4~C_8-시클로알킬옥시 및 C_3~C_8-시클로알킬메톡시가 아니며;

(vi) X 가 CH 이고, Z 및 Y 가 모두 화학식 I 내의 질소여서, 피리미딘 유도체를 형성하고, R_2 가 1-피페라지닐인 경우, R_1 은 페녹시, 페닐 또는 브롬기에 의해 치환된 페닐, 및 C_5~C_8 알콕시가 아니고; R_2 가 4-메틸피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일이면, R_1 은 5-니트로-2-푸릴이 아니며;

(vii) X 가 CH 이고 Z 및 Y 가 모두 화학식 I 내의 질소여서, 피리미딘 유도체를 형성하고, R_1 이 1-피페라지닐인 경우, R_2 는 C_5~C_8 알콕시가 아니고;

여기에서 R_3 이 H 또는 $C_{1\sim4}$-알킬, 알릴, 2-히드록시에틸, 2-시아노에틸, 또는 질소 보호기, 또는 분할가능한 (cleavable) 아미드 또는 카바메이트 결합을 형성하는 아실- 또는 알콕시카르보닐기와 같은 프로드러그 성분이고;

R_4 가 수소, 또는 $C_{1\sim4}$ 알킬이고; 및

여기에서 R_1 또는 R_2 내의, 단독 또는 다른 기의 일부로서, 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는 하나 이상의 위치에서 하기 치환기들에 의해 독립적으로 치환될 수 있다: $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, $C_{1\sim4}$-알킬티오, $C_{2\sim4}$-아실, $C_{1\sim4}$-알킬술포닐, 시아노, 니트로, 히드록시, $C_{2\sim6}$-알케닐, $C_{2\sim6}$-알키닐, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로겐, -N(R_5)(R_6), 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{2\sim4}$-알케닐, 아릴-$C_{2\sim4}$-알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오 또는 헤테로아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{1\sim4}$-알콕시, 아릴옥시-$C_{1\sim4}$-알킬, 디메틸아미노-$C_{2\sim4}$-알콕시; 및 여기에서 R_1 또는 R_2 내의, 단독 또는 다른 기의 일부로서, 아릴 또는 헤테로 아릴 상의 치환체로서의 임의의 아릴 또는 헤테로 아릴 잔기는 다시 하나 이상의 위치에서 $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시 또는 디메틸아미노에 의해 서로 독립적으로 치환될 수 있으며;

R_5 및 R_6 이 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나 또는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 또는 피페리딘 고리를 형성한다.].

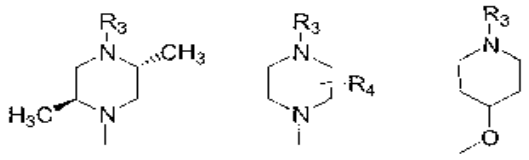
청구항 2.
제 1 항에 있어서, X 및 Y 가 모두 질소를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내어, 피라진 유도체를 형성하는 화합물.

청구항 3.
제 1 항에 있어서, X 및 Z 가 모두 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 피리딘 유도체를 형성하는 화합물.

청구항 4.
제 1 항에 있어서, 화학식 I 이 4-트리플루오로메틸피리딘 유도체를 나타내는 화합물.

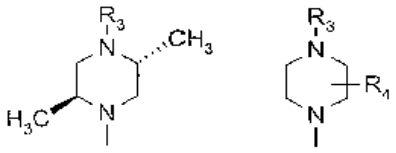
청구항 5.
제 1 항에 있어서, Y 및 Z 가 모두 질소를 나타내고, X 가 CH 를 나타내어, 피리미딘 유도체를 형성하는 화합물.

청구항 6.
제 1 항에 있어서, R_3 이 수소이고, R_1 또는 R_2 가



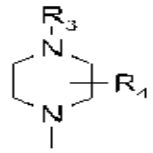
로부터 선택되는 화합물.

청구항 7.
제 1 항에 있어서, R_1 또는 R_2 가



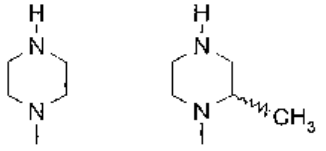
로부터 선택되고, 여기에서 R_3 이 수소이고, R_4 가 수소, 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화합물.

청구항 8.
제 1 항에 있어서, R_1 또는 R_2 가



이고, 여기에서 R_3 이 수소이고, R_4 가 수소, 메틸 또는 에틸로부터 선택되는 화합물.

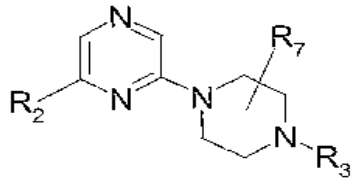
청구항 9.
제 1 항에 있어서, R_1 또는 R_2 가



로부터 선택되는 화합물.

청구항 10.
제 1 항에 있어서, 하기 화학식 II 의 화합물:

[화학식 II]



(II)

[식 중,

R_2 및 R_3 이 상기 정의된 것과 같으며;

R_7 이 수소 또는 $C_{1\sim4}$-알킬이고;

R_2 내의, 단독 또는 다른 기의 일부로서, 임의의 아릴 및 헤테로아릴 잔기는 하나 이상, 바람직하게는 하나 또는 두 개의 위치에서, 서로 독립적으로 하기의 기에 의해 치환될 수 있다: $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, $C_{1\sim4}$-알킬티오, $C_{2\sim4}$-아실, $C_{1\sim4}$-알킬술포닐, 시아노, 니트로, 히드록시, $C_{2\sim6}$-알케닐, $C_{2\sim6}$-알키닐, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 할로겐, -N(R_5)(R_6), 아릴, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{2\sim4}$-알케닐, 아릴-$C_{2\sim4}$-알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴티오 또는 헤테로아릴-$C_{1\sim4}$-알킬, 아릴-$C_{1\sim4}$-알콕시, 아릴옥시-$C_{1\sim4}$-알킬, 디메틸아미노-$C_{2\sim4}$-알콕시; 및

R_2 내의, 단독 또는 다른기의 일부로서, 아릴 또는 헤테로아릴 상의 치환체로서의 임의의 아릴 또는 헤테로아릴 잔기는 하나 이상의 위치, 바람직하게는 한 위치에서 서로 독립적으로 $C_{1\sim4}$-알킬, $C_{1\sim4}$-알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 히드록시 또는 디메틸아미노에 의해 다시 치환될 수 있고;

R_5 및 R_6 은 상기 정의된 바와 같다.].

청구항 11.
제 10 항에 있어서, R_3 이 수소인 화합물.

청구항 12.
제 10 항에 있어서, R_7 이 수소, 메틸 또는 에틸로부터 선택된 화합물.

청구항 13.
제 10 항에 있어서, R_7 이 메틸이고, 상기 메틸이 피페라진 고리의 C2-위치에 부착된 화합물.

청구항 14.
제 10 항에 있어서, R_7 이 수소인 화합물.

청구항 15.
제 1 항에 있어서, 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 화합물 및 그의 약리학적으로 적합한 염 및 용매화물:

2-(벤질옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-나프틸메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(3-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(3,4-디하이드로-2*H*-크로멘-4-일옥시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(2-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-페녹시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(3-클로로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(3-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(4-메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2,5-디메톡시페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-페닐에틸)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(5-플루오로-2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3-시아노벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-클로로벤질)술파닐]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(4-디메틸아미노페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(1*H*-인돌-3-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(1*H*-인돌-1-일)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

4-(벤질옥시)-2-(1-피페라지닐)피리미딘,

4-[(2-메톡시벤질)옥시]-2-(1-피페라지닐)피리미딘,

2-{[3-(벤질옥시)벤질]옥시}-4-(1-피페라지닐)피리미딘,

2-벤질-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(3,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진,

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-에틸피페라진,

1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-*trans*-2,5-디메틸피페라진,

2-[2-(2-플루오로페닐)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(2,3-디하이드로-1*H*-인덴-1-일에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(4-페녹시부톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(5-페녹시펜틸)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2,5-디메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-{[2-(2-페닐에틸)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진,

(2*R*)-1-[6-(벤질옥시)-2-피라지닐]-2-메틸피페라진,

2-[2-(2,6-디플루오로페녹시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(2-나프틸옥시)에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1-메틸-2-페닐에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-{[2-(페녹시메틸)벤질]옥시}-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(5-플루오로-2-메톡시벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2,5-디플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[(2-플루오로벤질)옥시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(벤조[*b*]티오펜-3-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[1-(2,6-디플루오로-페닐)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(2-나프탈렌-2-일-에톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[3-(나프탈렌-2-일옥시)-프로폭시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[2-(7-메톡시-나프탈렌-2-일옥시)-에톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-[5-(4-클로로페닐)-2-메틸푸란-3-일메톡시]-6-(1-피페라지닐)피라진,

2-(1 *H* -인돌-4-일메톡시)-6-(1-피페라지닐)피라진.

청구항 16.
활성성분으로서의 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물과, 함께 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학 조성물.

청구항 17.
제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료 유효량을, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 세로토닌 관련된 건강상태 (medical condition)의 예방 또는 치료방법.

청구항 18.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 5-HT $_{2C}$ 수용체와 관련된 치료방법.

청구항 19.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 섭식 장애인 치료방법.

청구항 20.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 비만인 치료방법.

청구항 21.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 기억 장애인 치료방법.

청구항 22.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 정서 (mood) 장애인 치료방법.

청구항 23.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 불안 장애인 치료방법.

청구항 24.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 성기능 장애, 간질 및 비뇨기능 (urinary) 장애로부터 선택되는 치료방법.

청구항 25.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 통증 (pain)인 치료방법.

청구항 26.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 약물남용인 치료방법.

청구항 27.
제 17 항에 있어서, 건강상태가 정신분열증인 치료방법.

청구항 28.
세로토닌 관련 건강상태의 예방 또는 치료용 약제 제조에의 제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 29.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 5-HT $_{2C}$ 수용체에 관련된 용도.

청구항 30.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 섭식 장애인 용도.

청구항 31.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 비만인 용도.

청구항 32.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 기억 장애인 용도.

청구항 33.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 정서 장애인 용도.

청구항 34.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 불안 장애인 용도.

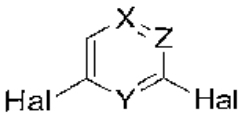
청구항 35.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 성기능 장애, 간질 및 비뇨기능 장애로부터 선택되는 용도.

청구항 36.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 통증인 용도.

청구항 37.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 약물남용인 용도.

청구항 38.
제 28 항에 있어서, 건강상태가 정신분열증인 용도.

청구항 39.
하기 화학식의 화합물을 취하여, 이 화합물을 하나 이상의 단계에서 하나 이상의 화학 시약과 반응시켜 제 1 항의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 제 1 항에 따른 화합물의 제조방법:



[식 중,

(i) X 및 Y 가 모두 질소를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내어, 피라진 유도체를 형성하거나,

(ii) X 및 Z 가 모두 CH 를 나타내고, Y 가 질소를 나타내어, 피리딘 유도체를 형성하거나,

(iii) X 가 C-CF $_3$ 를 나타내고, Z 가 CH 를 나타내며, Y 가 질소를 나타내어, 4-트리플루오로메틸피리딘 유도체를 형성하거나,

(iv) Y 및 Z 가 모두 질소를 나타내고, X 가 CH 를 나타내어, 피리미딘 유도체를 형성하고,

각 Hal 가 독립적으로 할로겐이다.].

요약

본 명세서에서는 화학식 I (식 중, R_1, R_2, X, Y 및 Z 는 명세서에 기재된 바와 같다)의 화합물을 제공한다.