



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월02일

(11) 등록번호 10-1903925

(24) 등록일자 2018년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)  
B01J 23/16 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 498/14 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 487/04 (2013.01)  
A61K 31/4985 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7030006(분할)

(22) 출원일자(국제) 2010년10월22일

심사청구일자 2017년11월14일

(85) 번역문제출일자 2017년10월18일

(65) 공개번호 10-2017-0120196

(43) 공개일자 2017년10월30일

(62) 원출원 특허 10-2012-7013441

원출원일자(국제) 2010년10월22일

심사청구일자 2015년10월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2010/053678

(87) 국제공개번호 WO 2011/053518

국제공개일자 2011년05월05일

(30) 우선권주장

61/254,917 2009년10월26일 미국(US)

61/328,480 2010년04월27일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2008051493 A1\*

US5424311 A

US20060142269 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

시그날 파마소티칼 엘엘씨

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 스위트 100 캠퍼스 포인트 드라이브 10300

(72) 발명자

해리스 로이 엘

미국 캘리포니아주 92109 샌디에고 칼세도니 스트리트 1075 아파트 에이

사피엔자 존

미국 캘리포니아주 91913 출라 비스타 릿지 록 코트 1654

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 47 항

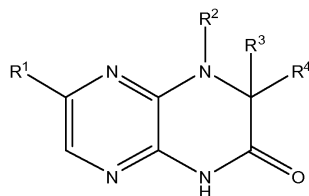
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 헤테로아릴 화합물의 합성 및 정제 방법

## (57) 요약

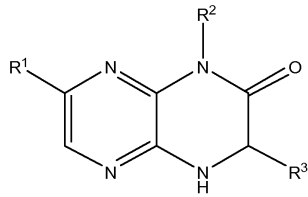
본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II의 헤테로아릴 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 헤테로아릴 화합물은 암, 염증 질환, 면역 질환, 신경퇴행성 질환, 당뇨병, 비만, 신경 질환, 노화수반병 또는 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 유용하다:

화학식 I



(뒷면에 계속)

화학식 II



상기 식에서,

R<sup>1</sup> 내지 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*B01J 23/16* (2013.01)

*C07D 471/04* (2013.01)

*C07D 498/14* (2013.01)

*C07D 519/00* (2013.01)

(72) 발명자

**셰블린 그라지엘라**

미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 비드웰 코트 13508

**파파 패트릭**

미국 캘리포니아주 92008 칼스배드 포캐슬 코트 5320

**리 브랜든 징세**

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 스테이블 글렌 플레이스 11363

**파카드 개릭**

미국 캘리포니아주 92121 샌디에고 비전 드라이브 4485 6

**자오 징징**

미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 브린 글렌 웨이 8323

**조키엘 패트릭 안쏘니**

미국 뉴저지주 08540 프린스턴 스칼렛 오크 드라이브 2

**모르텐센 데보라**

미국 캘리포니아주 92117 샌디에고 로디 코트 4302

**리그스 제니퍼**

미국 캘리포니아주 92007 카디프 웨일즈 드라이브 2136

**감보아 후앙 안토니오**

미국 뉴욕주 10009 뉴욕 이스트 14번 스트리트 400 5에프

**뷰챔프스 마리 조지스**

미국 뉴저지주 07836 플랜더스 레드 메이플 레인 8

**크레이레인 매튜 마이클**

미국 뉴저지주 07069 왓충 크리스탈 텃지 드라이브 14307

**코타레 모히트 아틀**

미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 레인하트 웨이 46

**페린-닉코빅 소피**

미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 노팅햄 플레이스 8902

**파이 필립**

미국 뉴저지주 07076 스카치 플레인스 디어 패스 2691

**레옹 윌리엄 웨이-화**

미국 뉴저지주 07090 웨스트필드 옛지우드 애비뉴 342

**엘스너 장**

미국 캘리포니아주 92122 샌디에고 차만트 드라이브 7564 1828

**초우두리 아누스야**

미국 펜실베이니아주 18966 처치빌 에드워드 드라이브 131

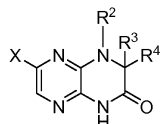
## 명세서

## 청구범위

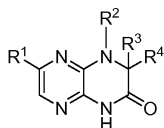
### 청구항 1

하기 화학식 III의 화합물을, 다이클로로[1,1'-비스(다이-3차-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II) 또는 다이클로로 비스(p-다이메틸아미노 페닐다이-3차-부틸포스핀)팔라듐(II)의 존재 하에, 용매 중에서  $R^1$ -Y와 접촉시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 III



화학식 I



상기 식에서,

X는 할로젠,  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이고;

Y는 할로젠, 트라이플레이트,  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이고;

(a) X가 할로젠일 때, Y는  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이거나;

(b) Y가 할로젠 또는 트라이플레이트일 때, X는  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이고;

각각의  $R^+$ 는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-3}$  알킬이거나, 각각의  $R^+$ 는 붕소 원자, 및 이들이 부착된 원자와 함께 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일을 형성하고;

각각의  $R^{++}$ 는  $C_{1-4}$  알킬이고;

$R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은  $C_{6-14}$  아릴이고;

$R^2$ 는 H, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{3-10}$  사이클로알킬, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터의 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터의 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬-3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

$R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{3-10}$  사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬이거나,  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은  $C_{3-6}$  사이클로알킬을 형성하고;

이때 치환된 알킬기는, 할로젠, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 카복시, 니트로, 시아노, 티올, 티오에터, 이민, 이미드, 아미딘, 구아니딘, 엔아민, 아미노카보닐, 아실아미노, 포스포나토, 포

스핀, 티오카보닐, 설펜, 설펜아미드, 케톤, 알데하이드, 에스터, 우레아, 우레탄, 옥심, 하이드록실아민, 알콕시아민, 아르알콕시아민, N-옥사이드, 하이드라진, 하이드라자이드, 하이드라존, 아지드, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 시아네이트, 티오시아네이트, 산소(=O),  $B(OH)_2$  및  $O(C_{1-4}$  알킬)아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고;

이때 알킬을 제외한 치환된 기는, 할로젠, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 카복시, 니트로, 시아노, 티올, 티오에터, 이민, 이미드, 아미딘, 구아니딘, 엔아민, 아미노카보닐, 아실아미노, 포스포나토, 포스핀, 티오카보닐, 설펜, 설펜아미드, 케톤, 알데하이드, 에스터, 우레아, 우레탄, 옥심, 하이드록실아민, 알콕시아민, 아르알킬아민, N-옥사이드, 하이드라진, 하이드라자이드, 하이드라존, 아지드, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 시아네이트, 티오시아네이트, 산소(=O),  $B(OH)_2$ ,  $O(C_{1-4}$  알킬)아미노카보닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라지닐, 모폴리닐, 티아지닐, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 및 헤테로사이클릴 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환된다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

X 또는 Y가 할로젠일 때, 할로젠이 Br인, 제조 방법.

## 청구항 3

제 1 항에 있어서,

용매가, 물이 존재하거나 부재하는, 다이메틸포름아미드, 이소프로판올, 다이옥산, 톨루엔, 다이메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란 또는 이들의 조합인, 제조 방법.

## 청구항 4

제 1 항에 있어서,

X 또는 Y가  $B(OR^+)_2$ 일 때, 접촉이 염기의 존재 하에 수행되는, 제조 방법.

## 청구항 5

제 4 항에 있어서,

염기가 나트륨 카보네이트인, 제조 방법.

## 청구항 6

제 4 항에 있어서,

$B(OR^+)_2$ 가  $B(OH)_2$  또는  $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$ 인, 제조 방법.

## 청구항 7

제 1 항에 있어서,

X 또는 Y가  $Sn(R^{++})_3$ 일 때, 접촉이 염기의 존재 하에 선택적으로 수행되는, 제조 방법.

## 청구항 8

제 7 항에 있어서,

염기가 트라이에틸아민인, 제조 방법.

### 청구항 9

제 7 항에 있어서,

$R^{++}$ 가 메틸 또는 n-부틸인, 제조 방법.

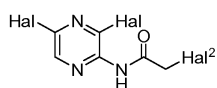
### 청구항 10

제 1 항에 있어서,

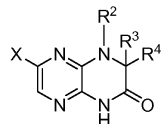
하기 화학식 IV의 화합물을, 염기의 존재 하에, 용매 중에서  $R^2-NH_2$ 와 접촉시켜 화학식 III의 화합물을 제조하는 단계

를 추가로 포함하는, 제조 방법:

화학식 IV



화학식 III



상기 식에서,

X는 할로젠이고;

$R^2$ 는 제 1 항에 정의된 바와 같고;

$R^3$  및  $R^4$ 는 H이고;

Hal은 할로젠이고;

$Hal^2$ 는 Br 또는 I이다.

### 청구항 11

제 10 항에 있어서,

X가 할로젠이고, 할로젠이 Br인, 제조 방법.

### 청구항 12

제 10 항에 있어서,

용매가 아세토니트릴 또는 테트라하이드로푸란인, 제조 방법.

### 청구항 13

제 10 항에 있어서,

염기가 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필아민인, 제조 방법.

### 청구항 14

제 10 항에 있어서,

Hal이 Br인, 제조 방법.

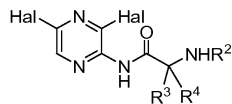
### 청구항 15

제 1 항에 있어서,

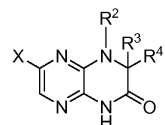
하기 화학식 V의 화합물을, 팔라듐 촉매, 리간드 및 염기의 존재 하에, 용매 중에서 환화시켜 화학식 III의 화합물을 제조하는 단계

를 추가로 포함하는, 제조 방법:

화학식 V



화학식 III



상기 식에서,

$R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 제 1 항에 정의된 바와 같고;

X는 할로겐이고;

Hal은 할로겐이다.

### 청구항 16

제 15 항에 있어서,

X가 할로겐이고, 할로겐이 Br인, 제조 방법.

### 청구항 17

제 15 항에 있어서,

용매가 아세토니트릴인, 제조 방법.

### 청구항 18

제 15 항에 있어서,

팔라듐 촉매가 팔라듐(II) 아세테이트인, 제조 방법.

### 청구항 19

제 15 항에 있어서,

리간드가 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐인, 제조 방법.

### 청구항 20

제 15 항에 있어서,

염기가 나트륨 바이카보네이트인, 제조 방법.

### 청구항 21

제 15 항에 있어서,

Hal이 Br인, 제조 방법.

## 청구항 22

제 1 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이

6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피

라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-에틸-6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-(2-메톡시에틸)-6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

5-(8-(2-메톡시에틸)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;

3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;

3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조니트릴;

5-8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;

6-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(1H-인다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피



라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-에틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(1H-인돌-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(1H-인돌-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

3,3-다이메틸-6-(4-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;

7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클

로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;

4-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;

7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;

7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;

(R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

(S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(1H-인다졸-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;

4-(2-메톡시에틸)-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

4-에틸-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

(R)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

(S)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 4-(2-메톡시에틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-피리딘)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 5-(8-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-6-메틸피콜리노니트릴;
- 6-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시아세틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 4-(사이클로헥틸메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딘)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 4-(사이클로헥틸메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-네오펜틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-이소부틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 3-메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(피페리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(3aS,2R)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2R,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aS)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-메틸-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페리디노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-헨에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 4-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지

노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

(R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

(S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페닐-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

(S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

9-[6-(1-하이드록시-이소프로필)-3-피리딜]-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(2-아미노-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;

6-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;

6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 또는

6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,

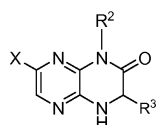
3-b]피라진-2(1H)-온

인, 제조 방법.

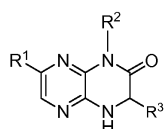
### 청구항 23

하기 화학식 VI의 화합물을, 다이클로로[1,1'-비스(다이-3차-부틸포스피노)페로센]팔라듐(II) 또는 다이클로로 비스(p-다이메틸아미노 페닐다이-3차-부틸포스핀)팔라듐(II)의 존재 하에, 용매 중에서  $R^1$ -Y와 접촉시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물의 제조 방법:

화학식 VI



화학식 II



상기 식에서,

(a) X가 할로젠일 때, Y는  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이거나;

(b) Y가 할로젠 또는 트라이플레이트일 때, X는  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이고;

각각의  $R^+$ 는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-3}$  알킬이거나, 각각의  $R^+$ 는 붕소 원자, 및 이들이 부착된 원자와 함께 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일을 형성하고;

각각의  $R^{++}$ 는  $C_{1-3}$  알킬이고;

$R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은  $C_{6-14}$  아릴, 또는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터의 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고;

$R^2$ 는 H, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{3-10}$  사이클로알킬, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터의 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 10원 헤테로사이클릴, O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터의 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬-3 내지 10원 헤테로사이클릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬- $C_{3-10}$  사이클로알킬이고;

$R^3$ 은 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬이고;

이때 치환된 알킬기는, 할로젠, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 카복시, 니트로, 시아노, 티올, 티오에터, 이민, 이미드, 아미딘, 구아니딘, 엔아민, 아미노카보닐, 아실아미노, 포스포나토, 포스핀, 티오카보닐, 설포닐, 설펜, 설포아미드, 케톤, 알데하이드, 에스터, 우레아, 우레탄, 옥심, 하이드록실아민, 알콕시아민, 아르알콕시아민, N-옥사이드, 하이드라진, 하이드라자이드, 하이드라존, 아지드, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 시아네이트, 티오시아네이트, 산소(=O),  $B(OH)_2$  및  $O(C_{1-4}$  알킬)아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되고;

이때 알킬을 제외한 치환된 기는, 할로젠, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬아미노, 카복시, 니트로, 시아노, 티올, 티오에터, 이민, 이미드, 아미딘, 구아니딘, 엔아민, 아미노카보닐,

아실아미노, 포스포나토, 포스핀, 티오카보닐, 설폰, 설폰아미드, 케톤, 알데하이드, 에스터, 우레아, 우레탄, 옥심, 하이드록실 아민, 알콕시아민, 아르알킬아민, N-옥사이드, 하이드라진, 하이드라자이드, 하이드라존, 아지드, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 시아네이트, 티오시아네이트, 산소(=O),  $B(OH)_2$ ,  $O(C_{1-4}$  알킬)아미노카보닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모폴리닐, 티아지닐, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로사이클릴옥시, 및 헤테로사이클릴 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환된다.

#### 청구항 24

제 23 항에 있어서,

X 또는 Y가 할로젠일 때, 할로젠이 Br인, 제조 방법.

#### 청구항 25

제 23 항에 있어서,

용매가, 물이 존재하거나 부재하는, 다이메틸포름아미드, 이소프로판올, 다이옥산, 톨루엔, 다이메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란 또는 이들의 조합인, 제조 방법.

#### 청구항 26

제 23 항에 있어서,

X 또는 Y가  $B(OR^+)_2$ 일 때, 접촉이 염기의 존재 하에 수행되는, 제조 방법.

#### 청구항 27

제 26 항에 있어서,

염기가 나트륨 카보네이트인, 제조 방법.

#### 청구항 28

제 26 항에 있어서,

$B(OR^+)_2$ 가  $B(OH)_2$  또는  $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$ 인, 제조 방법.

#### 청구항 29

제 23 항에 있어서,

X 또는 Y가  $Sn(R^{++})_3$ 일 때, 접촉이 염기의 존재 하에 선택적으로 수행되는, 제조 방법.

#### 청구항 30

제 29 항에 있어서,

염기가 트라이에틸아민인, 제조 방법.

#### 청구항 31

제 29 항에 있어서,

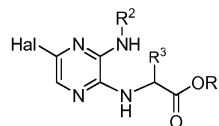
$R^{++}$ 가 메틸 또는 n-부틸인, 제조 방법.

#### 청구항 32

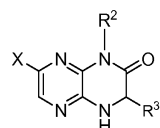
제 23 항에 있어서,

하기 화학식 VII의 화합물을, 염기 또는 산의 존재 하에 환화시켜 화학식 VI의 화합물을 제조하는 단계  
를 추가로 포함하는, 제조 방법:

화학식 VII



화학식 VI



상기 식에서,

Hal은 할로젠이고;

X, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 제 23 항에 정의된 바와 같고;

R은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 알칼리 금속 염이다.

### 청구항 33

제 32 항에 있어서,

염기가 칼륨 부톡사이드인, 제조 방법.

### 청구항 34

제 32 항에 있어서,

산이 아세트산, 트리플루오로아세트산, HCl 또는 인산인, 제조 방법.

### 청구항 35

제 32 항에 있어서,

Hal이 할로젠이고, 할로젠이 Br인, 제조 방법.

### 청구항 36

제 32 항에 있어서,

환화가 용매 중에서 수행되는, 제조 방법.

### 청구항 37

제 36 항에 있어서,

용매가 메탄올 또는 물인, 제조 방법.

### 청구항 38

제 32 항에 있어서,

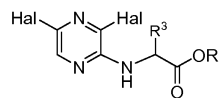
하기 화학식 VIII의 화합물을, 선택적으로 염기의 존재 하에, 용매 중에서 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>와 접촉시켜 화학식 VII의 화합



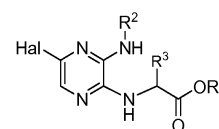
물을 제조하는 단계

를 추가로 포함하는, 제조 방법:

화학식 VIII



화학식 VII



상기 식에서,

R, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 제 32 항에 정의된 바와 같고;

Hal은 할로젠이다.

#### 청구항 39

제 38 항에 있어서,

용매가 다이메틸설폭사이드 또는 N-메틸피롤리디논인, 제조 방법.

#### 청구항 40

제 38 항에 있어서,

염기가 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민인, 제조 방법.

#### 청구항 41

제 38 항에 있어서,

할로젠이 Br인, 제조 방법.

#### 청구항 42

제 23 항에 있어서,

화합물이

7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-에틸-7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-

2(1H)-온;

7-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;

7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

2-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피리딘 1-옥사이드;

4-메틸-5-(7-옥소-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피롤린아미드;

5-(8-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;

7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 3-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- 5-(8-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- 3-((7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;

- 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(7-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 1-(사이클로헥틸메틸)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- (S)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- (R)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- (R)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이

하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

(S)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

7-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

1-(1-하이드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 또는

1-(2-하이드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온

인, 제조 방법.

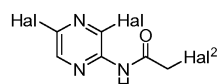
#### 청구항 43

삭제

#### 청구항 44

하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

화학식 IV



상기 식에서,

각각의 Hal은 독립적으로 불소, 염소 또는 요오드이고;

Hal<sup>2</sup>는 Br 또는 I이다.

#### 청구항 45

삭제

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

#### 청구항 49

제 1 항에 있어서,

상기 팔라듐이 다이클로로[1,1'-비스(다이-3차-부틸포스포노)페로센]팔라듐(II)인, 제조 방법.

#### 청구항 50

제 1 항에 있어서,

상기 팔라듐이 다이클로로비스(p-다이메틸아미노 페닐다이-3차-부틸포스포핀)팔라듐(II)인, 제조 방법.

#### 청구항 51

제 23 항에 있어서,

상기 팔라듐이 다이클로로[1,1'-비스(다이-3차-부틸포스포노)페로센]팔라듐(II)인, 제조 방법.

#### 청구항 52

제 23 항에 있어서,

상기 팔라듐이 다이클로로비스(p-다이메틸아미노 페닐다이-3차-부틸포스포핀)팔라듐(II)인, 제조 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

- [0001] 본 발명은 통상적으로 화학적 합성 및 정제 분야에 대한 발명에 관한 것이고, 더욱 특별하게 특정 헤테로아릴 화합물의 합성 및/또는 정제 방법에 관한 것이다.
- [0002] 본원은 각각의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 2009년 10월 26일자 출원된 미국 가출원 제61/254,917호 및 2010년 4월 27일자 출원된 미국 가출원 제61/328,480호를 우선권 주장한다.

#### 배경 기술

- [0003] 비정상적인 단백질 인산화 및 질병의 원인 또는 결과 사이의 연관성은 지난 20년 동안 알려져왔다. 따라서, 단백질 키나아제는 약물 표적의 매우 중요한 군이 되었다(문헌[Cohen, *Nature*, 1:309-315(2002)] 참고). 다양한 단백질 키나아제 억제제가 매우 다양한 질병, 예를 들어, 암, 및 당뇨병 및 뇌졸중을 포함하는 만성 염증 질환의 치료에서 임상적으로 사용됐다(문헌[Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268:5001-5010(2001)] 참고).
- [0004] 단백질 키나아제 경로의 복잡성, 및 다양한 단백질 키나아제 및 키나아제 경로의 상호작용 및 관계의 복잡성의 설명은, 다양한 키나아제 또는 다양한 키나아제 경로에 유익한 활성을 갖는 단백질 키나아제 조절제, 조절인자 또는 억제제로서 작용할 수 있는 약학 제제의 개발의 중요성을 강조한다. 따라서, 신규한 키나아제 조절제에 대한 요구가 남아 있다.
- [0005] mTOR(람파마이신의 포유 동물 표적)이라고 명명되고, 또한 FRAP, RAFTI 또는 RAPT1로 지칭되는 단백질은 2549-아미노산 Ser/Thr 단백질 키나아제이고, 이는 세포 성장 및 증식을 조절하는 mTOR/PI3K/Akt 경로에서 가장 중요한 단백질 중 하나로 게재되었다(문헌[Georgakis and Younes, *Expert Rev. Anticancer Ther.* 6(1):131-140] 참고). mTOR는 mTORC1 및 mTORC2, 두 복합체 안에 존재한다. mTORC1은 라파마이신 유사체(예를 들어, 템시롤리무스 또는 에버롤리무스)에 민감하고, mTORC2는 주로 라파마이신에 둔감하다. 여러 mTOR 억제제가 암 치료에 대한 임상 시험에서 평가되었거나, 평가 중이다. 템시롤리무스는 2007년에 신세포암에서 사용하기 위해 승인되었고, 에버롤리무스는 2009년에 혈관 내피 성장 인자 수용체 억제제 상에서 진행하는 신세포암 환자를 위해 승인되었다. 추가로, 시롤리무스는 1999년에 신장 이식 거부 예방을 위해 승인되었다. 이러한 mTORC1 화합물의 흥미롭지만 제한된 임상적인 성공은 암 및 이식 거부의 치료에서 mTOR 억제제의 유용성을 증명하고, mTORC1 및 mTORC2 둘다의 억제 활성을 가진 화합물의 증가된 가능성을 설명한다.
- [0006] 본원의 배경기술에서 임의의 참고 문헌의 인용 또는 확인은 참고 문헌이 본원의 선행 기술이라는 입장으로 해석되지 않는다.



## 발명의 내용

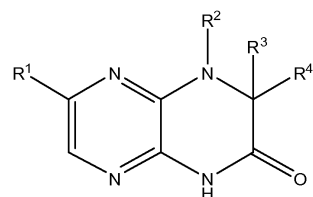
### 해결하려는 과제

[0007] 신규한 키나아제 조절제를 제공한다.

### 과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 호변 이성질체 및 입체 이성질체의 제조 방법에 관한 것이다:

[0009] [화학식 I]



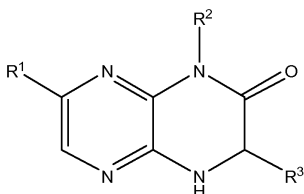
[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R<sup>1</sup> 내지 R<sup>4</sup>는 본원에 정의된 바와 같다.

[0013] 하기 화학식 II의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 호변 이성질체 및 입체 이성질체의 제조 방법이 또한 본원에 제공된다:

[0014] [화학식 II]



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 본원에 정의된 바와 같다.

### 발명의 효과

[0018] 본원에 제공된 방법에 유용한 화학적 중간체가 또한 본원에 제공된다.

[0019] 화학식 I 및 화학식 II의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 호변 이성질체 및 입체 이성질체(각각은 본원에 "헤테로아릴 화합물"로 명기되어 있음)는 암, 염증 질환, 면역 질환, 신경퇴행성 질환, 당뇨병, 비만, 신경 질환, 노화수반병 및 심혈관 질환, 및 키나아제 경로, 예를 들어, mTOR/PI3K/Akt 경로의 억제에 의해 치료할 수 있거나 예방할 수 있는 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 정의

[0021] "알킬" 기는 탄소수 1 내지 10, 통상적으로 1 내지 8 또는, 일부 실시양태에서, 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 2 내지 6의 포화된, 부분적 포화된, 또는 불포화된 직쇄 또는 분지쇄 비-환형 탄화수소이다. 대표적인 알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하고; 반면에 포화된 분지쇄 알킬은 -이소프로필, -2차-부틸, -이소부틸, -3차-부틸, -이소펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함한다. 불포화된 알킬 기의 예는, 제한되지 않지만, 다른 무엇보다, 비닐, 알릴, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH(CH<sub>3</sub>), -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C(CH<sub>3</sub>), -C≡C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>C≡C(CH<sub>3</sub>)

및  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 이다. 본원에 기재된 알킬 기가 "치환"되었을 때, 그들은 임의의 치환기 또는 예시적인 화합물 및 본원에 기재된 실시양태에서 발견된 치환기, 및 할로젠(클로로, 요오드, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에터; 이민; 이미드; 아미드; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포나토; 포스핀; 티오카보닐; 설펜; 설펜아미드; 케톤; 알데하이드; 에스터; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라자이드; 하이드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O);  $\text{B}(\text{OH})_2$  또는  $\text{O}(\text{알킬})$ 아미노카보닐에 의해 치환될 수 있다. 알킬 키는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0022] "사이클로알킬" 기는 선택적으로 1 내지 3개의 알킬 기로 치환될 수 있는 단일 사이클릭 고리 또는 다중 축합된 고리 또는 가교 고리를 가진 탄소수 3 내지 10의 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된 사이클릭 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내 8개의 고리 원을 갖고, 반면에 다른 실시양태에서, 고리의 탄소수는 3 내지 5, 3 내지 6 또는 3 내지 7의 범위이다. 이러한 사이클로알킬 기는, 예를 들어, 단일 고리 구조, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로펜틸, 2-메틸사이클로옥틸 등, 또는 다중 또는 가교 고리 구조, 예컨대 아다만틸 등을 포함한다. 불포화된 사이클로알킬 기의 예는, 그 중에서도, 사이클로헥세닐, 사이클로헥테닐, 사이클로헥사다이에닐, 부타다이에닐, 펜타다이에닐, 헥사다이에닐을 포함한다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 그러한 치환된 사이클로알킬 기는, 예를 들어, 사이클로헥사논 등을 포함한다.

[0023] "아릴" 기는 단일 고리(예컨대, 페닐) 또는 다중 축합된 고리(예컨대, 나프틸 또는 안트릴)를 갖는 탄소수 6 내지 14의 방향족 탄소환 기이다. 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6 내지 14의 탄소를 포함하고, 다른 것은 6 내지 12, 또는 심지어 6 내지 10의 탄소 원자를 기의 고리 부분에 포함한다. 구체적인 아릴은 페닐, 바이페닐, 나프틸 등을 포함한다. 아릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 어구 "아릴 기"는 또한 융합된 고리를 함유하는 기, 예를 들어 융합된 방향족-지방족 고리 시스템(예컨대, 인다닐, 테트라하이드로나프틸 등)을 포함한다.

[0024] "헤테로아릴" 기는 헤테로방향족 고리 시스템에 고리 원자로서 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 아릴 고리 시스템이고, 이때 나머지 원자는 탄소 원자이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 기의 고리 부분에 5 또는 6개의 고리 원자를 포함하고, 다른 것은 6 내지 9개 또는 심지어 6 내지 10개의 원자를 포함한다. 적합한 헤테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 고리 시스템은 단환 또는 이환이다. 제한하지 않는 예는, 비제한적으로, 예를 들어, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피롤릴, 피리디, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 티오펜, 벤조티오펜, 푸라닐, 벤조푸라닐(예를 들어, 이소벤조푸란-1,3-다이이민), 인돌릴, 아자인돌릴(예를 들어, 피롤로피리디 또는 1H-피롤로[2,3-b]피리디), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴(예를 들어, 1H-벤조[d]이미다졸릴), 이미다조피리디(예를 들어, 아자벤즈이미다졸릴, 3H-이미다조[4,5-b]피리디 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리디), 피라조로피리디, 트리아아조로피리디, 벤조트리아아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 이속사조로피리디, 티아나프탈레닐, 푸리닐, 잔티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 및 퀴나졸리닐 기를 포함한다.

[0025] "헤테로사이클릴"은 1 내지 4개의 고리 탄소 원자가 독립적으로 O, S 및 N으로 이루어진 기로부터의 헤테로원자로 대체된 방향족(또한 헤테로아릴로 알려짐) 또는 비방향족 사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클릴 기는 3 내지 10개의 고리 원을 포함하고, 반면에 다른 그러한 기는 3 내지 5개, 3 내지 6개 또는 3 내지 8개의 고리 원을 갖는다. 헤테로사이클릴은 또한 임의의 고리 원자(즉, 헤테로사이클릭 고리의 임의의 탄소 원자 또는 헤테로원자)에 다른 기가 결합될 수 있다. 헤테로사이클릴알킬 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 불포화된, 부분적으로 포화된 및 포화된 고리 시스템, 예를 들어, 이미다졸릴, 이미다졸리닐 및 이미다졸리디닐 기를 포함한다. 어구 "헤테로사이클릴"은 융합된 방향족 기 및 비방향족 기, 예를 들어, 벤조트리아아졸릴, 2,3-다이하이드로벤조[1,4]다이옥시닐 및 벤조[1,3]다이옥솔릴을 포함하는 융합된 고리 종을 포함한다. 어구는 또한, 제한되지 않지만, 퀴놀리디닐과 같은 헤테로원자를 함유하는 가교된 다환식 고리 시스템을 포함한다. 대표적인 헤테로사이클릴 기의 예는, 제한되지 않지만, 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디, 이미다졸리디닐, 피라조리디닐, 티아조리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸라닐, 다이옥솔릴, 푸라닐, 티오펜, 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 이미다조리닐, 피라조릴, 피라조리닐, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아조릴, 티아조리닐, 이소티아조릴, 티아다리아조릴, 옥사다리아조릴, 피페리디, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 테트라하이드로피라닐(예를 들어, 테트라하이드로-2H-피라닐),

테트라하이드로티오피라닐, 옥사티안, 다이옥실, 다이티아닐, 피라닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 다이하이드로피리딜, 다이하이드로다이티닐, 다이하이드로다이티오닐, 호모피페라지닐, 퀴누클리딜, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌릴, 아자인돌릴(피롤로피리딜), 인다졸릴, 인돌리지닐, 벤조트리아아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈옥사다리아졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤조다이티닐, 벤즈옥사티닐, 벤조티아지닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다리아졸릴, 벤조[1,3]다이옥솔릴, 피라졸로피리딜, 이미다조피리딜(아자벤즈이미다졸릴; 예를 들어, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일), 트리아아졸로피리딜, 이소옥사졸로피리딜, 푸리닐, 잔티닐, 아데니닐, 구아니닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리지닐, 퀴노옥살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프타라지닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 티아나프탈레닐, 다이하이드로벤조티아지닐, 다이하이드로벤조푸라닐, 다이하이드로인돌릴, 다이하이드로벤조다이옥시닐, 테트라하이드로인돌릴, 테트라하이드로인다졸릴, 테트라하이드로벤즈이미다졸릴, 테트라하이드로벤조트리아아졸릴, 테트라하이드로피롤로피리딜, 테트라하이드로피라졸로피리딜, 테트라하이드로이미다조피리딜, 테트라하이드로트리아아졸로피리딜 및 테트라하이드로퀴놀리닐 기를 포함한다. 대표적인 치환된 헤테로사이클릴 기는 단-치환된 또는 다-치환된, 예를 들어, 제한되지 않지만, 피리딜 또는 모폴리닐 기이고, 이는 하기에 열거된 바와 같은 다양한 치환기에 의해 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-치환된, 또는 이-치환된다.

[0026] "사이클로알킬알킬" 기는 화학식 -알킬-사이클로알킬의 라디칼이고, 이때 알킬 및 사이클로알킬은 상기 정의된 바와 같다. 치환된 사이클로알킬알킬 기는 이러한 기의 알킬, 사이클로알킬, 또는 알킬 및 사이클로알킬 부분 둘다에서 치환될 수 있다. 대표적인 사이클로알킬알킬 기는 비제한적으로, 사이클로펜틸메틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실에틸 및 사이클로헥실프로필을 포함한다. 대표적인 치환된 사이클로알킬알킬 기는 단-치환되거나 다-치환될 수 있다.

[0027] "아르알킬" 기는 화학식 -알킬-아릴의 라디칼이고, 이때 알킬 및 아릴은 상기 정의된 바와 같다. 치환된 아르알킬 기는 이러한 기의 알킬, 아릴, 또는 알킬 및 아릴 부분 둘다에서 치환될 수 있다. 대표적인 아르알킬 기는 제한하지 않지만, 벤질 및 펜에틸 기, 및 4-에틸-인다닐과 같은 융합된 (사이클로알킬아릴)알킬 기를 포함한다.

[0028] "헤테로사이클릴알킬" 기는 화학식 -알킬-헤테로사이클릴의 라디칼이고, 이때 알킬 및 헤테로사이클릴은 상기 정의된 바와 같다. 치환된 헤테로사이클릴알킬 기는 이러한 기의 알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 알킬 및 헤테로사이클릴 부분 둘다에서 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클릴알킬 기는 제한하지 않지만, 4-에틸-모폴리닐, 4-프로필모폴리닐, 푸란-2-일 메틸, 푸란-3-일 메틸, 피리딘-3-일 메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸, (테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸, 테트라하이드로푸란-2-일 메틸, 테트라하이드로푸란-2-일 에틸 및 인돌-2-일 프로필을 포함한다.

[0029] "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

[0030] "하이드록시알킬" 기는 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된, 상기 기재된 바와 같은 알킬 기이다.

[0031] "알콕시" 기는 -O-(알킬)이고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

[0032] "알콕시알킬" 기는 -(알킬)-O-(알킬)이고, 이때 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

[0033] "아미노" 기는 화학식 -NH<sub>2</sub>의 라디칼이다.

[0034] "알킬아미노" 기는 화학식 -NH-알킬 또는 -N(알킬)<sub>2</sub>의 라디칼이고, 이때 각각의 알킬은 독립적으로 상기 정의된 바와 같다.

[0035] "카복시" 기는 화학식 -C(O)OH의 라디칼이다.

[0036] "아미노카보닐" 기는 화학식 -C(O)N(R<sup>#</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)NH(R<sup>#</sup>) 또는 -C(O)NH<sub>2</sub>의 라디칼이고, 이때 각각의 R<sup>#</sup>은 독립적으로 상기 기재된 바와 같은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴 기이다.

[0037] "아실아미노" 기는 화학식 -NHC(O)(R<sup>#</sup>) 또는 -N(알킬)C(O)(R<sup>#</sup>)의 라디칼이고, 이때 각각의 알킬 및 R<sup>#</sup>은 독립적으로 상기 정의된 바와 같다.

[0038] "알킬설폰아미노" 기는 화학식 -NHSO<sub>2</sub>(R<sup>#</sup>) 또는 -N(알킬)SO<sub>2</sub>(R<sup>#</sup>)의 라디칼이고, 이때 각각의 알킬 및 R<sup>#</sup>은 상기

정의된 바와 같다.

[0039] "우레아" 기는 화학식  $-N(\text{알킬})C(O)N(R^{\#})_2$ ,  $-N(\text{알킬})C(O)NH(R^{\#})$ ,  $-N(\text{알킬})C(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)N(R^{\#})_2$ ,  $-NHC(O)NH(R^{\#})$  또는  $-NH(CO)NHR^{\#}$ 의 라디칼이고, 이때 각각의 알킬 및  $R^{\#}$ 은 독립적으로 상기 정의된 바와 같다.

[0040] 알킬 기를 제외하고, 본원에 기재된 기가 "치환된"으로 지칭될 때, 임의의 적절한 치환기 또는 치환기들로 치환될 수 있다. 치환기들의 예시적인 예는 예시적인 화합물 및 본원에 기재된 실시양태에서 발견되는 치환기뿐만 아니라 할로겐(클로로, 요오드, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 니트로; 시아노; 티올; 티오에터; 이민; 이미드; 아미드; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포나토; 포스핀; 티오카보닐; 설폰; 설포닐; 설포닐; 설포닐아미드; 케톤; 알데하이드; 에스터; 우레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아르알킬아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라자이드; 하이드라존; 아지드; 이소시아네이트; 이소티오시아네이트; 시아네이트; 티오시아네이트; 산소(=O);  $B(OH)_2$ ,  $O(\text{알킬})$ 아미노카보닐; 단환 또는 융합되거나 비-융합된 다환일 수 있는 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실), 또는 단환 또는 융합되거나 비-융합된 다환일 수 있는 헤테로사이클릴(예컨대, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모폴리닐 또는 티아지닐); 단환 또는 융합되거나 비-융합된 다환아릴 또는 헤테로아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소자졸릴, 티아졸릴, 트리아자졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜 또는 벤조푸라닐); 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로사이클릴옥시; 및 헤테로사이클릴 알콕시이다.

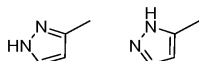
[0041] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 무기 산 및 무기 염기, 및 유기 산 및 유기 염기를 포함하는 약학적으로 허용되는 비-독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 나타낸다. 헤테로아릴 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 염기 첨가 염은 제한하지 않지만, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속성 염, 또는 리신, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 에틸렌다이아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염을 포함한다. 적절한 비-독성 산은 제한하지 않지만, 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설포산, 벤조산, 캄포설포산, 시트르산, 에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 하이드로브롬산, 염산, 이소에티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설포산, 무쿠산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설포산과 같은 무기 및 유기산을 포함한다. 특정한 비-독성 산은 염산, 하이드로브롬산, 인산, 황산 및 메탄설포산을 포함한다. 이와 같이 특정한 염의 예는 하이드로클로라이드 및 메실레이트 염을 포함한다. 다른 것은 당해 분야에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 또는 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)] 참고).

[0042] 별도로 지적하지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "입체 이성질체" 또는 "입체 이성질체적으로 순수한"은 화합물의 다른 입체 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 헤테로아릴 화합물의 하나의 입체 이성질체를 의미한다. 예를 들어, 하나의 키랄 중심을 갖는 입체 이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 반대 거울상 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체 이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 다른 부분입체 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다. 전형적인 입체 이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 하나의 입체 이성질체 약 80중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체 약 20중량% 미만, 화합물의 하나의 입체 이성질체 약 90중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체 약 10중량% 미만, 화합물의 하나의 입체 이성질체 약 95중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체 약 5중량% 미만, 또는 화합물의 하나의 입체 이성질체 약 97중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체 약 3중량% 미만을 포함한다. 헤테로아릴 화합물은 키랄 중심을 가질 수 있고, 각각의 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물이 라세미체로서 발생할 수 있다. 모든 그러한 이성질체 형태는 이들의 혼합물을 포함하는 본원에 기재된 실시양태를 포함한다. 그러한 헤테로아릴 화합물의 입체 이성질체적으로 순수한 형태의 용도뿐만 아니라, 그러한 형태의 혼합물의 용도는 본원에 기재된 실시양태에 포함된다. 예를 들어, 특정 헤테로아릴 화합물의 거울상 이성질체를 동량 또는 상이한 양으로 포함하는 혼합물이 본원에 기재된 제조 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 이성질체는 표준 기술, 예를 들어, 키랄 컬럼 또는 키랄 분리제에 의해 비대칭적으로 합성되거나 분리될 수 있다(예를 들어, 문헌[*Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)]; 문

현[Wilens, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)]; 문헌[Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 및 문헌[Wilens, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)] 참고).

[0043] 또한 헤테로아릴 화합물이 E 및 Z 이성질체 또는 이들의 혼합물, 및 시스 및 트랜스 이성질체 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다는 것을 주목해야만 한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 화합물은 시스 또는 트랜스 이성질체로 분리된다. 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 화합물은 시스 및 트랜스 이성질체의 혼합물이다.

[0044] "호변 이성질체"는 서로 평형 상태에 있는 화합물의 이성질체 형태를 나타낸다. 이성질체 형태의 농도는 화합물이 발견되는 환경에 따라 다르고, 예를 들어, 화합물이 고체인지 또는 유기 용액 또는 수용액에 있는지에 따라 상이할 수 있다. 예를 들어, 수용액에서, 피라졸은 하기의 이성질체 형태를 나타내고, 이는 서로 호변 이성질체로서 지칭된다:



[0045]

[0046] 당업자에 의해 쉽게 이해되는 것처럼, 다양한 작용기 및 다른 구조는 호변 이성질 현상을 나타낼 수 있고, 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 모든 호변 이성질체는 본 발명의 범주 안에 있다.

[0047] 또한 헤테로아릴 화합물이 하나 이상의 원자에서 원자의 동위원소를 비정상적인 비율로 함유할 수 있다는 것을 주목해야만 한다. 예를 들어, 화합물이 예를 들어, 트라이튬( $^3\text{H}$ ), 요오드-125( $^{125}\text{I}$ ), 황-35( $^{35}\text{S}$ ) 또는 탄소-14( $^{14}\text{C}$ )와 같은 방사성 동위원소로 방사선 표지될 수 있고, 또는 듀테륨( $^2\text{H}$ ), 탄소-13( $^{13}\text{C}$ ) 또는 질소-15( $^{15}\text{N}$ )와 같은 동위원소적으로 강화된 것일 수 있다. 본원에 사용된 "이소토폴로그"는 동위원소적으로 강화된 화합물이다. 용어 "동위원소적으로 강화된"은 원자의 자연적인 동위원소의 조성과 다른 동위원소의 조성을 가진 원자를 나타낸다. "동위원소적으로 강화된"은 또한 원자의 자연적인 동위원소의 조성과 다른 동위원소의 조성을 갖는 원자를 하나 이상 포함하는 화합물을 나타낸다. 용어 "동위원소의 조성"은 주어진 원자에 있는 각각의 동위원소 양을 나타낸다. 방사선 표지되고 동위원소적으로 강화된 화합물은 치료제, 예를 들어 암 및 염증 치료제, 연구용 시약, 예를 들어 결합 어레이 시약, 및 진단용 시약, 예를 들어 생체 내 이미징 시약으로서 유용하다. 본원에 기재된 바와 같은 헤테로아릴 화합물의 모든 동위원소의 변이가, 방사성의 여부에 따라, 본원에 기재된 실시양태의 범위 안에 포함되도록 의도된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 화합물의 이소토폴로그가 제공되고, 예를 들어, 이소토폴로그는 듀테륨, 탄소-13 또는 질소-15 강화된 헤테로아릴 화합물이다.

[0048] 본원에 사용된 "치료"는 질병 또는 장애, 질병 또는 장애와 연관된 증상의 완전한 또는 부분적인 경감, 질병 또는 장애, 질병 또는 장애와 연관된 증상의 추가 진행 또는 악화의 감속 또는 중지를 의미한다.

[0049] 본원에 사용된 "예방"은 개시, 재발 또는 확산의 예방을 의미하고, 질병 또는 장애 발생의 위험을 가진 환자에게서 질병 또는 장애, 질병 또는 장애와 연관된 증상의 개시, 재발 또는 확산의 예방을 의미한다.

[0050] 헤테로아릴 화합물과 연관된 용어 "효과량"은, 일 실시양태에서, 질병 또는 장애, 질병 또는 장애와 연관된 증상의 완전한 또는 부분적인 경감, 질병 또는 장애, 질병 또는 장애와 연관된 증상의 추가 진행 또는 악화의 감속 또는 중지할 수 있는 양, 또는 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 질환 또는 질병, 예를 들어, 암, 염증 질환, 면역 질환, 신경퇴행성 질환, 당뇨병, 비만, 신경 질환, 노화수반병 또는 심장혈관계 질환, 및 키나아제 경로, 예를 들어, mTOR/PI3K/Akt 경로의 억제에 의해 치료될 수 있거나 예방될 수 있는 질환의 발생의 위험을 가진 대상에서 질환 또는 질병의 방지 또는 예방을 제공할 수 있는 양을 의미한다. 일 실시양태에서 헤테로아릴 화합물의 효과량은, 예를 들어, 시험관 내 또는 생체 내에서 세포 내의 키나아제를 억제하는 양이다. 일 실시양태에서 키나아제는 mTOR, DNA-PK, PI3K 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 화합물의 효과량은, 처리하지 않은 세포의 키나아제 활성과 비교해서, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 99%만큼 세포 안의 키나아제를 억제한다. 헤테로아릴 화합물의 효과량은, 예를 들어, 약학 조성물에서, 목적 효과를 발휘하는 수준, 예를 들어, 경구 및 비경구 투여 모두를 위해 단위 복용량에서 환자의 체중 1kg 당 약 0.005 mg 내지 약 100 mg이다. 당해 분야에 분명히 공지된 것처럼, 본원에 기재된 헤테로아릴 화합물의 효과량은 치료되는 적응증에 따라 변할 수 있고, 헤테로아릴 화합물의 효과량은, 예를 들어 염증 질환을 앓고 있거나 앓을 위험에 있는 환자의 경우는 상이한 질환, 예컨대 암 또는 대사 질환을 앓고 있거나 앓을 위험이 있는 환자를 치료하기 위한 화합물의 효과량과는 상이하다.

[0051] 용어 "환자"는 제한하지 않지만, 동물, 예를 들어, 소, 원숭이, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이,



개, 마우스, 랫, 토끼 또는 기니아 피그와 같은 동물을 포함하고, 일 실시양태에서는 포유 동물을 포함하고, 다른 실시양태에서는 인간을 포함한다.

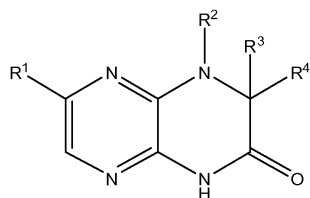
[0052] 용어 "암"은 조직 주변으로 침투하여 새로운 신체 부위에 전이될 수 있는 세포의 증식에 의해 특징지어지는 임의의 다양한 악성 신생물을 의미한다. 양성 및 악성 종양은 둘다 그들이 발견된 조직의 유형에 따라 분류된다. 예를 들어, 섬유종은 섬유의 연결 조직의 신생물이고, 흑색종은 색소(멜라닌) 세포의 비정상적인 성장이다. 상피 조직, 예를 들어, 피부, 기관지 또는 위장으로부터 유래하는 악성 종양은, 암종이라 명명한다. 유방, 전립선 및 결장에서 발견되는 것과 같은 상피 선 조직의 악성 종양은, 선암으로 알려져 있다. 연결 조직, 예를 들어, 근육, 연골, 림프 조직 및 뼈의 악성 성장은, 육종으로 명명한다. 림프종 및 백혈병은 백혈구 세포 중에서 발생하는 악성 종양이다. 전이 과정을 통해, 몸의 다른 지역으로의 종양 세포 이동이 초기 발병 부위로부터 떨어진 지역에 종양을 형성한다. 뼈 조직은 악성 종양의 전이의 가장 선호되는 부위 중 하나이고, 모든 암의 약 30%에서 발생한다. 악성 종양 중에서, 폐, 유방, 전립선 등의 암은 특히 뼈로 전이될 가능성이 있다고 알려졌다.

[0053] 신생물, 암, 종양 성장 또는 종양 세포 성장의 맥락에서, 억제제는 원발성 또는 2차 종양 등장의 지연, 원발성 또는 2차 종양의 더딘 발병, 원발성 또는 2차 종양 발생의 감소, 질병의 2차 효과의 지연 또는 감소된 중증도, 저지된 종양 성장 및 종양의 퇴행으로 가능된다. 극단적으로, 완전한 억제는, 본 발명 또는 화학적 예방으로 알려졌다. 이 맥락에서, 용어 "예방"은 신생물 형성의 임상적인 증거 모두를 예방하거나, 위험이 있는 개인에서의 신생물의 전임상적인 증거 단계의 시작을 예방하는 것을 포함한다. 또한, 악성 세포로의 형질전환을 예방하고 또는 전암 상태 세포가 악성 세포로 진행되는 것을 막거나 역전시키는 것이 상기 정의에 포함되는 것으로 의도된다. 이는 신생물 형성의 발생 위험에서 이들의 예방적 처치를 포함한다.

[0054] 헤테로아릴 화합물의 합성

[0055] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 호변 이성질체 및 입체 이성질체의 제조 방법에 관한 것이다:

[0056] 화학식 I



[0057]

[0058] 상기 식에서,

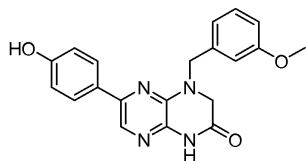
[0059]  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0060]  $R^2$ 는 H, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[0061]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하거나;

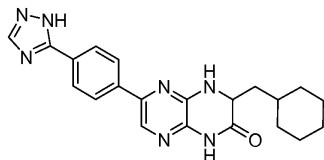
[0062]  $R^2$ , 및  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하고; 단

[0063] 화합물은 하기 화합물이 아니다;



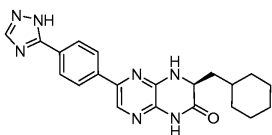
[0064]

[0065] 6-(4-하이드록시페닐)-4-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;



[0066]

[0067] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

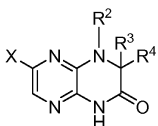


[0068]

[0069] (R)-6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-3-(사이클로헥실메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.

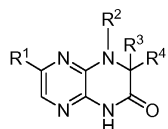
[0070] 본원은 하기 화학식 III의 화합물을, 하기 화학식 I의 화합물의 제조에 적합한 조건 하에, 팔라듐 촉매의 존재 하에, 용매 중에서 R<sup>1</sup>-Y와 접촉시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0071] [화학식 III]



[0072]

[0073] 화학식 I



[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같고;

[0077] X는 할로젠, B(OR<sup>+</sup>)<sub>2</sub> 또는 Sn(R<sup>++</sup>)<sub>3</sub>이고;

[0078] Y는 할로젠, 트라이플레이트, B(OR<sup>+</sup>)<sub>2</sub> 또는 Sn(R<sup>++</sup>)<sub>3</sub>이고;

[0079] (a) X가 할로젠(예를 들어, Br, Cl 또는 I)일 때, Y는 B(OR<sup>+</sup>)<sub>2</sub> 또는 Sn(R<sup>++</sup>)<sub>3</sub>이거나;

[0080] (b) Y가 할로젠(예를 들어, Br, Cl 또는 I) 또는 트라이플레이트일 때, X는 B(OR<sup>+</sup>)<sub>2</sub> 또는 Sn(R<sup>++</sup>)<sub>3</sub>이고;

[0081] 각각의 R<sup>+</sup>는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-3</sub> 알킬이거나, 각각의 R<sup>++</sup>는 붕소 원자, 및 이들

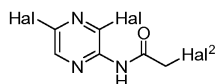
이 부착된 원자와 함께 사이클릭 보로네이트를 형성하고;

[0082]  $R^{++}$ 은  $C_{1-4}$  알킬이다.

[0083] 전형적으로 용매는, 물이 존재하거나 부재하는, 다이메틸포름아미드, 이소프로판올, 다이옥산, 톨루엔, 다이메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 이소프로필 아세테이트, 다이메틸 설펍사이드, 아세톤, 메탄올, 메틸 3차-부틸 에터 또는 이들의 조합이고, 팔라듐 촉매는 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)-페로센]팔라듐(II) 다이클로로-메탄), 팔라듐(dba)<sub>2</sub>/트라이-*o*-톨릴포스핀, 다이클로로[1,1'-비스(다이-3차-부틸포스피노)페로센]팔라듐, 다이클로로비스(p-다이메틸아미노페닐다이-3차-부틸포스핀)팔라듐(II), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 또는 팔라듐(II) 아세테이트/4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐이다. 일부 실시양태에서 X 또는 Y가 할로젠일 때, 할로젠은 Br이다. 일부 실시양태에서 X 또는 Y가  $B(OR^+)_2$ 일 때, 접촉은 나트륨 카보네이트, 트라이에틸 아민, 다이이소프로필에틸 아민, 피페리딘, 피리딘, 세슘 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 칼륨 포스페이트 또는 나트륨 하이드록사이드와 같은 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 그러한 실시양태에서,  $B(OR^+)_2$ 는  $B(OH)_2$  또는  $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$ 이다. 다른 실시양태에서, X 또는 Y가  $Sn(R^{++})_3$ 일 때, 접촉은 선택적으로 트라이에틸아민, 나트륨 카보네이트, 다이이소프로필에틸 아민, 피페리딘, 피리딘, 세슘 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 칼륨 포스페이트 또는 나트륨 하이드록사이드와 같은 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 그러한 실시양태에서,  $R^{++}$ 는 메틸 또는 n-부틸이다.

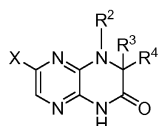
[0084] 또한 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물의 제조에 적합한 조건 하에, 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 아세토니트릴 또는 테트라하이드로푸란과 같은 용매 중에서  $R^2-NH_2$ 와 접촉시켜 화학식 III의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0085] [화학식 IV]



[0086]

[0087] 화학식 III



[0088]

[0089] 상기 식에서,

[0090]  $R^2$ 는 상기 정의된 바와 같고;

[0091]  $R^3$  및  $R^4$ 는 H이고;

[0092] X는 Br과 같은 할로젠이고;

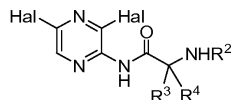
[0093] Hal은 Br과 같은 할로젠이고;

[0094]  $Hal^2$ 는 Br 또는 I이다.

[0095] 또한 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물의 제조에 적합한 조건 하에, 팔라듐(II) 아세테이트와 같은 팔라듐 촉매, 4,5-비스-(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐과 같은 리간드, 및 나트륨 바이카보네이트와 같은 염기의 존재 하에, 아세토니트릴과 같은 용매 중에서 환화시켜 화학식 III의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

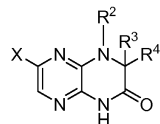


[0096] [화학식 V]



[0097]

[0098] 화학식 III



[0099]

[0100] 상기 식에서,

[0101] R²는 상기 정의된 바와 같고;

[0102] R³ 및 R⁴는 상기 정의된 바와 같고;

[0103] X는 Br과 같은 할로겐이고이고;

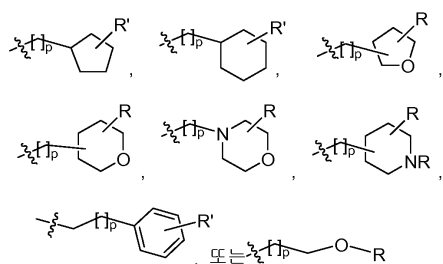
[0104] Hal은 Br과 같은 할로겐이다.

[0105] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 III, 화학식 IV 및 화학식 V의 화합물의 염(약학적으로 허용되는 염을 포함), 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0106] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, R¹은 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일 실시양태에서, R¹은 각각 선택적으로 치환된, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 1H-이미다졸[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸릴이다. 일부 실시양태에서, R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁-₈ 알킬(예를 들어, 메틸), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어, 치환되거나 치환되지 않은 트라이아졸릴 또는 피라졸릴), 할로젠(예를 들어, 불소), 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들어, 하이드록시프로필) 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁-₈ 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어, 치환되거나 치환되지 않은 트라이아졸릴), 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁-₄ 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 치환되거나 치환되지 않은 C₁-₈ 알킬 및 -NR₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 각각 선택적으로 치환된, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, 이때, 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C₁-₄ 알킬이다.



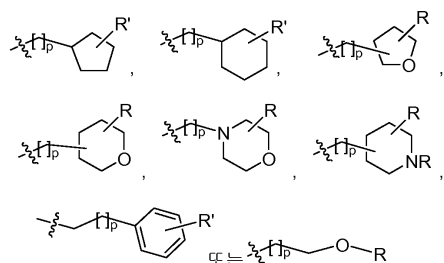
[0114] 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬,  $(C_{1-4}$  알킬)(OR),



[0115]

[0116] 이고, 이때 R은 각각의 경우에 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어, 메틸)이고;  $R'$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어, 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

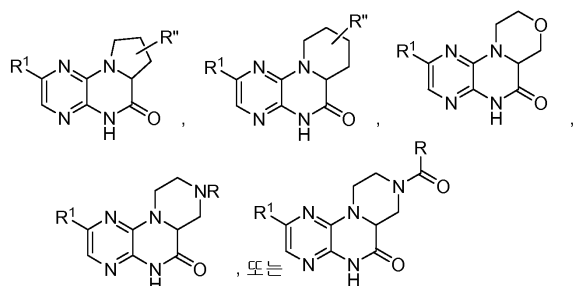
[0117] 일부 그러한 실시양태에서,  $R^2$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬,  $(C_{1-4}$  알킬)(OR),



[0118]

[0119] 이고, 이때 R은 각각의 경우에 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-2}$  알킬이고;  $R'$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-2}$  알킬이고; p는 0 또는 1이다.

[0120] 화학식 I의 화합물의 일부 다른 실시양태에서,  $R^2$ , 및  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은



[0121]

[0122] 이고, 이때 R은 각각의 경우에 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬이고;  $R''$ 는 H, OR, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬이고;  $R^1$ 은 상기 정의된 바와 같다.

[0123] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘다 H이다. 다른 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 H이고 다른 하나는 H가 아니다. 또 다른 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어, 메틸)이고 다른 하나는 H이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘다  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어, 메틸)이다.

[0124] 상기 기재된 일부 그러한 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어,  $R^1$ 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 1H-피롤로

[2,3-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜, 또는 피라졸틸이고, 각각 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 시아노, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 하이드록시알킬, 할로젠, 아미노카보닐, -OR 및 -NR<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다. 다른 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 또는 벤즈이미다졸틸이고, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 및 -NR<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 이때 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

- [0125] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 상기 기재된 R<sup>1</sup> 기 및 R<sup>2</sup> 기를 갖고 있다.
- [0126] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 10 μM 농도의 화합물이 mTOR, DNA-PK 또는 PI3K 또는 이들의 조합을, 50% 이상만큼 억제한다. 화학식 I의 화합물이 본 발명의 실시예에 기재된 것처럼 임의의 적합한 어세이 시스템에서 상기 키나아제의 억제제인 것으로 나타날 수 있다.
- [0127] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은
- [0128] 6-(1H-피롤로[2,3-b])피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0129] 6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0130] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0131] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0132] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0133] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0134] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0135] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0136] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0137] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0138] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0139] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0140] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0141] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0142] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0143] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0144] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0145] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0146] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0147] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0148] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0149] 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0150] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0151] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0152] 6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0153] 4-에틸-6-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0154] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0155] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0156] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0157] 4-(2-메톡시에틸)-6-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0158] 6-(3-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0159] 5-(8-(2-메톡시에틸)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;
- [0160] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조아미드;
- [0161] 3-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤조니트릴;
- [0162] 5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤린아미드;

- [0163] 6-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0164] 6-(1H-인다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0165] 4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0166] 4-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0167] 4-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0168] 4-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0169] 4-에틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0170] 6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0171] 6-(1H-인돌-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0172] 6-(1H-인돌-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0173] 4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0174] 4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0175] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0176] 6-(3-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0177] 3,3-다이메틸-6-(4-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0178] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0179] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0180] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0181] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0182] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0183] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0184] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0185] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0186] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0187] 6-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0188] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0189] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-1'H-스피로[사이클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0190] 4-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0191] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로펜탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0192] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로부탄-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0193] 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온;
- [0194] (R)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0195] (S)-6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0196] 6-(1H-인다졸-5-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0197] 4-(6-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0198] 4-(2-메톡시에틸)-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0199] 4-에틸-3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0200] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0201] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0202] (R)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0203] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0204] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0205] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-4-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드



로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

- [0206] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0207] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0208] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0209] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)-2-메틸피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0210] (S)-6-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0211] 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0212] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0213] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0214] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0215] 4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0216] 4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0217] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0218] 4-(2-메톡시에틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0219] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-3-피리딘)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0220] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0221] 5-(8-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-6-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-6-메틸피로피콜리노니트릴;
- [0222] 6-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0223] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시아세틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0224] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0225] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-(2-메톡시에틸)-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0226] 4-(사이클로펜틸메틸)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-



b]피라진-2(1H)-온;

- [0227] 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딘)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,5-b]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0228] 4-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0229] 4-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0230] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-3-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0231] 4-(사이클로펜틸메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0232] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-네오펜틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0233] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-이소부틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0234] 3-메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0235] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(피페리딘-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0236] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0237] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(3aS,2R)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리딘노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0238] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2R,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리딘노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0239] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aR)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리딘노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0240] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)(2S,3aS)-2-메톡시-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리딘노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0241] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0242] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0243] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로푸란-2-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0244] 6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0245] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-3-메틸-6,11,4a-트라이하이드로피페라지노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0246] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0247] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로피페리디노[1,2-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0248] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-

b]피라진-2(1H)-온;

- [0249] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0250] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0251] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-펜에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0252] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0253] 4-(사이클로헥실메틸)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0254] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0255] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0256] (R)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0257] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로푸란-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0258] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-페닐-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0259] (S)-6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0260] 9-[6-(1-하이드록시-이소프로필)-3-피리딜]-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0261] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0262] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0263] 6-(2-아미노-7-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0264] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0265] 9-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온;
- [0266] 6-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0267] 8-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸페닐)-5,10,3a-트라이하이드로피라지노[2,3-b]피롤리디노[1,2-e]피라진-4-온;
- [0268] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0269] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0270] 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라

지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0271] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0272] 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0273] 6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

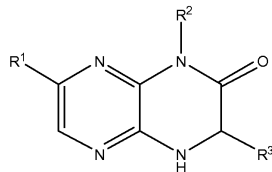
[0274] 6-(4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;

[0275] 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 또는

[0276] 6-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이다.

[0277] 추가로 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 호변 이성질체 및 입체 이성질체의 제조 방법에 관한 것이다:

[0278] 화학식 II



[0279]

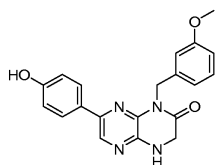
[0280] 상기 식에서,

[0281] R<sup>1</sup>은 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬이고;

[0282] R<sup>2</sup>는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[0283] R<sup>3</sup>은 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬이고; 단

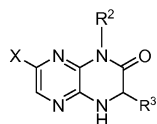
[0284] 상기 화학식 II의 화합물은 하기 도식된 7-(4-하이드록시페닐)-1-(3-메톡시벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온이 아니다:



[0285]

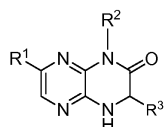
[0286] 또한 본원은 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 II의 화합물의 제조에 적합한 조건 하에, 팔라듐 촉매의 존재 하에, 용매 중에서 R<sup>1</sup>-Y와 접촉시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0287] [화학식 VI]



[0288]

[0289] 화학식 II



[0290]

[0291] 상기 식에서,

[0292]  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 상기 정의된 바와 같고;

[0293] (a) X가 할로젠(예를 들어, Br, Cl 또는 I)일 때, Y는  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이거나;

[0294] (b) Y가 할로젠(예를 들어, Br, Cl 또는 I)일 때, X는  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이고;

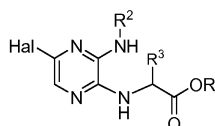
[0295] 각각의  $R^+$ 는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-3}$  알킬이거나, 각각의  $R^+$ 는 붕소 원자 및 이들이 부착된 원자와 함께 사이클릭 보로네이트를 형성하고;

[0296] 각각의  $R^{++}$ 는  $C_{1-3}$  알킬이다.

[0297] 전형적으로 용매는, 물이 존재하거나 부재하는, 다이메틸포름아미드, 이소프로판올, 다이옥산, 톨루엔, 다이메틸아세트아미드, 테트라하이드로퓨란, 아세트니트릴, 이소프로필 아세테이트, 다이메틸 설펍사이드, 아세톤, 메탄올, 메틸 3차-부틸 에터 또는 이들의 조합이고, 팔라듐 촉매는 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로-메탄), 팔라듐(dba)<sub>2</sub>/트라이-*o*-톨릴포스핀, 다이클로로[1,1'-비스(다이-3차-부틸포스피노)페로센]팔라듐, 다이클로로비스(p-다이메틸아미노 페닐다이-3차-부틸포스핀)팔라듐(II), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 다이클로로(2-다이페닐포스피노 에틸 트라이메틸-암모늄)팔라듐, 또는 팔라듐(II) 아세테이트/4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐이다. 일부 실시양태에서 X 또는 Y가 할로젠일 때, 할로젠은 Br이다. 일부 실시양태에서 X 또는 Y가  $B(OR^+)_2$ 일 때, 접촉은 나트륨 카보네이트, 트라이에틸 아민, 다이이소프로필에틸아민, 피페리딘, 피리딘, 세슘 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 칼륨 포스페이트 또는 나트륨 하이드록사이드와 같은 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 그러한 실시양태에서,  $B(OR^+)_2$ 는  $B(OH)_2$  또는  $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$ 이다. 다른 실시양태에서, X 또는 Y가  $Sn(R^{++})_3$ 일 때, 접촉은 트라이에틸아민, 나트륨 카보네이트, 다이이소프로필에틸 아민, 피페리딘, 피리딘, 세슘 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 칼륨 포스페이트 또는 나트륨 하이드록사이드와 같은 염기의 존재 하에 수행된다. 일부 그러한 실시양태에서,  $R^{++}$ 는 메틸 또는 n-부틸이다.

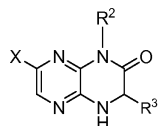
[0298] 또한 본원은, 하기 화학식 VII의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물의 제조에 적합한 조건 하에, 칼륨 부톡사이드와 같은 염기, 또는 아세트산, TFA, HCl 또는 인산과 같은 산의 존재 하에 환화시켜 화학식 VI의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화학식 VI의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0299] [화학식 VII]



[0300]

[0301] 화학식 VI



[0302]

[0303] 상기 식에서,

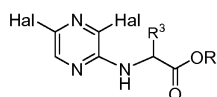
[0304]  $R^2$  및  $R^3$ 은 상기 정의된 바와 같고;

[0305] Hal은 Br과 같은 할로젠이고;

[0306] R은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬, 또는 예를 들어, 나트륨 염과 같은 카복실레이트의 알칼리 금속 염이다. 전형적으로, 환화는 예를 들어, 메탄올 또는 물과 같은 용매에서 수행된다.

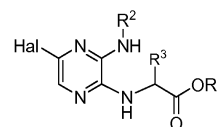
[0307] 또한 본원은 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물의 제조에 적합한 조건 하에, 트라이에틸아민 또는 다이이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 선택적으로, 다이메틸설폭사이드 또는 N-메틸피롤리딘과 같은 용매 중에서  $R^2-NH_2$ 와 접촉시켜 화학식 VII의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 화학식 VII의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0308] [화학식 VIII]



[0309]

[0310] 화학식 VII



[0311]

[0312] 상기 식에서,

[0313]  $R^2$  및  $R^3$ 은 상기 정의된 바와 같고;

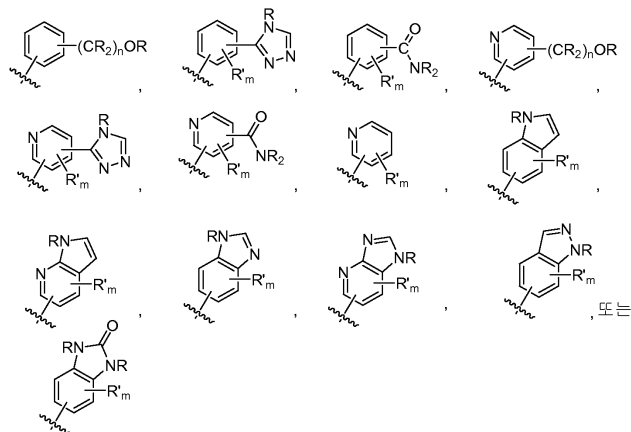
[0314] Hal은 Br과 같은 할로젠이다.

[0315] 특정 실시양태에서, 화학식 VI, 화학식 VII 및 화학식 VIII의 화합물의 염(약학적으로 허용되는 염을 포함), 용매화물 및 수화물이 본원에 제공된다.

[0316] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어,  $R^1$ 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜 또는 피라졸이고, 각각은 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬(예를 들어, 메틸), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어, 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴 또는 피라졸릴), 아미노카보닐, 할로젠(예를 들어, 불소), 시아노, 하이드록시알킬 또는 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬(예를 들어, 메틸), 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴(예를 들어, 치환되거나 치환되지 않은 트리아졸릴), 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬(예를 들어, 하이드록시프로필), -OR 및 -NR<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되

지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬 및 -NR<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 또는 벤즈이미다졸릴이고, 이때 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이다.

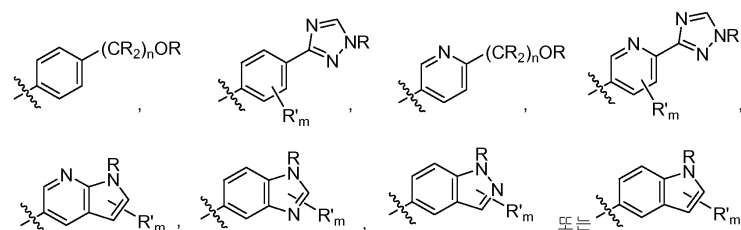
[0317] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은



[0318]

[0319] 이고, 이때 R은 각각의 경우에 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬(예를 들어, 메틸)이고; R'는 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬(예를 들어, 메틸), 할로젠(예를 들어, 플루오로), 시아노, -OR 또는 -NR<sub>2</sub>이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다. 임의의 치환기 R'가 융합된 고리 시스템의 임의의 고리의 임의의 적합한 원자에 부착될 수 있는 것은 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0320] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은

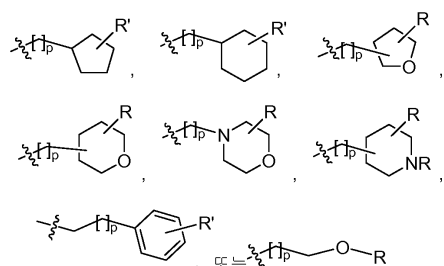


[0321]

[0322] 이고, 이때 R은 각각의 경우에 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; R'는 각각의 경우에 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬, 할로젠, 시아노, -OR 또는 -NR<sub>2</sub>이고; m은 0 내지 3이고; n은 0 내지 3이다.

[0323] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬-헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬-아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-4</sub> 알킬-사이클로알킬이다. 예를 들어, R<sup>2</sup>는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2차-부틸, 이소부틸, 3차-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-페닐, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-사이클로프로필, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-사이클로부틸, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-사이클로펜틸, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-사이클로헥실, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-피롤리딘, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-피페리딘, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-피페라지닐, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-모폴리닐, (C<sub>1-4</sub> 알킬)-테트라하이드로푸라닐 또는 (C<sub>1-4</sub> 알킬)-테트라하이드로피라닐이고, 각각 선택적으로 치환된다.

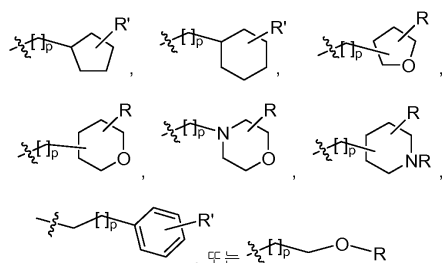
[0324] 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬,  $(C_{1-4}$  알킬)(OR),



[0325]

[0326] 이고, 이때 R은 각각의 경우에 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어, 메틸)이고;  $R'$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬(예를 들어, 메틸)이고; p는 0 내지 3이다.

[0327] 화학식 II의 화합물의 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 H,  $C_{1-4}$  알킬,  $(C_{1-4}$  알킬)(OR),



[0328]

[0329] 이고, 이때 R은 각각의 경우에 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-2}$  알킬이고;  $R'$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, -OR, 시아노, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-2}$  알킬이고; p는 0 또는 1이다.

[0330] 화학식 II의 화합물의 다른 실시양태에서,  $R^3$ 는 H이다.

[0331] 본원에 기재된 일부 그러한 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 예를 들어,  $R^1$ 은 페닐, 피리딜, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 1H-피롤로[2,3-b]피리딜, 인다졸릴, 인돌릴, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘, 피리딜, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딜, 또는 피라졸릴이고, 각각 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 아미노카보닐, 할로젠, 시아노, 하이드록시알킬 및 하이드록시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 할로젠, 아미노카보닐, 시아노, 하이드록시알킬, -OR 및 -NR<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 피리딜이고, 이때 각각의 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬이다. 또 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬 및 -NR<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 1H-피롤로[2,3-b]피리딜 또는 벤즈이미다졸릴이고, 이때 R은 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-4}$  알킬이다.

[0332] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 상기 기재된  $R^1$  기 및 상기 기재된  $R^2$  기를 갖는다.

[0333] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, 10  $\mu$ M 농도의 화합물이 mTOR, DNA-PK, PI3K, 또는 이들의 조합을 약 50% 이상만큼 억제한다. 화학식 II의 화합물이 본원의 실시예에 기재된 것처럼 임의의 적합한 어세이 시스템에서 상기 키나아제의 억제제인 것으로 나타날 수 있다.



- [0334] 화학식 II의 화합물의 일부 실시양태에서, 화합물은
- [0335] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0336] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0337] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0338] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0339] 1-에틸-7-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0340] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0341] 7-(1H-벤조[d]이미다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0342] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0343] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0344] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0345] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0346] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(시스-4-하이드로사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0347] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0348] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0349] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0350] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((시스-4-하이드로사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0351] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0352] 7-(1H-인돌-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0353] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-((트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0354] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-하이드록시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0355] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;



- [0356] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0357] 7-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0358] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0359] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0360] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0361] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0362] 1-에틸-7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0363] 7-(2-하이드록시피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0364] 1-이소프로필-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0365] 5-(8-이소프로필-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0366] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0367] 7-(2-아미노피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0368] 7-(2-아미노피리딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0369] 7-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0370] 7-(6-하이드록시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0371] 7-(4-(1H-피라졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0372] 7-(피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0373] 7-(1H-인다졸-4-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0374] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0375] 7-(피리미딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0376] 7-(6-메톡시피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0377] 1-(2-메톡시에틸)-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0378] 1-에틸-7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0379] 1-에틸-7-(1H-인다졸-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0380] 7-(피리미딘-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-

온;

- [0381] 7-(6-아미노피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0382] 1-메틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0383] 2-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-(8-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피리딘 1-옥사이드;
- [0384] 4-메틸-5-(7-옥소-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)피콜린아미드;
- [0385] 5-(8-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0386] 7-(1H-피라졸-4-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0387] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0388] 3-((7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0389] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0390] 3-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0391] 5-(8-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피콜린아미드;
- [0392] 3-((7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-2-옥소-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-1(2H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0393] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0394] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0395] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0396] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0397] 7-(1H-인다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0398] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0399] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0400] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0401] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-

2(1H)-온;

- [0402] 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0403] 7-(1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0404] 1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0405] 1-(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0406] 1-(시스-4-하이드록시사이클로헥실)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0407] 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)벤즈아미드;
- [0408] 7-(1H-인다졸-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0409] 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0410] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0411] 1-((1S,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0412] 1-((1R,3R)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0413] 1-((1R,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0414] 1-((1S,3S)-3-메톡시사이클로펜틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0415] 7-(1H-인돌-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0416] 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0417] 7-(1H-인돌-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0418] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0419] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0420] 1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0421] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((시스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0422] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진

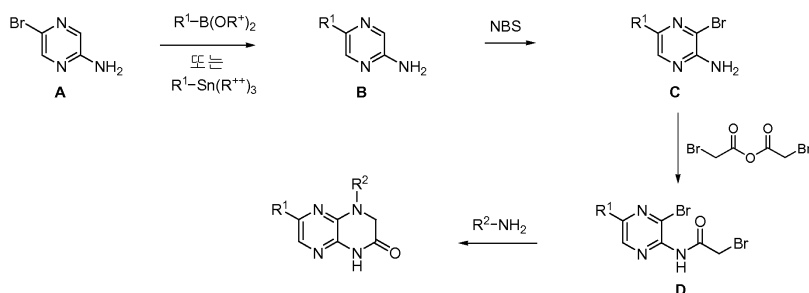
-2(1H)-온;

- [0423] 7-(7-메틸-2-옥소-2,3-다이하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0424] 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0425] 1-(2-메톡시에틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0426] 1-벤질-7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0427] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0428] 7-(3-플루오로-4-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0429] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트라이졸-3-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0430] 1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0431] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0432] 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0433] 7-(3-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트라이졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0434] 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0435] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0436] 1-(사이클로헥틸메틸)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0437] 7-(4-(2-하이드로프로판-2-일)페닐)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0438] (S)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0439] (R)-7-(6-(1-하이드록시에틸)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0440] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0441] 7-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0442] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(4-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0443] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-(트라이플루오로메틸)벤질)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0444] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(3-메톡시프로필)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-

2(1H)-온;

- [0445] 7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트라이졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0446] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0447] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0448] 7-(4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0449] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0450] 7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이졸-3-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0451] (R)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0452] (S)-7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3-메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0453] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-3,3-다이메틸-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0454] 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0455] 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0456] 7-(2-메틸-4-(1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0457] 7-(4-(1H-1,2,4-트라이아졸-5-일)페닐)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온;
- [0458] 1-(1-하이드록시프로판-2-일)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온; 또는
- [0459] 1-(2-하이드록시에틸)-7-(2-메틸-6-(1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.
- [0460] 헤테로아릴 화합물의 제조 방법
- [0461] 헤테로아릴 화합물을 하기의 반응식 1 내지 9뿐만 아니라 실시예에 서술된 바와 같이 제조하였다. 당업자가 목적 생성물에 도달하기 위해 예시적 반응식 및 실시예에 제시된 과정을 변형할 수 있음을 주목해야만 한다.

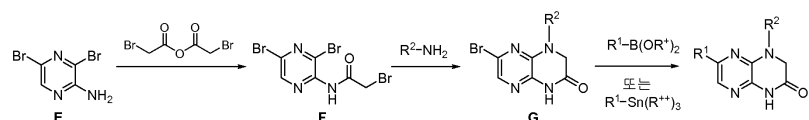
[0462] [반응식 1]



[0463]

[0464] 화학식 I의 화합물의 합성이 반응식 1에서 보여진다. 5-브로모피라진-2-아민 **A**로부터 출발하여,  $R^1$  기를 적절한 보론산 및 보레이트 에스터( $R^+$ 는 H이거나, 붕소 원자, 및 이들이 부착된 원자와 함께 사이클릭 보로네이트를 형성함), 팔라듐 촉매(예를 들어, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄), 용매(예를 들어, 다이메틸포름아미드) 및 염기(예를 들어, 나트륨 카보네이트)를 사용하는 스즈키(Suzuki) 커플링을 통해서 도입할 수 있거나, 다르게는 적절한 스타난( $R^{++}$ 는  $C_{1-4}$  알킬임), 팔라듐 촉매(예를 들어, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 또는 팔라듐( $dba$ )<sub>2</sub>/트라이-*o*-톨릴포스핀) 및 용매(예를 들어, 트라이에틸아민과 같은 염기를 첨가하거나 첨가하지 않은 다이메틸포름아미드)를 사용하는 스틸(Stille) 커플링 방법을 통하여 도입할 수 있다. 스즈키 및 스틸 반응을 위한 전형적인 반응 조건 및 시약은 본원에서 발견할 수 있다(또한 문헌[Rossi, *et al.*, *Synthesis* 15:2419-2440 (2004)], 문헌[Buchwald *et al.*, *Accounts of Chemical Research*, 41: 1461-1473 (2008)], 문헌[Fu, *Accounts of Chemical Research*, 41: 1555-1564 (2008)] 및 문헌[Echavarren *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43: 4704-4734 (2004)] 및 이들의 참고 문헌 참고). 생성된  $R^1$  아미노 피라진 **B**를 NBS 또는 다른 표준 브롬화 조건을 사용하여 브롬화시켜 브롬화된 중간체 **C**를 수득하고, 이어서 2-브로모아세트산 무수물과 반응시켜 아실화된 중간체 **D**를 수득하였다.  $R^2$  치환기를 아민 첨가 및 이어지는 폐환을 통해 **D**에 도입하였고, 이어서 아민 염기(예를 들어, 트라이에틸 아민)의 존재 하에, 적절한 용매(예를 들어, 아세트ونی트릴) 중에서 가열하여 목적 생성물을 수득하였다.

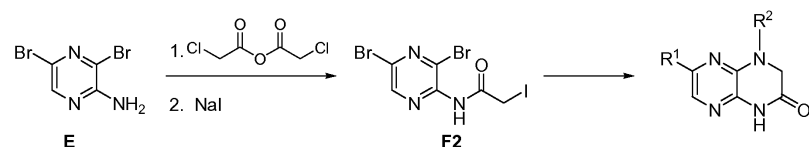
[0465] [반응식 2]



[0466]

[0467] 다르게는 반응식 2에서 보여지는 것처럼, 3,5-다이브로모피라진-2-아민 **E**를 2-브로모아세트산 무수물로 처리하여 중간체 **F**를 수득하였다. 상기 기재된 바와 같이,  $R^2$  치환기를 아민 첨가 및 이어지는 폐환을 통해 **F**에 도입하여 중간체 **G**를 수득하였다. 이어서  $R^1$  기를 상기 기재된 방법, 즉 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 적절한 붕산 또는 보레이트 에스터를 이용하는 스즈키 커플링을 통한 반응, 또는 다르게는, 상기 기재된 바와 같이 팔라듐 촉매의 존재 하에 적절한 스타난을 사용하는 스틸 커플링 방법을 통하여 도입하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0468] [반응식 3]

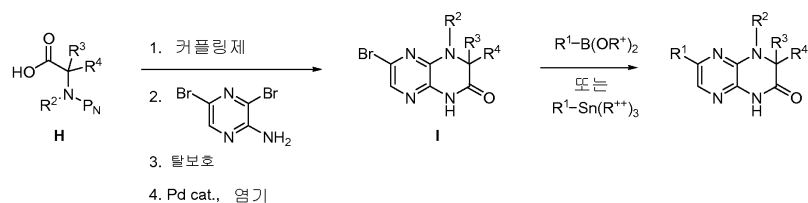


[0469]

[0470] 다른 접근법으로(반응식 3), 3,5-다이브로모피라진-2-아민 **E**를 2-클로로아세트산 무수물 및 이어서 나트륨 요오다이드로 처리하여 요오도 중간체 **F2**를 수득하였다. 중간체 **F2**를 **F**에 대하여 반응식 2에 약술된 과정에 따라

목적 생성물로 전환하였다.

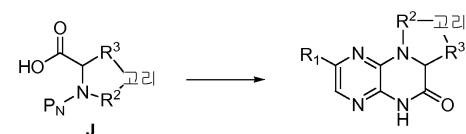
[0471] [반응식 4]



[0472]

[0473] 카보닐에 알파 치환된 유사체를 수득하기 위해(반응식 4), 적절하게 치환된 아미노-보호된 아미노산 **H**( $P_N$ 은 Boc와 같은 아미노 보호 기임)를 예를 들어, 1,1'-카보닐다이이미다졸과 같은 커플링제의 존재 하에, 3,5-다이브로모피라진-2-아민과 반응하였다. 탈보호 조건(예를 들어,  $P_N$ 이 Boc일 때, 탈보호는 TFA 또는 HCl로 처리함으로써 달성됨), 및 이어지는 팔라듐 촉매화된 폐환(예를 들어, 나트륨 바이카보네이트, 팔라듐(II) 아세테이트 및 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐을 이용함)을 통해 중간체 **I**를 수득하였다. 이전과 같이,  $R^1$  기를 적절한 보론산 또는 보레이트 에스터, 팔라듐 촉매, 용매 및 염기를 사용하는 스즈키 커플링, 또는 다르게는 적절한 스타난, 팔라듐 촉매 및 용매를 사용하는 스틸 커플링 방법(상기 기재됨)을 통해 도입하여 목적 생성물을 수득하였다. 이 방법을 또한 사용하여  $R^2$ 가 수소인 유사체를 수득하였다. 추가적으로, 적절한 출발 아미노산의 사용을 통해 이 경로를 사용하여  $R^3$  및  $R^4$ 가 이들이 부착된 원자와 함께 스피로-사이클릭 고리를 형성하는 화합물을 수득하였다.

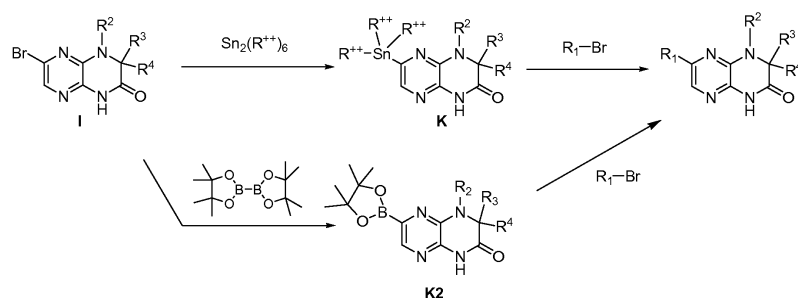
[0474] [반응식 5]



[0475]

[0476]  $R^2$  및  $R^3$ 이 이들이 부착된 원자와 함께 고리를 형성하는 유사체(반응식 5 참고)는 적합한 사이클릭 아미노산 **J**를 갖고 시작하는, 반응식 4에 보여진 화학 반응과 유사하게 수득될 수 있다.

[0477] [반응식 6]



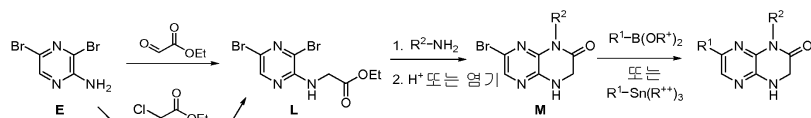
[0478]

[0479] 목적 생성물을 수득하기 위해, 커플링 파트너의 반응성을 뒤바꿀 수 있다. 예를 들어, 반응식 6에 보여진 것처럼, 중간체 **I**를 예를 들어, 팔라듐 촉매(예를 들어, 테트라키스(트라이페닐포스핀)-팔라듐)의 존재 하에, 헥사메틸다이틴( $R^{++}$ 는 메틸임)과의 반응을 통해 상응하는 스타난 **K**로 전환할 수 있고,  $R^1$  기를 적합한 이탈기, 예를 들어, 할로젠(예컨대 브로마이드) 또는 트라이플레이트 및 용매를 사용하는 상기 기재된 바와 같은 스틸 커플링 방법을 통해 도입하여 목적 생성물을 수득할 수 있다. 다르게는, 중간체 **I**를 팔라듐 촉매(예를 들어, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄) 및 염기(예를 들어, 칼륨 아세테이트)의 존재 하에, 다이옥산과 같은 용매 중에서 4,4,4',4'',5,5,5',5''-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시킴으로써 상응하는 보로네이트 에스터 **K2**로 전환시킬 수 있다.  $R^1$  기를 적절한 이탈기, 예를 들어, 할로젠(예를 들어, 브로마이드) 또는 트라이플레이트, 팔라듐 촉매 및 염을 사용하는 상기 기재된 방법과 같은 스즈키 커플



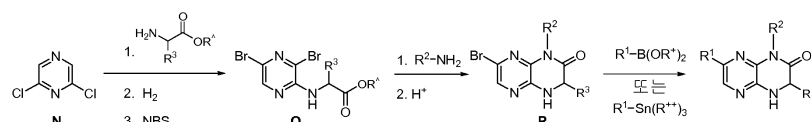
링 방법을 이용하여 도입하여 목적 생성물을 수득할 수 있다.

[반응식 7]



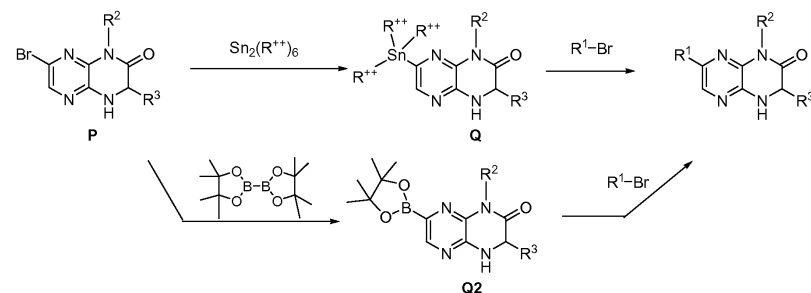
화학식 II의 화합물을 반응식 7에 보여진 바와 같이 수득할 수 있다. 에틸 2-옥소아세테이트(예를 들어, 환원제로서 나트륨 보로하이드리드의 존재 하임)를 사용하는 3,5-다이브로모피라진-2-아민 **E**의 환원적 아민화로 중간체 **L**을 수득하였다. 다르게는, 3,5-다이브로모피라진-2-아민 **E**를 염기성 조건(예를 들어,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 을 이용함) 하에 에틸 2-클로로아세테이트와 반응시킴으로써 중간체 **L**로 전환시킬 수 있다.  $\text{R}^2$  치환기를 다이이소프로필에틸아민과 같은 아민 염기의 존재 하에, 아민을 **L**에 첨가하고, 적합한 용매(예를 들어, DMSO)에서 가열하고, 이어서 산 촉매화 폐환시켜(예를 들어, 아세트산을 이용함) 중간체 **M**을 수득하였다. 아민 첨가 생성물 **L**의 폐환을 또한 적절한 용매 중에서 칼륨 3차-부톡사이드에 의한 처리와 같은, 염기성 촉매화된 조건 하에 진행할 수 있다. 다르게는, 에틸 에스터 잔기를 물 중에서  $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 와 반응시키기 전에 가수 분해(예를 들어, 염기의 처리에 의한)시킬 수 있고, 이어서 산 촉매화하여 폐환시킬 수 있다. 앞서와 같이,  $\text{R}^1$  기를 적절한 보론산 또는 보레이트 에스터, 팔라듐 촉매, 용매 및 염기를 사용하는 스즈키 커플링, 또는 다르게는 적합한 스타난, 팔라듐 촉매 및 용매를 사용하는 스틸 커플링 방법(상기한 바와 같음)을 통해 도입하여 목적 생성물을 수득하였다.

[반응식 8]



다른 접근법(반응식 8)은 적합한 아미노 에스터( $\text{R}^3$ 는  $\text{C}_{1-3}$  알킬임)와의 2,6-다이클로로피라진 **N**의 반응으로 시작하고, 이어서 수소, 및 팔라듐 하이드록사이드와 같은 팔라듐 촉매, 칼륨 카보네이트와 같은 염기, 에탄올과 같은 용매 중에서 환원적 탈할로젠화를 수행하고, 이어서 NBS와 같은 브롬화제와의 반응에 의한 브롬화를 수행하여 중간체 **O**를 수득하였다. 앞서와 같이,  $\text{R}^2$  치환기를 **O**로의 아민 첨가 및 이어지는 산 촉매화된 폐환에 의해 도입하여 중간체 **P**를 수득하였다.  $\text{R}^1$  기를 적절한 붕산 또는 보레이트 에스터, 팔라듐 촉매, 용매 및 염기를 이용하는 스즈키 커플링, 또는 다르게는 적절한 스타난, 팔라듐 촉매 및 용매를 이용하는 스틸 커플링 방법을 통해 도입하여 목적 생성물(상기 기재됨)을 수득하였다. 이 경로는 또한 카보닐 기에 알파 치환된  $\text{R}^3$ 을 갖는 유사체의 합성을 가능하게 하였다.

[반응식 9]



앞서와 같이, 목적 생성물을 수득하기 위해, 커플링 파트너의 반응성을 뒤바꿀 수 있다(반응식 9). 예를 들어, 중간체 **P**를 상응하는 스타난 **Q**로 전환시킬 수 있고,  $\text{R}^1$  기를 적절한 이탈기, 예를 들어, 할로젠(예를 들어, 브로마이드) 또는 트라이플레이트, 팔라듐 촉매 및 용매를 사용하는 상기 기재된 바와 같은 스틸 커플링 방법을 통해 도입하여 목적 생성물을 수득할 수 있다. 다르게는, 중간체 **P**를 상응하는 보로네이트 에스터 **Q2**로 전환시



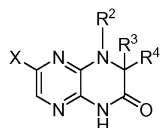
킬 수 있고,  $R^1$  기를 적합한 이탈기, 예를 들어, 할로젠(예를 들어, 브로마이드) 또는 트라이플레이트, 팔라듐 촉매 및 용매를 사용하는 상기 기재된 바와 같은 스즈키 커플링 방법을 통해 도입하여 목적 생성물을 수득할 수 있다.

[0489] 헤테로아릴 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 통상적이고 종래 알려진 기술에 의해 형성될 수 있고, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 적합한 산과 헤테로아릴 화합물을 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 그러한 염은 전형적으로 고수율로 보통의 온도에서 형성되었고, 합성의 최종 단계에서 적합한 산성 세척으로부터 화합물을 단지 단리함으로써 종종 만들어졌다. 염-형성 산은 적절한 유기 용매 또는 수성 유기 용매, 예를 들어 알칸올, 케톤 또는 에스테르에서 용해될 수 있다. 다른 한편으로는, 헤테로아릴 화합물이 유리 염기 형태로 목적된 경우, 종래 기술에 따라, 염기성 최종 세척 단계로부터 단리될 수 있다. 예를 들어, 하이드로클로라이드 염을 제조하는 전형적인 기술은 적합한 용매에 유리 염기를 용해하였고, 수소 클로라이드 기체를 분자체를 통해 발포시키기 전에, 용액을 분자체 상에서 완전히 건조하였다.

[0490] 본원에 제공된 제조 방법에 유용한 화학적 중간체는 다음을 포함한다:

[0491] (i) 하기 화학식 III의 화합물, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

[0492] 화학식 III



[0493]

[0494] [상기 식에서,

[0495] X는 할로젠,  $B(OR^+)_2$  또는  $Sn(R^{++})_3$ 이고;

[0496] 각각의  $R^+$ 는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-3}$  알킬이거나, 각각의  $R^+$ 는 붕소 원자, 및 이들이 부착된 원자와 함께 사이클릭 보로네이트를 형성하고;

[0497] 각각의  $R^{++}$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬이고;

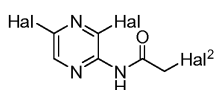
[0498]  $R^2$ 는 H, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[0499]  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-8}$  알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이거나,  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하거나;

[0500]  $R^2$ , 및  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성한다];

[0501] (ii) 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

[0502] 화학식 IV



[0503]

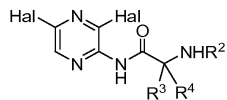
[0504] [상기 식에서,

[0505] 각각의 Hal은 독립적으로 할로겐이고;

[0506] Hal<sup>2</sup>는 Br 또는 I이다];

[0507] (iii) 하기 화학식 V의 화합물, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

[0508] 화학식 V



[0509]

[0510] [상기 식에서,

[0511] R<sup>2</sup>는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

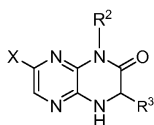
[0512] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하거나;

[0513] R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0514] 각각의 Hal은 독립적으로 할로겐이다];

[0515] (iv) 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

[0516] 화학식 VI



[0517]

[0518] [상기 식에서,

[0519] X는 할로젠, B(OR<sup>+</sup>)<sub>2</sub> 또는 Sn(R<sup>++</sup>)<sub>3</sub>이고;

[0520] 각각의 R<sup>+</sup>는 독립적으로 수소, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-3</sub> 알킬이거나, 각각의 R<sup>+</sup>는 붕소 원자, 및 이들이 부착된 원자와 함께 사이클릭 보로네이트를 형성하고;

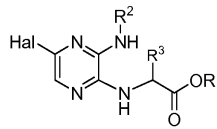
[0521] 각각의 R<sup>++</sup>는 독립적으로 C<sub>1-3</sub> 알킬이고;

[0522] R<sup>2</sup>는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[0523] R<sup>3</sup>은 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬이다];

[0524] (v) 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

[0525] 화학식 VII



[0526]

[0527] [상기 식에서,

[0528] Hal은 할로젠이고;

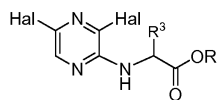
[0529] R은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 카복실레이트의 알칼리 금속 염이고;

[0530] R<sup>2</sup>는 H, 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아르알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬알킬이고;

[0531] R<sup>3</sup>은 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬이다];

[0532] (vi) 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 이의 염, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

[0533] 화학식 VIII



[0534]

[0535] [상기 식에서,

[0536] 각각의 Hal은 독립적으로 할로젠이고;

[0537] R은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬, 또는 카복실레이트의 알칼리 금속 염이고;

[0538] R<sup>3</sup>은 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 C<sub>1-8</sub> 알킬이다].

[0539] 사용 방법

[0540] 본원에 기재된 헤테로아릴 화합물은 동물 또는 인간에서 질병 치료 또는 예방하기 위한 약제로서의 유용성을 갖고 있다. 추가로, 본원에 기재된 헤테로아릴 화합물은 암, 염증 질환, 면역 질환, 신경퇴행성 질환, 당뇨병, 비만, 신경 질환, 노화수반병 및 심혈관계 질환과 관련된 키나아제를 포함하는 키나아제(예컨대, 단백질 키나아제)에 대해 활성이 있다. 이론에 의해 제한되지 않고, 헤테로아릴 화합물이 이러한 질병 및 질환의 병인학과 관련되는 키나아제를 조절(예컨대, 억제)하는 그들의 능력 때문에 질병 및 질환의 치료 및 예방에 효과적이라고 생각된다. 따라서, 하기 기재된 이러한 질병의 치료 또는 예방을 포함하는, 헤테로아릴 화합물의 많은 용도가 본원에 제공된다. 본원에 제공된 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 하나 이상의 헤테로아릴 화합물의 효과량을 투여함을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 바와 같은 제 2 활성제의 투여를 추가로 포함한다.

[0541] 헤테로아릴 화합물이 치료 또는 예방에 유용한 대표적인 면역 질환은, 이에 국한되지는 않지만, 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염, 다발성 경화증, 낭창, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론(Crohn)병, 중증 근무력증, 그레이브스(Graves)병, 뇌척수염, 제 2형 당뇨병, 피부근염 및 이식 거부 반응(예를 들어, 심장, 폐, 결합된 심장-폐, 간, 신장, 췌장, 피부 또는 각각 이식의 수용기의 치료; 또는, 예컨대 골수이식에 따른 이식편대숙주병)을 포함한다.

[0542] 헤테로아릴 화합물이 치료 또는 예방에 유용한 대표적인 염증 질환은, 이에 국한되지는 않지만, 건선, 천식 및 알레르기성 비염, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 낭포성 섬유증, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 크론병, 점액성 대장염, 궤양성 대장염 및 비만을 포함한다.

[0543] 헤테로아릴 화합물이 치료 및 예방에 유용한 대표적인 심장혈관계 질환은, 이에 국한되지는 않지만, 울프-파킨

스-화이트 증후군, 뇌졸중, 심근 경색, 또는 심장, 폐, 창자, 신장, 간, 췌장, 비장 또는 뇌의 허혈성 손상을 포함한다.

[0544] 헤테로아릴 화합물이 치료 및 예방에 유용한 대표적인 신경퇴행성 질환은, 이에 국한되지는 않지만, 헌팅턴 무도병, 알츠하이머병, 파킨슨병, 타우 돌연변이에 의해 야기된 치매, 척수소뇌실조증 타입 3, SOD1 돌연변이에 의해 야기된 운동 뉴런증, 뉴런 세로이드 리포푸시노즈/바튼(Batten) 질환(소아의 신경퇴행성 배급) 및 HIV-연관된 뇌염을 포함한다.

[0545] 헤테로아릴 화합물이 치료 및 예방에 유용한 대표적인 노화수반병은, 이에 국한되지는 않지만, 암, 비만, 제 2형 당뇨병, 자가 면역 질환, 심장혈관계 질환 및 뉴런의 퇴행을 포함한다.

[0546] 또 다른 실시양태에서, 섬유증의 질환 및 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 경피증, 특발성 폐섬유증, 신장 섬유증, 낭포성 섬유증, 골수 섬유증, 간 섬유증, 지방 섬유증 및 지방 간염의 치료 및 예방 방법이 본원에 제공된다.

[0547] 헤테로아릴 화합물이 치료 또는 예방에 유용한 대표적인 암은, 이에 국한되지는 않지만, 머리, 목, 눈, 입, 인후, 식도, 기관지, 후두, 인두, 흉부, 뼈, 폐, 결장, 직장, 위장, 전립선, 방광, 자궁, 자궁 경관, 유방, 난소, 고환 또는 다른 생식기관, 피부, 갑상선, 혈액, 림프절, 신장, 간, 췌장 및 뇌 또는 중추 신경계의 암을 포함한다. 헤테로아릴 화합물은 또한 고형 종양 및 혈액계 종양의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0548] 본원에 제공된 방법의 범주 안에서 바람직한 암은 mTOR, PI3K 또는 Akt 키나아제를 포함하는 경로 및 이들의 돌연변이 또는 이성질형과 연관된 것을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 범주 안의 다른 암은 하기의 키나아제의 경로와 연관된 것을 포함한다: 예를 들어 PI3K $\alpha$ , PI3K $\beta$ , PI3K $\delta$ , KDR, GSK3 $\alpha$ , GSK3 $\beta$ , ATM, ATX, ATR, cFMS, 및/또는 DNA-PK 키나아제 및 이들의 돌연변이 또는 이성질형을 포함한다. 일부 실시양태에서, mTOR/PI3K/Akt 경로와 연관된 암은 고형 종양 및 혈액계 종양, 예를 들어, 다발성 골수종, 외투세포 림프종, 미만성 큰 B-세포 림프종, 급성 골수 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프성 백혈병; 유방암, 폐암, 자궁내막암, 난소암, 위암, 자궁경부암 및 전립선암; 교아세포종; 신세포암; 간세포암; 결장암; 신경내분비암; 두경부 종양; 및 육종을 포함한다.

[0549] 특정 실시양태에서, 이에 국한되지 않지만, PTEN(염색체 10 상에서 결실된 포스파타제 및 텐신 동족체), TSC1(결절 경화증 1), TSC2(결절 경화증 2), NF1(뉴로피브로민 1), AMPK(AMP-의존 단백질 키나아제 STK11, 세린/트레오닌 키나아제 11), LKB1, VHL(폰힙펠-린도우(von Hippel-Lindow) 질환) 및 PKD1(폴리시스틴-1)에서 유전적 결함으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 초래된 종양 증후군을 포함하는 mTOR 신호의 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료 및 예방을 위한 방법이 본원에 제공된다. 이론에 의해 제한되지 않고, 유전적인 결함은 mTOR/PI3K/Akt 경로의 과활성화를 초래하는 이러한 단백질과 연관되어 있다고 생각된다. mTOR/PI3K/Akt 경로의 억제제를 통해 치료할 수 있거나 예방할 수 있는 일부 특정 질병은, 이에 국한되지 않지만, 코우덴(Cowden)병, 코우덴 증후군, 코우덴-유사 증후군, 바나얀-조나나(Bannayan-Zonana) 증후군, 바나얀-릴리-루발카바(Bannayan-Riley-Ruvalcaba) 증후군, 레미트-두클로스(Lhermitte-Duclos)병, 자궁내막암, 결절성 경화증 복합, 림프관평활근종증, 신경섬유종증 1, 포이츠-예거(Peutz-Jeghers) 증후군, 신세포암, 폰힙펠-린도우병, 프로테우스(Proteus) 증후군 및 다낭콩팥병을 포함한다.

[0550] 특정 실시양태에서, mTOR, PI3K, Akt 및/또는 DNA-PK 신호와 연관된 질병 또는 장애의 치료 방법 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. mTOR, PI3K, Akt 및/또는 DNA-PK 신호 억제에 의해 치료할 수 있거나 예방할 수 있는 특정 질병은, 이에 국한되지 않지만, 류마티스성 관절염; 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍; 천식, 기관지염; 알레르기성 비염; 만성 폐쇄성 폐 질환; 낭포성 섬유증; 염증성 장 질환; 과민성 대장 증후군; 점액성 대장염; 궤양성 대장염; 크론병; 헌팅턴병; 위염; 식도염; 간염; 췌장염; 신염; 다발성 경화증; 홍반성 낭창; 아테롬성 동맥경화증; 혈관확장술 후 재협착; 좌심실비대; 심근 경색; 뇌졸중; 심장, 폐, 창자, 신장, 간, 췌장, 비장 및 뇌의 허혈성 손상; 급성 또는 만성 기관 이식 거부; 이식을 위한 기관의 보존; 장기 부전 또는 사지 손실(예컨대, 이에 국한되지 않지만, 허혈-재관류 손상, 트라우마, 총 신체 상해, 교통 사고, 압력 손상 또는 이식 거부로부터의 사지 손실을 포함); 이식편대숙주병; 내독소 쇼크; 복합 장기부전; 건선; 불, 화학 약품 또는 방사선으로부터의 화상; 습진; 피부염; 피부 이식; 허혈; 수술 또는 트라우마 상처와 연관된 허혈성 질환(예컨대, 교통 사고, 총상 또는 사지 압력); 간질; 알츠하이머병; 파킨슨병; 박테리아 또는 바이러스 감염에 대한 면역적 반응; 악액질; 혈관형성 및 증식성 질환(색소성 망막염을 포함), 고체 종양, 및 결장, 직장, 전립선, 간, 폐, 기관지, 췌장, 뇌, 머리, 목, 위, 피부, 신장, 자궁 경관, 혈액, 후두, 식도, 구강, 인두, 방광, 난소 또는 자궁과 같은 다양한 조직의 암을 포함한다.

- [0551] 또한 본원은 세포를 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴 화합물의 효과량과 접촉시킴을 포함하는, 키나아제를 발현하는 세포에서 키나아제를 억제하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서 키나아제는 mTOR, DNA-PK 또는 PI3K 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 세포는 환자의 것이다.
- [0552] 또한 본원은 본원에 기재된 바와 같이 헤테로아릴 화합물의 효과량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 키나아제 경로, 예를 들어, mTOR/PI3K/Akt 및/또는 DNA-PK 경로의 억제에 의해 치료할 수 있거나 예방할 수 있는 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, mTOR/PI3K/Akt 경로의 억제에 의해 치료할 수 있거나 예방할 수 있는 질환은 고형 및 혈액계 종양, 예를 들어, 다발성 골수종, 외투세포림프종, 미만성 큰 B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 여포성 림프종, 만성 림프성 백혈병; 유방암, 폐암, 자궁내막암, 난소암, 위암, 자궁경부암 및 전립선암; 교아세포종; 신세포암; 간세포암; 결장암; 신경 내분비암; 두경부암; 육종; PTEN(염색체 10 상에서 결실된 포스파타제 및 텐신 동족체), TSC1(결절 경화증 1), TSC2(결절 경화증 2), NF1(뉴로피브로민 1), AMPK(AMP-의존 단백질 키나아제 STK11, 세린/트레오닌 키나아제 11) 및 LKB1, VHL(폰힉켈-린도우 질환) 및 PKD1(폴리시스틴-1)에서 유전적 결함으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 초래되는 종양 증후군; 코우텐병, 코우텐 증후군, 코우텐-유사 증후군, 바나얀-조나나 증후군, 바나얀-틸리-루발카바 증후군, 레미트-두크로스병, 자궁내막암, 결절성 경화증 복합, 림프관평활근종증, 신경섬유종증 1, 포이즈-에거 증후군, 신세포암, 폰힉켈-린도우병, 프로테우스 증후군 및 다낭콩발병; 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍; 천식, 기관지염; 알레르기성 비염; 만성 폐쇄성 폐 질환; 낭포성 섬유증; 염증성 장 질환; 과민성 대장 증후군; 점액성 대장염; 궤양성 대장염; 크론병; 헌팅톤병; 위염; 식도염; 간염; 췌장염; 신염; 다발성 경화증; 홍반성 낭창; 아테롬성 동맥경화증; 혈관확장술 후 재협착; 좌심실비대; 심근 경색; 뇌졸중; 심장, 폐, 창자, 신장, 간, 췌장, 비장 및 뇌의 허혈성 손상; 급성 또는 만성 기관 이식 거부; 이식을 위한 기관의 보존; 장기 부전 또는 사지 손실(예컨대, 이에 국한되지 않지만, 허혈-재관류 손상, 트라우마, 총 신체 상해, 교통 사고, 압력 손상 또는 이식 거부로부터의 사지 손실을 포함); 이식편대숙주병; 내독소 쇼크; 복합 장기부전; 건선; 불, 화학 약품 또는 방사선으로부터의 화상; 습진; 피부염; 피부 이식; 허혈; 수술 또는 트라우마 상처와 연관된 허혈성 질환(예컨대, 교통 사고, 총상 또는 사지 압력); 간질; 알츠하이머병; 파킨슨병; 박테리아 또는 바이러스 감염에 대한 면역적 반응; 악액질; 혈관형성 및 증식성 질환(색소성 망막염을 포함), 고체 종양, 및 결장, 직장, 전립선, 간, 폐, 기관지, 췌장, 뇌, 머리, 목, 위, 피부, 신장, 자궁 경관, 혈액, 후두, 식도, 구강, 인두, 방광, 난소 또는 자궁과 같은 다양한 조직의 암을 포함한다.
- [0553] 약학 조성물 및 투여 경로
- [0554] 본원에 제공된 방법에 의해 만들어진 헤테로아릴 화합물은 헤테로아릴 화합물의 효과량 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는 약학 조성물의 제조에 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 약학 조성물은 경구의 투여, 비경구의 투여, 점막의 투여 또는 국부의 투여에 적합하다.
- [0555] 실시예
- [0556] 켐-4디 드로(Chem-4D Draw)(켈미노베이션 소프트웨어 인코퍼레이티드(Cheminnovation Software, Inc.), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재) 또는 켐드로 울트라(ChemDraw Ultra)(캠브리지소프트(Cambridgesoft), 미국 메사추세츠주 캠브리지 소재)는 화학 구조의 이름을 생성하는데 사용되었다.
- [0557] 하기 약어가 명세서 및 실시예에 사용되었다:
- [0558] AmPhos: p-다이메틸아미노 페닐다이-3차-부틸포스핀
- [0559] Boc: 3차-부톡시카보닐
- [0560] dba: 다이벤질리텐 아세톤
- [0561] DIPEA: N,N-다이이소프로필에틸아민
- [0562] DMSO: 다이메틸설폭사이드
- [0563] ESI: 전기 분무 이온화
- [0564] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0565] mp: 융점
- [0566] MS: 질량 분석기

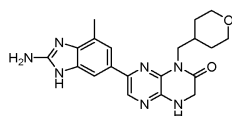


- [0567] NBS: N-브로모숙신이미드
- [0568] NMR: 핵자기공명
- [0569] NMP: N-메틸피롤리디논
- [0570] TFA: 트라이플루오로아세트산
- [0571] TLC: 박막 크로마토그래피
- [0572] MTBE: 메틸 3차-부틸 에터

[0573] 하기의 실시예를 제한 없이, 예시의 방법에 의해 나타냈다.

[0574] 합성 실시예

[0575] **실시예 1: 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온**



[0576]

[0577] **A. 에틸 2-(6-클로로피라진-2-일아미노)아세테이트.** 트라이에틸아민(140 mL, 1007 mmol) 및 아세토니트릴(350 mL)을 2,6-다이클로로피라진(50 g, 336 mmol) 및 에틸 2-아미노아세테이트(34.6 g, 336 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 3일 동안 가열하였다. 침전된 트라이에틸아민 염을 여과에 의해 제거하였고, 에틸 아세테이트 및 헥산(1:1)으로 여러번 세척하였다. 여과액 및 세척 용매를 합하였고, 농축하였다. 생성된 백색-황색 잔사를 여과하였고, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 세척하여 회백색 고체를 수득하였다. 여과액을 같은 과정을 거치게 하여 회황색 고체의 추가적인 회분을 수득하였다. 회분을 합하여 표제 화합물을 수득하였다(35.5 g, 164 mmol, 49% 수율). MS (ESI)  $m/z$  216.1  $[M+1]^+$ .

[0578] **B. 에틸 2-(피라진-2-일아미노)아세테이트.** 에틸 2-(6-클로로피라진-2-일아미노)아세테이트(23.6 g, 109 mmol)를 비-변질된 에탄올(250 mL)에 용해하였고, 칼륨 카보네이트(15.13 g, 109 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 놓고, 팔라듐 하이드록사이드(3.84 g, 5.47 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 수소 대기 하에 18시간 동안 교반하였다. 추가의 팔라듐 하이드록사이드(3.84 g, 5.47 mmol)를 첨가하였고, 반응물을 추가의 수소로 충전하였고, 밤새 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다(15.13 g, 84 mmol, 76% 수율). MS (ESI)  $m/z$  182.3  $[M+1]^+$ .

[0579] **C. 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트.** 에틸 2-(피라진-2-일아미노)아세테이트(7.6 g, 41.9 mmol)를 다이메틸설폭사이드(80 mL) 및 물(4.00 mL)에 용해하였고, 0℃까지 냉각하였다. N-브로모숙신이미드(18.66 g, 105 mmol)를 15분의 기간에 걸쳐서 천천히 첨가하였고, 반응물을 실온까지 가온하였고, 48시간 동안 교반하였다. 추가의 1.5 당량의 N-브로로숙신이미드를 첨가하였고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(200 mL)에 부었고, 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하였다. 수성층을 pH가 약 7이 될 때까지, 나트륨 카보네이트로 천천히 중화하였고, 에틸 아세테이트(3 x 150 mL)로 추출하였다. 유기층을 모았고, 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 헥산 중 25 내지 33% 에틸 아세테이트로 마쇄하였고, 생성된 잔사를 여과하여 황색 고체를 수득하였다. 잔여 갈색 잔사를 바이오타지(Biotage) 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 회황색 고체의 다른 회분을 수득하였다. 2개의 회분을 합하여 24 g의 표제 화합물을 수득하였다(24 g, 71 mmol, 75% 수율). MS (ESI)  $m/z$  338.1  $[M]^+$ , 340.1  $[M+2]^+$ , 342.1  $[M+4]^+$ .

[0580] **D. 에틸 2-(5-브로모-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트.** 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(2.00 g, 5.90 mmol), (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄아민(0.713 g, 6.19 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(3.08 mL, 17.70 mmol) 및 다이메틸설폭사이드(4 mL)를 교반 막대를 사용하여 마이크로파 바이알에서 합하였고, 바이오타지 엠리스 옵티마이저(Biotage Emrys Optimizer) 마이크로파 반응기에서 150℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 메탄올이 든 환저 플라스크로 옮겼다. 메탄올 및 N,N-다이이소프로필에틸아민을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 바이오타지 플래시 크로마토그래

피(핵산 중 5 내지 100% 에틸 아세테이트)를 이용해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 분별 깔때기에서 합하였고, 물로 2회 및 염수로 1회 세척하였다. 유기물을 마그네슘 설페이트 상에 건조하였고, 여과하였고 감압 하에 농축하였다. 잔사를 고진공 하에 50℃에서 건조하여 비순수 목적 생성물(1.578 g)을 호박색 왁스성 고체로서 수득하였고, 추가의 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. MS (ESI)  $m/z$  373.4  $[M]^+$ , 375.4  $[M+2]^+$ .

[0581]

**E. 7-브로모-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 밀봉 가능한 용기에서 아세트산(13 mL) 중 에틸 2-(5-브로모-3-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트(1.474 g, 3.95 mmol)의 교반된 용액을 120℃에서 오일 욕에서 2시간 동안 가열하였다. 아세트산을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트 사이에 분배하였고, 진탕하고, 층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 마그네슘 설페이트 상에 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄 및 핵산에 용해시켰고, 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 핵산으로 세척하였고, 진공 하에 건조하여 보라색 고체로서 목적 생성물(0.879 g, 2.688 mmol, 68% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  327.1  $[M]^+$ , 329.0  $[M+2]^+$ .

[0582]

**F. 2-메틸-6-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린.** 4-브로모-2-메틸-6-니트로아닐린(5 g, 21.64 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(5.50 g, 21.64 mmol), 칼륨 아세테이트(6.37 g, 64.9 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드(100 mL)를 합하였고 진공 하에 가스를 제거하였다. 팔라듐 아세테이트(0.243 g, 1.082 mmol)를 첨가하였고, 이 시스템을 다시 가스를 제거하였다. 반응물을 90℃까지 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 물 및 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 무수의 마그네슘 설페이트 상에 건조하였고, 여과하였고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(핵산 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 고체(5.3 g, 19.0 mmol, 88% 수율)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  279.0  $[M+1]^+$ .

[0583]

**G. 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠-1,2-다이아민.** 메탄올(50 mL) 중 2-메틸-6-니트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)아닐린(5.3 g, 19.06 mmol) 용액을 질소 가스로 퍼징하였다. 탄소 상 팔라듐(10중량%, 50 mg)을 첨가하였고, 반응물을 수소 풍선 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 필터 케이크를 메탄올로 행켰다. 여과액을 농축하였고, 생성된 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(핵산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 짙은 색 오일을 수득하였다. 오일을 핵산 중 10% 에터로 마쇄하여 황갈색 고체(4.2 g, 16.9 mmol, 89% 수율)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  248.9  $[M+1]^+$ .

[0584]

**H. 7-(3,4-다이아미노-5-메틸페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠-1,2-다이아민(0.523 g, 2.109 mmol), 7-브로모-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.600 g, 1.834 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)과 다이클로로메탄의 착물(1:1)(0.150 g, 0.183 mmol), 나트륨 카보네이트(물 중 1 M, 5.50 mmol), 1,4-다이옥산(4.1 mL) 및 이소프로판올(1.4 mL)을 교반 막대를 가진 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고, 천천히 교반하였고, 100℃에서 3.5시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 다이클로로메탄 중 20% 메탄올로 희석하였고, 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 20% 메탄올에 용해시켰고, 감압 하에 실리카 겔로 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 1 내지 10% 메탄올)를 사용하여 정제하여 갈색 고체로서 목적 생성물(0.699 g, 1.818 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  369.1  $[M+1]^+$ .

[0585]

**I. 7-(2-아미노-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-일)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** N,N-다이메틸포름아미드(0.5 mL) 중 시아노젠 브로마이드(0.059 g, 0.556 mmol)를 N,N-다이메틸포름아미드(3 mL) 중 7-(3,4-다이아미노-5-메틸페닐)-1-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.195 g, 0.529 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 탁한 갈색 혼합물을 뚜껑으로 덮고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 메탄올로 희석하였고, 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(5 내지 50% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 이용해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 페노메넥스(Phenomenex)의 스트라타(Strata) X-C 이온 교환 컬럼 위에 놓았다. 컬럼을 물, 아세토니트릴, 메탄올, 메탄올 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 연속해서 세척하였다. 생성물을 메탄올 용리액 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 용리하였고, 감압 하에 농축하였고, 50℃에서 고진공 하에 건조하여 주황색 고

체로서 목적 생성물(0.130 g, 0.331 mmol, 62% 수율)을 수득하였다.

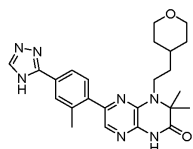
<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O 및 DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 6.64 Hz, 2H), 3.84 - 3.90 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 11.32 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.04 - 2.19 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 12.10 Hz, 2H), 1.25 - 1.41 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 394.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0586]

[0587]

**실시예 2: 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온**



[0588]

[0589]

**A. 3-(4-브로모-3-메틸페닐)-4H-1,2,4-트리아졸.** 4-브로모-3-메틸벤조니트릴(10.0 g, 51.0 mmol)을 교반하면서 에탄올(200 mL)에 용해하였고, 0℃까지 질소 하에 냉각하였다. 염화수소 가스를 반응 혼합물에 20분 동안 발포하였다. 생성된 반응 혼합물을 뚜껑으로 덮고 5.5시간 동안 실온까지 천천히 가온하면서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 진공 하에 건조하여 13.86 g의 회백색 고체를 수득하였다. 회백색 고체, 포름산 하이드라자이드(4.48 g, 74.6 mmol), 트라이에틸아민(28.0 mL, 199 mmol) 및 에탄올(90 mL)을 밀봉된 튜브에서 합하였고, 교반하면서 90℃에서 6.5시간 동안 가열하였다. 모든 용매를 감압 하에 제거하였고, 생성된 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 층을 분리하였고, 유기물을 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 뜨거운 에틸 아세테이트(13 mL)에 용해하였고, 뚜껑으로 덮고 실온에 밤새 두었다. 용매를 플라스크 바닥에서 고체로부터 경사 분리하였다. 고체를 에틸 아세테이트 및 다이에틸 에터로 세척하였고, 45℃에서 진공 하에 건조하여 연황색 고체처럼 목적 생성물(7.47 g, 31.4 mmol, 63% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 238.2 [M]<sup>+</sup>, 240.3 [M+2]<sup>+</sup>.

[0590]

**B. 3-(4-브로모-3-메틸페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸.** 3-(4-브로모-3-메틸페닐)-4H-1,2,4-트리아졸(2.00 g, 8.40 mmol)을 테트라하이드로푸란(10 mL)에 실온에서 질소 하에 교반하면서 용해하였다. 3,4-다이하이드로-2H-피란(3.80 mL, 42.0 mmol) 및 메탄설포산(0.027 mL, 0.42 mmol)을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 50℃에서 환류 응축기에서 질소 하에 20시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 에틸 아세테이트로 희석하였고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트 및 염수로 세척하였다. 유기물을 마그네슘 설페이트 상에 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 30 내지 50% 에틸 아세테이트)로 황색 오일로서 목적 생성물(2.64 g, 8.22 mmol, 98% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 322 [M]<sup>+</sup>, 324 [M+2]<sup>+</sup>.

[0591]

**C. 3-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸.** 3-(4-브로모-3-메틸페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸(2.294 g, 7.12 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(1.898 g, 7.48 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로 팔라듐(II)의 다이클로로메탄과의 착물(1:1)(291 mg, 0.36 mmol), 칼륨 아세테이트(2.096 g, 21.4 mmol) 및 다이메틸 설펝사이드(15 mL)를 환저 플라스크에서 합하였고 교반하였다. 플라스크 안 대기를 진공 하에 제거하였고, 질소로 3회 대체하였다. 생성된 혼합물을 90℃에서 질소 하에 4시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이트를 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 여과액을 물로 2회, 염수로 1회 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 30 내지 50% 에틸 아세테이트)로 왁스성 반-고체를 수득하였고, 이를 45℃에서 헥산으로 마쇄하였다. 생성된 고체를 진공 하에 건조하여 분홍색 분말로서 목적 생성물(2.10 g, 5.69 mmol, 80% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 370 [M+1]<sup>+</sup>.

[0592]

**D. 3차-부틸 1-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일카바메이트.** 1,1'-카보닐다이이미다졸(2.63 g, 16.24 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(4 mL) 및 다이클로로메탄(8 mL) 중 2-(3차-부톡시카보닐아미노)-2-메틸프로판산(3.00 g, 14.76 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 생성된 투명 무색 혼합물을 실온에서 질소 하에 3시간 동안 교반하였다. N,N-다이이소프로필에틸아민(3.86 mL, 22.14 mmol)을 첨가하



였고, 이어서 3,5-다이브로모피라진-2-아민(5.60 g, 22.14 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 환류 응축기에서 질소 하에 71시간 동안 가열하였다. 다이클로로메탄을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하였고, 물로 세척하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 마쇄하였고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 고체와 합하였고, 여과에 의해 수득하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 고진공 하에 건조하여 회백색 고체로서 목적 생성물(2.38 g, 5.43 mmol, 37% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  439.3  $[M+1]^+$ , 461.1  $[M+Na]^+$ .

[0593]

**E. N-(3,4-다이브로모피라진-2-일)-2-메틸-2-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸아미노)프로판아미드** 트라이플루오로아세테이트. TFA(3.66 mL, 47.5 mmol)를 다이클로로메탄(20 mL) 중 3차-부틸 1-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일카바메이트(1.04 g, 2.374 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 생성된 투명 황색 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 고진공 하에 건조하여 황색 반-고체를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  339.1  $[M+1]^+$ . 나트륨 설페이트(1.686 g, 11.87 mmol)를 첨가하였고, 이어서 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트알데하이드(0.396 g, 3.09 mmol) 및 1,2-다이클로로에탄(20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였고, 80℃에서 환류 응축기에서 질소 하에 2.5시간 동안 가열하였다. 추가로 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트알데하이드(0.100 g, 0.780 mmol) 및 나트륨 설페이트(1.00 g, 7.04 mmol)를 첨가하였고, 80℃에서 추가로 2시간 동안 계속 가열하였다. 생성된 황색 용액을 고체 나트륨 설페이트로부터 교반 막대를 갖춘 무수 250 mL 환저 플라스크 안으로 피펫으로 제거하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였고, 질소 하에 0℃까지 냉각하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.553 g, 2.61 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃까지 질소 하에 30분 동안 격렬히 교반하였다. 빙욕을 제거하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 질소 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각하였고, 추가로 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.250 g, 1.180 mmol)를 첨가하였다. 빙욕을 제거하였고, 생성된 혼합물을 실온에서 질소 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 추가로 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.055 g, 0.260 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 질소 하에 1시간 동안 격렬히 교반하였고, 이어서 밤새 0℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 메탄올로 희석하였고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 메탄올에 용해시켰고, 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(10 내지 40% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1 % TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 진공 하에 건조하여 연황색의 포말-고체로서 목적 생성물(0.890 g, 1.978 mmol, 67% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  451.3  $[M+1]^+$ .

[0594]

**F. 6-브로모-3,3-다이메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]-2(1H)-온.** N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)-2-메틸-2-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸아미노)프로판아미드 트라이플루오로아세테이트(0.856 g, 1.517 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(1.321 mL, 7.59 mmol) 및 1,4-다이옥산(25 mL)을 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였고, 생성된 혼합물을 밀봉하고 격렬히 교반하였고, 110℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 백색 고체로서 목적 생성물(0.394 g, 1.068 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  369.4  $[M]^+$ , 371.3  $[M+2]^+$ .

[0595]

**G. 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 3-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸(1 당량), 6-브로모-3,3-다이메틸-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량), [1,1'-비스(다이페틸포스포)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 다이클로로메탄과의 착물(1:1)(0.1 당량), 물 중 1 M 나트륨 카보네이트(3 당량), 1,4-다이옥산 및 이소프로판올을 합하였고, 이 시스템을 질소로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였고, 100℃에서 1.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 메탄올로 희석하였고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄 및 물 사이에 분배하였고, 진탕하였고, 층을 분리하였다. 수층을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기물을 마그네슘 설페이트 상에 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 100% 에틸 아세테이트, 이어서 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)를 사용하여 정제하

여 97%의 수율로 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  532.7  $[M+1]^+$ .

[0596]

**H. 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 물 중 6 N 염산을 에탄올 중 3,3-다이메틸-6-(2-메틸-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온의 교반된 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였고, 80℃에서 환류 응축기에 질소 하에 70분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(10 내지 65% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트로 중화하였고, 아세토니트릴을 감압 하에 제거하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물 및 다이에틸 에터로 완전히 세척하였고, 고진공 하에 50℃에서 건조하여 48% 수율로 목적 생성물을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 11.32 (br. s., 1H),

8.44 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.59 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 7.81 Hz, 1H),

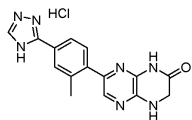
3.78 (dd,  $J$  = 2.93, 11.13 Hz, 2H), 3.52 - 3.64 (m, 2H), 3.23 (t,  $J$  = 10.93 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H),

1.51 - 1.66 (m, 5H), 1.49 (s, 6H), 1.11 - 1.26 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  448.3  $[M+1]^+$ .

[0597]

[0598]

**실시예 3: 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 하이드로클로라이드**



[0599]

[0600]

**A. 에틸 2-(5-브로모-3-(2,4-다이에톡시벤질아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트.** 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트 (실시예 1.C 참고) (1.06 g, 3.13 mmol), (2,4-다이에톡시페닐)메탄아민 (0.601 g, 3.60 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민 (1.63 mL, 9.38 mmol) 및 다이메틸설폭사이드 (1.6 mL)를 교반 막대를 갖춘 마이크로파 용기에서 합하였고, 마이크로파 반응기에 150℃에서 2시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 60% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 감압 하에 거의 건조되도록 농축하였다. 에틸 아세테이트 (2 mL) 및 헥산 (18 mL)을 첨가하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 헥산으로 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 연분홍색 고체처럼 목적 생성물 (0.636 g, 1.495 mmol, 48% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.24 (s, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 8.52 Hz, 1H), 7.11 (t,  $J$  =

5.63 Hz, 1H), 6.84 (t,  $J$  = 4.81 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 2.47 Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 2.20, 8.24 Hz,

1H), 4.37 (d,  $J$  = 4.67 Hz, 2H), 3.96 - 4.15 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.17 (t, 3H);

MS (ESI)  $m/z$  425.3  $[M]^+$ , 426.9  $[M+2]^+$ .

[0601]

[0602]

**B. 7-브로모-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 트라이플루오로아세테이트.** 에틸 2-(5-브로모-3-(2,4-다이에톡시벤질아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트 (0.484 g, 1.138 mmol), 메탄올 (0.461 mL, 11.38 mmol) 및 TFA (7 mL)를 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 75℃에서 오일 욕에서 25분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 (14 mL)로 희석하였고, 실온에서 5분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물 및 다이에틸 에터로 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 분홍색 고체처럼 목적 생성물 (0.375 g, 1.093 mmol, 96% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  229.0  $[M]^+$ , 231.3  $[M+2]^+$ .

[0603]

**C. 7-(2-메틸-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 3-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸 (실시예 2.C 참고) (0.465 g, 1.259 mmol), 7-브로모-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 트라이플루오로아세테이트 (0.432 g, 1.259 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포)노]페로센다이클로로팔라듐(II)의 다이클로로메탄과의 착물 (1:1) (0.103 g, 0.126 mmol), 나트륨 카보네이트 (물 중 1 M, 3.78 mL, 3.78 mmol), 1,4-다이옥산 (2.5 mL) 및 이소프로판올 (1 mL)을 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 100℃

에서 70분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물 및 다이클로로메탄으로 희석하였고, 프리트 깔대기를 통해 여과하였다. 고체를 다이클로로메탄 중 20% 메탄올로 세척하였다. 여과액 및 세척액을 합하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 아세토니트릴로 마쇄하였다. 물을 첨가하였다. 고체를 진공 여과를 통해 수집하였고, 물 및 다이에틸 에터로 완전히 세척하였다. 고체를 다이클로로메탄 중 20% 메탄올로 세척하였다. 여과액 및 세척액을 합하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 뜨거운 DMSO 및 메탄올에 용해시켰고, 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(20 내지 65% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA, 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트로 중화하였고, 감압 하에 거의 건조되도록 농축하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 회백색 고체로서 목적 생성물(0.072g, 0.184 mmol, 15% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  392.1  $[M+1]^+$ .

[0604]

**D. 7-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온** 하이드로클로라이드. 염산(물 중 6 N 0.149 mL, 0.894 mmol)을 에탄올(3 mL) 중 7-(2-메틸-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(0.070 g, 0.179 mmol)의 교반된 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 밀봉 하였고 80℃에서 가열하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 25분 동안 가열하였고, 이어서 실온까지 냉각하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였고, 메탄올로 세척하였고, 40℃에서 고진공 하에 건조하여 백색 고체로서 목적 생성물(0.058 g, 0.169 mmol 94% 수율)을 수득하였다.

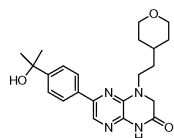
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 11.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 1.37, 7.97 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 7.97 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ESI)

$m/z$  308.3  $[M+1]^+$ .

[0605]

[0606]

**실시예 4: 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온**



[0607]

[0608]

**A. 2-브로모-N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)아세트아미드.** 아세토니트릴(40 mL) 중 2-아미노-3,5-다이브로모 피라진(6.17 g, 23.7 mmol) 및 브로모아세트산 무수물(3.0 g, 11.9 mmol)의 용액을 70℃에서 교반하였다. 출발 물질의 완전 소비 시(TLC에 의함), 용액을 응축하였고, 물 및 에틸 아세테이트(3X) 사이에 분배하였다. 유기층을 합하였고, 마그네슘 설페이트 상에 건조하였고, 여과하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 물질을 바이오타지 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 5 내지 80% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(3.78 g, 10.1 mmol, 85% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  372.1  $[M-2]^+$ , 374.0  $[M]^+$ , 376.1  $[M+2]^+$ , 378.3  $[M+4]^+$ .

[0609]

**B. 6-브로모-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온.** 2-브로모-N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)아세트아미드(3.30 g, 8.83 mmol) 및 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄아민 하이드로클로라이드(1.46, 8.83 mmol) 및 다이이소프로필 에틸아민(6.67 mL, 35.3 mmol)을 합하였고, 85℃에서 가열하였다. 출발 물질의 완전 소비 시(TLC에 의함), 반응 용액을 응축하였고, 바이오타지 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)를 통하여 정제하여 표제 화합물(1.53 g, 4.48 mmol, 50% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  341.4  $[M]^+$ , 343.1  $[M+2]^+$ .

[0610]

**C. 2-(4-브로모페닐)프로판-2-올.** 1-(4-브로모페닐)에탄올(9.25 g, 46.5 mmol)을 테트라하이드로푸란(200 mL)에 용해하였다. 용액을 -50℃ 욕에서 냉각하였다. 메틸마그네슘 브로마이드(에터 중 3 M, 46.5 mL, 139 mmol)를 15분의 기간 에 걸쳐서 첨가하였다. 반응물을 실온까지 가온하였고, 이어서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드로 급랭시켰고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 농축하여 오일을 수득하였다. 오일을 실리카 겔 컬럼(헥산 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 무색 오일 생성물(9.1 g, 46.2 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  197.1  $[M]^+$ , 199.1  $[M+2]^+$ .

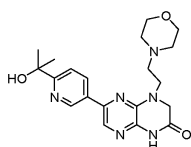
[0611] **D. 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올.** 2-(4-브로모페닐)프로판-2-올 (4.7 g, 21.85 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(6.66 g, 26.2 mmol), 칼륨 아세테이트(6.43 g, 65.6 mmol) 및 다이메틸 설펝사이드(50 mL)를 교반하였고, 진공 하에 10분 동안 가스를 제거하였다. 다이클로로메탄과의 [1,1'-비스(다이페닐-포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 착물(1:1)(0.892 g, 1.093 mmol)을 첨가하였고, 반응물을 추가로 5분 동안 가스를 제거하였다. 이어서 반응물을 80℃까지 질소 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하였고, 이어서 1:1 비율의 에터:에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 생성된 검정 에멀전을 셀라이트 패드를 통해 여과하였고, 여과액을 추출 층과 합하였다. 유기층을 마그네슘 설펝사이드 상에서 건조하였고, 여과하였고, 이어서 실리카 겔 컬럼(헥산 중 0 내지 25% 에틸 아세테이트) 상에 정제하였다. 생성물 분획을 농축하였고, 이어서 헥산에서 마쇄하여 백색 고체(4.0 g, 15.3 mmol, 70% 수율)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  263.3  $[M+1]^+$ .

[0612] **E. 6-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)-4-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 6-브로모-4-(2-테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.250 g, 0.733 mmol), 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)프로판-2-올(0.192 g, 0.733 mmol) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄(0.030 g, 0.037 mmol)을 다이메틸포름아미드(1.0 mL)에서 합하였다. 물(0.2 mL) 중 나트륨 카보네이트(0.311 g, 2.93 mmol)를 첨가하였고, 반응 용액을 이어서 바이오타지 앰리스 옵티마이저 마이크로파 반응기에 120℃에서 15분 동안 가열하였다. 냉각시킨 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하였고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액 및 에틸 아세테이트 세척액을 합하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 물질을 바이오타지 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 0 내지 5% 메탄올)를 사용하여 정제하였고, 이어서 다이메틸포름아미드 및 물로 마쇄하여 표제 화합물(0.074 g, 0.19 mmol, 25%)을 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 12.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=8.39$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J=8.39$  Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.82 (dd,  $J=11.1, 2.39$  Hz, 2H), 3.61 (t,  $J=7.59$  Hz, 2H), 3.25 (t,  $J=9.59$  Hz, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  397.2  $[M+1]^+$ ;

[0613]  
[0614] 융점 210 내지 212℃.

[0615] **실시예 5: 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온**



[0616]  
[0617] **A. 2-클로로-N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)아세트아미드.** 2-아미노-3,5-다이브로모피라진(3.0 g, 11.9 mmol) 및 클로로아세트산 무수물(4.2 g, 8.7 mmol)의 용액을 아세트니트릴(10 mL) 중에서 70℃에서 16시간 동안 반응하였다. 용액을 농축하였고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기물을 나트륨 바이카보네이트(포화됨) 및 칼륨 카보네이트(물 중 1.75 M)(4X)의 1:1 용액으로 세척하였다. 유기물을 합하였고, 마그네슘 설펝사이드 상에서 건조하였고, 여과하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 고체를 헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 마쇄하여 표제 화합물(3.12 g, 9.3 mmol, 72% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  328.3  $[M-1]^+$ , 330.4  $[M+1]^+$ , 332.3  $[M+3]^+$ .

[0618] **B. N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)-2-요오드아세트아미드.** 아세톤(40 mL) 중 2-클로로-N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)아세트아미드(3.0 g, 9.11 mmol)의 용액에 아세톤(20 mL)에 용해된 나트륨 요오다이드(13.65 g, 91 mmol)를 첨가하였다. 용액을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축하였고, 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하였고, 물(5X)로 연속적으로 세척하여 파란색을 제거하였다. 유기물을 마그네슘 설펝사이드 상에서 건조하였고, 여과하였고, 용매를 감압 하에 제거하여 조질 생성물을 수득하였다. 고체를 헥산(40 mL) 중 10% 에틸 아세테이트로 희석하였고, 플라스크의 측면을 긁는 동안 초음파 처리를 하였다. 이어서 용액을 열선층 하에 5분 동안 가열하였고, 상온에서 초음파 처리하는 동안 냉각하였다. 생성된 고체를 여과하였고, 추가의 헥산으로 세척하였고, 진공 하에 건조하여 표제 화합물을 수득하였다(3.0 g, 7.13 mmol, 78% 수율). MS



(ESI)  $m/z$  420.3  $[M-1]^+$ , 422.0  $[M+1]^+$ , 424.0  $[M+3]^+$ .

[0619]

**C. 6-브로모-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)-2-요오도아세트아미드(0.5 g, 1.188 mmol), 다이이소프로필에틸아민(0.415 mL, 2.376 mmol) 및 2-모폴리노에탄아민(0.162 g, 1.248 mmol)을 아세트니트릴(5 mL)에서 합하였다. 용액을 45℃까지 1시간 동안 가열하였다. 용액을 응축하였고, 헥산 중 75% 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성된 고체를 여과하였고, 여과액을 수집하였고, 응축하였고, 이어서 바이오타지 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 75% 에틸 아세테이트, 이어서 에틸 아세테이트 중 0 내지 10% 메탄올)를 통해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(0.228 g, 0.67 mmol, 56% 수율). MS (ESI)  $m/z$  342.4  $[M]^+$ , 344.4  $[M+2]^+$ .

[0620]

**D. 2-(5-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올.** 2,5-다이브로모피리딘(1.04 g, 4.39 mmol)을 100 mL 환저 플라스크에서 톨루엔(22 mL)에 용해하였다. 혼합물을 -78℃까지 냉각하였다. *n*-부틸리튬(3.02 mL, 4.83 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 30분 교반하였고, 이어서 아세톤(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 40분 교반하였고, 이어서 실온까지 가온하였다. 혼합물을 암모늄 클로라이드(5% 수용액, 50 mL), 물(50 mL)로 세척하였고, 이어서 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 농축하였다. 잔사를 바이오타지(헥산 중 16% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 목적 분획의 농축으로 생성물을 수득하였다(0.82 g, 3.78 mmol, 86% 수율). MS (ESI)  $m/z$  216.0  $[M]^+$ , 218.1  $[M+2]^+$ .

[0621]

**E. 2-(5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올.** 2-(5-브로모피리딘-2-일)프로판-2-올(0.34 g, 1.574 mmol), 1,1,1,2,2,2-헥사메틸다이스탄난(0.361 mL, 1.652 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.182 g, 0.157 mmol)을 50 mL 재밀봉가능한 플라스크에서 톨루엔(5 mL) 중에서 합하였다. 반응물을 115℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 약 2 mL 부피까지 농축하였다. 잔사를 바이오타지(헥산 중 16% 에틸 아세테이트)를 통해 정제하였다. 목적 분획의 농축으로 표제 화합물을 수득하였다(0.33 g, 1.10 mmol, 70% 수율). MS (ESI)  $m/z$  302.1  $[M+1]^+$ .

[0622]

**F. 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 6-브로모-4-(2-모폴리노에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.228 g, 0.666 mmol) 및 2-(5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올(0.220 g, 0.733 mmol)을 다이메틸포름아미드(3 mL)에서 합하였다. 용액을 질소 가스로 퍼징하였고, 이어서 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄(0.109 g, 0.133 mmol)을 첨가하였다. 용액을 100℃까지 2시간 동안 가열하였다. 용액을 감압 하에 응축하였고, 생성된 오일을 역상 분취용 HPLC(5 내지 60% 아세트니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 통해 정제하였고, 목적 분획을 스트라타-XC 이온 교환 컬럼에 적재하였다. 컬럼을 물, 아세트니트릴, 메탄올, 및 메탄올 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 연속해서 세척하였다. 생성물을 메탄올 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 용리하였고, 감압 하에 농축하였고, 건조하여 표제 화합물을 수득 하였다(0.070 g, 0.18 mmol, 26% 수율).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  (ppm) 11.33 (br. s., 1H), 9.05 (d,  $J=1.56$  Hz, 1H), 8.27 (dd,  $J=8.59, 2.34$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.59$  Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (t,  $J=6.44$  Hz, 2H), 3.54 (t,  $J=4.49$  Hz, 4H), 2.62 (t,  $J=6.44$  Hz, 2H), 2.40 - 2.48 (m, 4H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$  399.2  $[M+1]^+$ ;

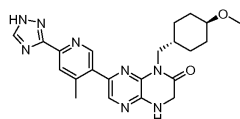
[0623]

[0624]

용점 239 내지 241℃.

[0625]

**실시예 6: 1(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.**



[0626]

[0627]

**A. 5-브로모-4-메틸피콜리노니트릴.** 2,5-다이브로모-4-메틸피리딘(5.0 g, 19.9 mmol), 구리 시아나이드(1.43 g, 15.9 mmol), 나트륨 시아나이드(0.801 g, 16.3 mmol) 및 다이메틸포름아미드(30 mL)를 밀봉가능한 반응 용

기에서 합하였고, 158℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 생성된 물질을 2차 실리카 겔 컬럼(다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올)에 적용하였다. 투명한 분획을 합하였고, 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(2.30 g, 11.6 mmol, 58% 수율). MS (ESI)  $m/z$  198.0  $[M+1]^+$ .

[0628]

**B. 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트.** 2000 mL 3목 환저 플라스크를 다이메틸포름아미드(860 mL)중 2-아미노-3,5-다이브로모피라진(172 g, 680 mmol)으로 충전하였고, 0 내지 5℃까지 냉각하였다. 세슘 카보네이트(288 g, 884 mmol)를 하나의 분획으로 첨가하였고, 이어서 에틸 클로로아세테이트(87 mL, 816 mmol)를 분할식으로 첨가하였다. 용액을 20 내지 25℃까지 가온하였고, 이어서 55℃까지 가열하였다(발열성이 관찰되었고, 최대 온도는 76℃로 관찰됨). 일단 내부 반응 온도를 65℃까지 가라앉혔고 반응물을 65℃에서 약 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 20 내지 25℃까지 냉각하였고, 필터 종이를 통해 여과하여 유기 염을 제거하였고, 고체를 다이메틸포름아미드(3 부피)로 세척하였다. 여과액을 16 부피의 얼음 물에 적가하였고(8 부피 얼음/8 부피 물), 슬러리를 12 내지 24시간 동안 교반하였다. 생성된 갈색 고체를 여과를 통해 분리하였고, 물(10 부피)로 세척하였고, 공기-건조하였다. 조질 생성물을 메틸 3차-부틸 에터(3.46 L, 15 부피)에 용해하였다. 목탄(에코솅(Ecosorb)으로부터의 C-906, 20중량%, 46.1 g)을 첨가하였고, 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 목탄을 셀라이트 층 상에서 제거하였고, 여과액을 건조하였다. 조질 물질을 에틸 아세테이트(576 mL, 2.5 부피)에 용해하였고, 진한 슬러리가 되도록 농축하였다. 헵탄 중 2% 에틸 아세테이트 용액(1.15 L, 5 부피)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 30 내지 60분 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 헵탄(2 내지 3 부피)으로 세척하였고, 고진공 하에 35 내지 40℃에서 16시간 동안 건조하여 회백색 고체로서 목적 화합물을 수득하였다(109 g, 47% 수율). 제 2 수확물을 하기처럼 모액으로부터 분리하였다: 여과액을 농축하여 조질 오일을 수득하였다. 에틸 아세테이트(1 부피)를 첨가하였다. 생성된 용액을 이전에 분리한 생성물로 시딩(seeding)하였고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 냉각하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 차가운 에틸 아세테이트:헵탄(1:1 혼합물, 1 부피 미만)으로 세척하였다. 고체를 이전에 기재된 바와 같이 건조하였고, 제 1 수확물과 합하여 표제 화합물을 제공하였다(132 g, 57% 총 수율). MS (ESI)  $m/z$  337.8  $[M-1]^+$ , 339.8  $[M+1]^+$ , 341.8  $[M+3]^+$ .

[0629]

**C. 7-브로모-1-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온.** 무수 다이메틸설포사이드(80 mL) 중 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(500 mg, 1.47 mmol), ((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메탄아민(317 mg, 2.21 mmol) 및 다이이소프로필에틸 아민(0.77 mL, 4.42 mmol)의 용액을 마이크로파 용기(20 mL)에 위치시켰다. 반응물을 150℃까지 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 물에 부었고, 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 물질을 아세트산(30 mL)에 용해하였고, 밀봉된 튜브에 위치시켰다. 반응물을 120℃까지 밤새 가열하였다. 용액을 냉각하였고, 감압 하에 농축하였고, 포화된 나트륨 바이카보네이트로 중화하였고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 실리카 겔 상에 흡착시켰다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 50% 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 연주황색 고체(400 mg, 1.12 mmol, 76% 수율)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  355.2  $[M]^+$ , 357.2  $[M+2]^+$ .

[0630]

**D. 1-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온.** 7-브로모-1-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(2.71 g, 7.63 mmol), 1,1,1,2,2,2-헥사메틸다이스탄난(3.00 g, 9.15 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(882 mg, 0.76 mmol)을 밀봉된 튜브에서 합하였고, 무수 다이옥산(40 mL)으로 충전하였고, 질소 가스로 퍼징하였다. 반응물을 100℃까지 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고, 에틸 아세테이트로 셀라이트를 세척하였고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하였고, 목적 분획을 합하였고, 농축하여 연황색 고체(2.32 g, 5.28 mmol, 69% 수율)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  441.1  $[M+1]^+$ .

[0631]

**E. 5-(8-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라진-2-일)-4-메틸피콜리노니트릴.** 1-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(0.721 g, 1.64 mmol), 5-브로모-4-메틸피콜리노니트릴(0.323 g, 1.64 mmol), 트리 스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(0.150 g, 0.164 mmol), 트라이에틸아민(0.687 mL, 4.93 mmol, 트라이-오르토-톨릴포스핀(0.100 g, 0.328 mmol) 및 다이메틸포름아미드(8 mL)를 밀봉가능한 반응 용기에서 합하였다.

질소를 반응물을 통해 5분 동안 발포하였고, 반응물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 여과하였고, 농축하였고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 분획을 합하였고, 농축하여 조질 표제 화합물(0.607 g, 1.55 mmol, 94% 수율)을 수득하였고, 다음 단계에 직접적으로 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  393.5  $[M+1]^+$ .

[0632]

**F. 5-(8-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤리나미드.** 5-(8-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤리노니트릴(0.607 g, 1.55 mmol), 트라이플루오로아세트산(2.0 mL, 26.0 mmol) 및 황산(0.5 mL, 9.38 mmol)을 합하였고, 65℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물 pH를 나트륨 카보네이트로 10으로 조정하였고, 생성된 용액을 에틸 아세테이트(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기층을 수집하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 농축하였고, 역상 분취용 HPLC(10 내지 100% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 투명한 분획을 합하였고, 감압 하에 응축하였고, 고진공 하에 건조하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(0.425 g, 1.04 mmol, 67% 수율). MS (ESI)  $m/z$  411.5  $[M+1]^+$ .

[0633]

**G. (Z)-N-((다이메틸아미노)메틸렌)-5-(8-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤리나미드.** 5-(8-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤리나미드(0.412 g, 1.00 mmol), 다이메틸포름아미드 다이네오펜틸아세탈(1.5 mL) 및 테트라하이드로푸란(10 mL)을 합하였고, 85℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 반응 용기에 위치한 질소 수증기 하에 농축하였다. 조질 생성물을 다음 단계에 직접적으로 사용하였다(0.467 g, 1.00 mmol, 100% 수율). MS (ESI)  $m/z$  466.6  $[M+1]^+$ .

[0634]

**H. 1-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-(4-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** (Z)-N-((다이메틸아미노)메틸렌)-5-(8-(((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)메틸)-7-옥소-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-4-메틸피롤리나미드(0.467 g, 1.00 mmol)를 아세트산(6 mL)에 첨가하였다. 반응물을 0℃까지 냉각하였고, 하이드라진(1.00 mL, 32 mmol)을 적가하였다. 반응물을 교반하였고, 25℃까지 10분에 걸쳐 가온하였다. 반응물을 반응 용기에 위치한 질소 수증기 하에 농축하였다. 물(5 mL)을 첨가하였고 생성물을 여과에 의해 수집하였고, 역상 반-분취용 HPLC(20 내지 70% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 투명한 분획을 합하였고, 감압 하에 응축하였고, 고진공 하에 건조하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(0.046 g, 0.106 mmol, 11% 수율).

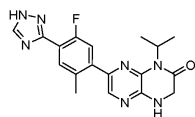
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

메탄올  $-d_4$ )  $\delta$  (ppm) 8.72 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.99 (d,  $J=7.03$  Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.71 - 2.76 (m, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (br. s., 2H), 1.09 (d,  $J=11.32$  Hz, 4H); MS (ESI)  $m/z$  435.5  $[M+1]^+$ .

[0635]

[0636]

**실시예 7: 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온**



[0637]

[0638]

**A. 에틸 2-(5-브로모-3-(이소프로필아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트.** 반응 바이알에서 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(실시예 6.B 참조)(1.5 g, 4.43 mmol), 이소프로필아민(0.17 g, 4.87 mmol), *N,N*-다이이소프로필에틸아민(1.14 g, 8.84 mmol) 및 다이메틸설폭사이드(10 mL)의 혼합물을 오일 욕에서 150℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 생성된 혼합물을 물에 부었고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 나트륨 설페이드 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 증발하였고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(780 mg, 55.7% 수율). MS (ESI)  $m/z$  316.9  $[M+1]^+$ .

[0639]

**B. 7-브로모-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 밀봉가능한 용기 중 에틸 2-(5-

브로모-3-(이소프로필아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트(780 mg, 2.26 mmol), 메탄올(5 mL) 및 TFA(10 mL)의 혼합물을 질소로 퍼징하였고, 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 오일 욕에서 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 메탄올로 희석하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 메탄올(10 mL)을 첨가하였고, 용매를 감압 하에 다시 제거하였다. 메탄올(10 mL) 및 나트륨 다이카보네이트를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 pH가 6(물에서 임)이 될 때까지 교반하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 물(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 무수의 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 농축하여 조질 생성물을 수득하였고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트) 상에 정제하여 표제 화합물(360 mg, 39.4% 수율)을 수득하였다.

[0640]

**C. 1-이소프로필-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 7-브로모-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.5 g, 1.844 mmol), 헥사메틸다이틴(0.725 g, 2.213 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.213 g, 0.184 mmol) 및 1,4-다이옥산(3 mL)을 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 질소 가스를 용액을 통해 발포하였다. 용기를 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 생성된 탁한 흑색 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 여과하였고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였고, 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 80% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 황백색 고체로서 목적 생성물(0.49 g, 1.38 mmol, 75% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  357.4  $[M+2]^+$ .

[0641]

**D. 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤즈아미드.** 황산(98%) 및 TFA(v/v= 4:1, 480 mL)의 혼합물 중 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤조니트릴(40 g, 190 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 생성된 혼합물을 빙랭 물에 부었다. 생성된 침전물을 여과를 통해 수집하였고, 물로 세척하였고, 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물(41 g, 95% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  232.0  $[M+1]^+$ .

[0642]

**E. 4-브로모-N-((다이메틸아미노)메틸렌)-2-플루오로-5-메틸벤즈아미드.** *N,N*-다이메틸포름아미드 다이메틸아세탈(200mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-메틸벤즈아미드(20 g, 86 mmol)의 용액을 100℃에서 질소 하에 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였고, 건조하여 황색 오일로서 목적 생성물(24.6 g, 95% 수율)을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI)  $m/z$  287.0  $[M+1]^+$ .

[0643]

**F. 3-(4-브로모-2-플루오로-5-메틸페닐)-1H-1,2,4-트리아졸.** 아세트산(200 mL) 중 4-브로모-N-((다이메틸아미노)메틸렌)-2-플루오로-5-메틸벤즈아미드(24.6 g, 86.2 mmol) 용액에 하이드라진 하이드레이트(25 mL, 0.70 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 물(500 mL x 3)로 세척하였고, 감압 하에 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물(15 g, 68% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  256.0  $[M+1]^+$ .

[0644]

**G. 3-(4-브로모-2-플루오로-5-메틸페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸.** 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 3-(4-브로모-2-플루오로-5-메틸페닐)-1H-1,2,4-트리아졸(15 g, 60 mmol), 톨루엔-4-설폰산(2.0 g, 12 mmol) 및 3,4-다이하이드로-2H-피란(20 g, 240 mmol)의 용액을 80℃에서 질소 하에 15시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축하였고, 실리카 겔 컬럼(석유 에터 중 1 내지 25% 에틸 아세테이트)으로 정제하여 백색 고체로서 보호된 트리아졸 생성물(15 g, 75% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J*<sub>1</sub>=2.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=9.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  340.0  $[M+1]^+$ .

[0645]

[0646]

**H. 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 1-이소프로필-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(300 mg, 0.84 mmol), 3-(4-브로모-2-플루오로-5-메틸페닐)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸(428 mg, 1.26 mmol) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(56 mg, 0.08 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아미드(5 mL) 중에서 합하였다. 혼합물을 가스를 제거하였고, 140℃에서 질소 하에 3시간 동안 가열하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하였고, 여과액을 에틸 아세테이트(15 mL) 및 물(15 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하였고, 수성층을 에틸 아세테이트(10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였고, 분취용 TLC



(다이클로로메탄 중 15% 메탄올)로 정제하여 고체로서 표제 화합물(200 mg, 수율 52%)을 수득하였다.

[0647]

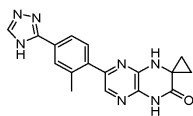
**I. 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 메탄올계 하이드로클로라이드 용액(20 mL, 2 M) 중 7-(5-플루오로-2-메틸-4-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(200 mg, 0.44 mmol) 용액을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트 용액(25 mL)으로 희석하였고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(25 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 증발하였고, 실리카 겔 컬럼(석유 에터 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트)으로 정제하였다. 목적 분획을 합하였고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(75 mg, 46% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ (ppm) 14.25 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.90 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (d, *J*=7.2, 6H); MS (ESI) *m/z* 368.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0648]

[0649]

**실시예 8: 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온**



[0650]

[0651]

**A. 3차-부틸 1-(3,5-다이브로모피라진-2-일카바모일)사이클로프로필-카바메이트.** 1,1'-카보닐다이이미다졸(4.37 g, 27.0 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(6 mL) 및 다이클로로메탄(12 mL) 중 1-(3차-부톡시카보닐아미노)사이클로프로판카복실산(4.93 g, 24.50 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 첨가하였다. 생성된 투명한 황색 혼합물을 실온에서 질소 하에 4시간 동안 교반하였다. N,N-다이이소프로필에틸아민(8.54 mL, 49.0 mmol)을 첨가하였고, 이어서 3,5-다이브로모피라진-2-아민(9.29 g, 36.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 환류 응축기에 질소 하에 60시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 물로 세척하였다. 층을 분리하였고, 유기층을 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄에 용해시켰고, 플래시 크로마토그래피(바이오타지)(헥산 중 5 내지 60% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 마쇄하였고, 고진공 하에 건조하여 회백색 고체로서 목적 생성물(5.349 g, 12.27 mmol, 50% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.92 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 1.41 (s, 9H), 1.34 - 1.40 (m, 2H), 1.02 - 1.09 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 437.3 [M+1]<sup>+</sup>, 459.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

[0652]

[0653]

**B. 1-아미노-N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)사이클로프로판카복사미드 비스트라이플루오로아세테이트.** TFA(6.02 mL, 78 mmol)를 다이클로로메탄(20 mL) 중 3차-부틸 1-(3,5-다이브로모피라진-2-일카바모일)사이클로프로필카바메이트(3.410 g, 7.82 mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 생성된 투명한 황색 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 고진공 하에 40℃에서 건조하여 왁스성 황색 고체로서 목적 생성물(4.42 g, 7.85 mmol, 100% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 337.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[0654]

**C. 7'-브로모-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라지노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온.** 1-아미노-N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)사이클로프로판카복사미드 비스트라이플루오로아세테이트(0.394 g, 0.700 mmol), N,N-다이이소프로필에틸아민(0.610 mL, 3.50 mmol) 및 1,4-다이옥산(6 mL)을 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 DMSO 및 메탄올에 용해하였고, 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(10 내지 65% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트로 중화하였고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물로 완전히 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 연황색 고체로서 목적 생성물(0.141 g, 0.553 mmol, 79% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 11.27

(s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 1.29 - 1.38 (m, 2H), 0.91 - 1.01 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*

255.1 [M]<sup>+</sup>, 257.0 [M+2]<sup>+</sup>.

[0655]

[0656]

**D. 7'-(2-메틸-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라진노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온** 트라이플루오로아세트이트. 3-(3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸 (실시예 2.C 참조)(0.201 g, 0.545 mmol), 7'-브로모-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라진노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온 (0.139 g, 0.545 mmol), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 다이클로로메탄과의 착물 (1:1)(0.045 g, 0.054 mmol), 나트륨 카보네이트(물 중 1 M, 1.635 mL, 1.635 mmol), 1,4-다이옥산(1.2 mL) 및 이소프로판올(0.4 mL)을 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 물로 희석하였고, 다이클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 DMSO 및 메탄올에 용해시켰고, 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(20 내지 70% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 고진공 하에 건조하여 주황색 고체로서 목적 생성물(0.109 g, 0.205 mmol, 38% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 418.4 [M+1]<sup>+</sup>.

[0657]

**E. 7'-(2-메틸-4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라진노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온.** 물 중 6 N 염산(0.171 mL, 1.025 mmol)을 에탄올(4 mL) 중 7'-(2-메틸-4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,2'-피라진노[2,3-b]피라진]-3'(4'H)-온 트라이플루오로아세트이트(0.109 g, 0.205 mmol)의 교반된 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였고, 80℃에서 환류 응축기에 질소 하에 30분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(10 내지 60% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트로 중화하였고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물로 완전히 세척하였고, 고진공 하에 45℃에서 건조하여 황색 고체처럼 목적 생성물(0.027 g, 0.079 mmol, 39% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

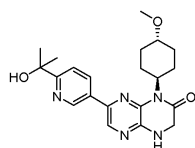
11.22 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 2.43 (s, 3H), 1.29 - 1.38 (m, 2H), 0.95 - 1.04 (m, 2H); MS (ESI) *m/z*

334.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0658]

[0659]

**실시예 9: 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-((트랜스)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온**



[0660]

[0661]

**A. 에틸 2-(5-브로모-3-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실아미노)피라진-2-일아미노)아세트이트.** 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세트이트(실시예 6.B 참조)(30.0 g, 88 mmol), 트랜스-4-메톡시사이클로헥산아민(17.15 g, 133 mmol), *N,N*-다이이소프로필에틸아민(30.8 mL, 177 mmol) 및 다이메틸설폭사이드(70.8 mL)를 교반 막대를 갖춘 반응 바이알에서 합하였고, 오일 욕에서 150℃에서 16시간 동안 교반하면서 가열하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세트이트로 희석하였고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 바이오타지 SP1 상의 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 12% 에틸 아세트이트)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 헥산 중 5% 에틸 아세트이트로 마쇄하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 헥산으로 세척하였고, 진공 하에 건조하여 회백색 고체로서 에틸 표제 화합물(15.37 g, 39.7 mmol, 44.8% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 387.0 [M]<sup>+</sup>, 389.0 [M+2]<sup>+</sup>.

[0662]

**B. 7-브로모-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 하기의 반응을 3개의 개별 밀봉된 튜브에 나누어 개별적으로 수행하였다. 이어서 물질을 합하였고 잇달아 정제하였다.

에틸 2-(5-브로모-3-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트(10 g, 25.7 mmol), 메탄올(10.5 mL, 259 mmol) 및 TFA(100 mL)를 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 이 시스템을 질소로 퍼징하였고, 생성된 혼합물을 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 90℃에서 오일 욕에 18.5시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 메탄올로 희석하였고, 모든 용매를 감압 하에 제거하였다. 메탄올(100 mL)을 첨가하였고, 모든 용매를 감압 하에 다시 제거하였다. 메탄올(100 mL) 및 나트륨 바이카보네이트(12.4 g, 147 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 pH가 6(물에서 임)이 될 때까지 교반하였다. 혼합물을 거의 건조되도록 농축하였다. 물(100 mL)을 첨가하였다. 생성된 갈색 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하였다. 갈색 고체를 뜨거운 메탄올 및 아세트니트릴에 용해하였고, 역상 C18 플래시 컬럼 크로마토그래피(물 중 20 내지 100% 아세트니트릴)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 거의 건조되도록 감압 하에 농축하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물로 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 연한 황갈색 고체로서 목적 생성물(4.88 g, 14.3 mmol, 55% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.66 (tt,  $J$  = 3.61, 12.20 Hz, 1H), 4.07 (d,  $J$  = 1.56 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.06 - 3.17 (m, 1H), 2.42 (qd,  $J$  = 3.51, 12.89 Hz, 2H), 2.10 (d,  $J$  = 10.93 Hz, 2H), 1.61 (d,  $J$  = 10.93 Hz, 2H), 1.10 - 1.24 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  341.3  $[M]^+$ , 343.1  $[M+2]^+$ .

[0663]

[0664]

C. 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온. 2-(5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올(실시예 5.E 참고)(9.43 g, 31.4 mmol), 7-브로모-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(10.02 g, 29.4 mmol), [1,1'-비스(다이페닐-포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가물(2.398 g, 2.94 mmol) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(25 mL)를 교반 막대를 갖춘 환저 플라스크에서 합하였다. 용기 안 대기를 진공 하에 제거하였고, 질소 가스로 3회 대체하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였고, 120℃에서 질소 하에 35분 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 4개의 개별 컬럼으로 분리된 플래시 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 2 내지 15% 메탄올)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하였고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 혼합물을 6개 실행으로 분리된 역상 분취용 HPLC(20 내지 40% 아세트니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 수집하였고, 모든 아세토니트릴 및 일부 물을 감압 하에 25℃에서 제거하였다. 잔여의 황색 용액을 페노메넥스의 스트라타 X-C 이온 교환 수지 50 g 위에 적재하였다. 컬럼을 물, 아세트니트릴, 메탄올, 및 이어서 메탄올 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 연속하여 세척하였다. 생성물을 메탄올 세척액 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 용리하였고, 감압 하에 농축하였고, 고진공 하에 건조하여 분홍색 포말-고체로서 목적 생성물(4.85 g, 12.20mmol, 42% 수율)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.03 (d,  $J$  = 1.56 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (dd,  $J$  = 2.34, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 7.81 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.90 (tt,  $J$  = 3.71, 12.10 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (tt,  $J$  = 4.00, 10.84 Hz, 1H), 2.58 (qd,  $J$  = 2.93, 12.82 Hz, 2H), 2.14 (d,  $J$  = 10.15 Hz, 2H), 1.68 (d,  $J$  = 10.93 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.17 - 1.35 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  398.3  $[M+1]^+$ ;

[0665]

[0666]

융점 196 내지 198℃ (보정되지 않음).

[0667]

D. 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(다른 접근법). 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(1 당량) 및 트랜스-4-메톡시사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(1.5 당량), NMP 및 DIPEA를 합하였고, 127℃까지 가열하였고, 그 온도에서 18시간 동안 유지하였다. 반응 완료 시, 혼합물을 35℃까지 4시간에 걸쳐 냉각하였다. 용액을 에틸 아세테이트 및 5% 염수의 혼합물에 옮겼다. 수층을 제거하였고, 유기층을 5% 염수 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 진공 증류에 의해 저부피까지 농축하였고, 상온까지 냉각하였고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 MTBE로 세척하였고, 생성물을 진공 오븐에서 건조하여 에틸 2-(5-브로모-3-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트를 41%의 수율로 수득하였다. 에틸 2-(5-브로모-3-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트(1 당량), 물 및 85% 인산(3:1)의 혼합물을 80℃까지 1시간에 걸쳐 가열하였다. 가열을 18시간 동안 유지하여 반응을 완료시켰다. 반응 완료 시, 혼합물을 25℃까지 냉각하였고, 여과하여 황갈색 고체로서 조질 생성물을 수득하였다. 생성된 고체를 물로 세척하였고, 물에서 슬러리화하였고, 여과하였다. 고체를 여과액의 pH가 4 내지 8이 될 때까지 물로 세척하였다. 생성된 물질

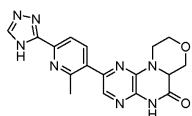
을 진공 하에 건조하여 7-브로모-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 89%의 수율로 수득하였다. 7-브로모-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2-(2-(트라이메틸실릴옥시)프로판-2-일)피리딘(1 당량), 나트륨 카보네이트(3 당량) 및  $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (0.003 당량)를 이소프로판올에서 합하였고, 70℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 표준 후처리 및 정제를 통해 93% 수율로 보호된 화합물을 수득하였다. 트라이메틸실릴-기의 제거를 위한 표준 조건을 사용하는 탈보호 및 단리를 통해 표제 화합물을 수득하였다.

[0668]

다르게는, 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(1 당량) 및 트랜스-4-메톡시사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(1.5 당량), NMP 및 DIPEA를 합하였고, 125℃까지 가열하였고, 그 온도에서 18시간 동안 유지하였다. 반응 완결 시, 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 에틸 아세테이트 및 수성 나트륨 클로라이드의 혼합물에 옮겼다. 수성층을 제거하였고, 유기층을 수성 나트륨 클로라이드 및 물로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 진공 증류에 의해 저부피까지 농축하였고, 실온까지 냉각하였고, 고체를 수집하였고, 건조하여 에틸 2-(5-브로모-3-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트를 수득하였다. 에틸 2-(5-브로모-3-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트(1 당량), 물(161 당량) 및 85% 인산(16.5 당량)의 혼합물을 80℃에서 가열하였다. 반응 완결 시, 혼합물을 25℃까지 냉각하였고, 여과하였고, 고체를 물로 세척하였다. 고체를 물에서 재현탁하였고, 여과 및 세척을 반복하였다. 생성된 물질을 건조하여 7-브로모-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 수득하였다. 7-브로모-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량), 2-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)프로판-2-올(1.08 당량) 및  $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (0.0025 당량)를 테트라하이드로푸란에서 합하였다. 혼합물을 칼륨 카보네이트(2.5 당량)의 용액으로 처리하였고, 가열 환류하였다. 40℃까지 냉각한 후, 톨루엔을 첨가하였고, 층을 분리하였다. 유기층을 칼륨 다이하이드로젠포스페이트 용액으로 세척하였고, 금속 스캐벤저(실리아본드(SiliaBond)(등록상표) 티올(Thiol))로 처리하였다. 혼합물을 여과하였고, 온도가 100℃가 될 때까지 톨루엔을 첨가하여 증류하였다. 냉각하면서, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 건조하였다. 고체를 IPA 및 물(3x:5x 부피) 중 부틸화된 하이드록시 톨루엔(BHT)( $9 \times 10^{-4}$  당량)과 합하였다. 혼합물을 65℃까지 가열하였고, 이 온도를 유지하는 동안, 물(5x 부피)을 첨가하였다. 물 중 소량의 표제 화합물(0.02 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 방치하였고, 실온까지 냉각하였고, 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 건조하여 회백색 고체로서 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(트랜스-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 수득하였다.

[0669]

**실시예 10: 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딜)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라진노[2,3-b]피라진-5-온**



[0670]

[0671]

**A. 5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴.** 3,6-다이브로모-2-메틸피리딘(4.9 g, 19.53 mmol), 구리(I) 시아나이드(1.75 g, 19.53 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드(20 mL)를 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 110℃에서 4시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 에틸렌 아세테이트로 희석하였고, 물을 함유하는 분별 깔때기에 부었고, 층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 고체를 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.88 g, 9.54 mmol, 49% 수율). MS (ESI)  $m/z$  197.3  $[M]^+$ .

[0672]

**B. 3차-부틸 3-(3,5-다이브로모피라진-2-일카바모일)모폴린-4-카복실레이트.** N,N-다이메틸포름아미드(2 mL) 및 다이클로로메탄(6 mL) 중 4-(3차-부톡시카보닐)모폴린-3-카복실산(1.500 g, 6.49 mmol) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸(1.578 g, 9.73 mmol)의 용액을 4.5시간 동안 실온에서 질소 하에 교반하였다. N,N-다이이소프로필에틸아민(2.260 mL, 12.97 mmol)을 첨가하였고, 이어서 3,5-다이브로모피라진-2-아민(3.28 g, 12.97 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하였고, 50℃에서 환류 응축기로 질소 하에 2일 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물로 희석하였고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기물을



물 및 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 30 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 연황색 포말-고체로서 목적 생성물(2.136 g, 4.58 mmol, 71% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  467 [M+1]<sup>+</sup>.

[0673]

**C. 9-브로모-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온.** 3차-부틸 3-(3,5-다이브로모피라진-2-일카바모일)모폴린-4-카복실레이트(2.132 g, 4.57 mmol)를 다이클로로메탄(45 mL)에 교반하면서 실온에서 용해하였다. TFA(9 mL)를 첨가하였고, 생성된 연황색 혼합물을 뚜껑으로 덮고 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 45℃에서 고진공 하에 건조하여 점성이 있는 황색 오일을 수득하였다. 황색 오일을 이소프로판올(습윤)(50 mL)에서 교반하면서 실온에서 용해하였다. 나트륨 바이카보네이트(3.84 g, 45.7 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 0.103 g, 0.457 mmol 및 4,5-비스(다이페닐포스포노)-9,9-다이메틸잔텐(0.239 mL, 1.372 mmol)을 첨가하였다. 플라스크 안 대기를 제거하였고, 질소로 대체하였다. 생성된 혼합물을 격렬히 교반하였고, 80℃에서 환류 응축기에서 질소 하에 2시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 물(30 mL)로 희석하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 물 및 다이에틸 에터로 완전히 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 황색 고체로서 약 90% 순도에서 목적 생성물(1.441 g, 5.05 mmol, 99% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  285 [M]<sup>+</sup>, 287 [M+2]<sup>+</sup>.

[0674]

**D. 9-(1,1-다이메틸-1-스탄나에틸)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온.** 9-브로모-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온(0.30 g, 1.052 mmol), 헥사메틸다이틴(0.414 g, 1.263 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.122 g, 0.105 mmol) 및 1,4-다이옥산(5 mL)을 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 질소 가스를 용액을 통해 5분 동안 발포하였다. 용기를 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 생성된 탁한 흑색 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 여과하였고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였고, 바이오타지 플래시 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 80% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 황백색 고체로서 목적 생성물(0.350 g, 0.948 mmol, 90% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  369.5 [M]<sup>+</sup>.

[0675]

**E. 6-메틸-5-(5-옥소(6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-9-일))피리딘-2-카보닐트릴.** 5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴(0.080 g, 0.406 mmol), 9-(1,1-다이메틸-1-스탄나에틸)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온(0.150 g, 0.406 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(0.041 g, 0.045 mmol), 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.027 g, 0.089 mmol) 및 트라이에틸아민(0.170 mL, 1.219 mmol)을 밀봉된 튜브에 위치시켰고, N,N-다이메틸포름아미드(2 mL)를 첨가하였다. 질소 가스를 반응 혼합물을 통해 5분 동안 발포하였고, 반응물을 밀봉하였고, 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 탁한 흑색 혼합물을 메탄올로 희석하였고, 여과하였고, 필터 케이크를 메탄올로 완전히 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였고, 바이오타지 플래시 크로마토그래피(헥산 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 목적 생성물(0.117 g, 0.363 mmol, 89% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  323.5 [M+1]<sup>+</sup>.

[0676]

**F. 6-메틸-5-(5-옥소(6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-9-일))피리딘-2-카복사미드.** 6-메틸-5-(5-옥소(6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-9-일))피리딘-2-카보닐트릴(0.18 g, 0.558 mmol)을 환저 플라스크에 위치시켰고, 교반하는 동안 TFA(1.6 mL) 및 황산(0.4 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음에 부었고, 과량의 산을 조심스럽게 고체 칼륨 하이드록사이드로 중화하였다. 수득된 고체를 여과하였고, 물로 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 적색 고체로서 표제 화합물(0.153 g, 0.450 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  341.5 [M+1]<sup>+</sup>.

[0677]

**G. 9-(6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-메틸-3-피리딜)-6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-5-온.** 6-메틸-5-(5-옥소(6,11,4a-트라이하이드로모폴리노[4,3-e]피라지노[2,3-b]피라진-9-일))피리딘-2-카복사미드(0.159 g, 0.467 mmol), N,N-다이메틸포름아미드 다이네오펜틸 아세탈(2 mL, 8.85 mmol) 및 다이메틸설포사이드(0.5 mL)를 플라스크에 위치시켰고, 85℃에서 1시간 동안 가열하였다. 용액을 아세트산(5 mL, 87 mmol)으로 희석하였고, 하이드라진(0.468 mL, 14.90 mmol)을 적가하였다. 반응물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 잔사를 포화된 수성 나트륨 카보네이트 용액으로 조심스럽게 중화하였다. 이어서 이 용액을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였고, 감압 하에 농축하였고, 역상 반-분취용 HPLC(5 내지 50% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA +0.1% TFA, 20분에 걸쳐)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(0.03 g, 0.082 mmol, 17.63% 수율)을 수득하였다.

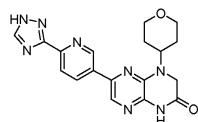
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)

7.96 - 8.04 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 4.33 (dd, *J*=3.71, 10.74 Hz, 1H), 4.15 - 4.23 (m, 2H), 3.98 (dd, *J*=3.51, 11.71 Hz, 1H), 3.51 - 3.63 (m, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 1H), 2.70 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 365.5 [M+1]<sup>+</sup>

[0678]

[0679]

**실시예 11: 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로 피라진-2(1H)-온**



[0680]

[0681]

**A. 6-브로모-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온.** 아세토니트릴(50 mL) 중 *N*-(3,5-다이브로모피라진-2-일)-2-요오도아세트아미드(실시예 5.B 참조)(6.6 g, 15.8 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(4.0 g, 31.6 mmol)의 용액에 테트라하이드로-2H-피란-4-아민(6.4 g, 63.0 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 상의 크로마토그래피(석유 에터 중 5 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(1.98 g, 40% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 313.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[0682]

**B. 4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온.** 다이옥산(10 mL) 중 6-브로모-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(1.98 g, 6.35 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(1.45 g, 1.27 mmol) 및 헥사메틸다이틴(4.0 g, 12.7 mmol)의 가스 제거된 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 질소 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 실리카 겔 컬럼(석유 에터 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 생성물(1.07 g, 42.3% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 399.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[0683]

**C. 6-(6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온.** 4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(1 당량), 5-브로모-2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(1.2 당량), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0.1 당량), 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.2 당량), 트라이에틸아민(3 당량) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드의 혼합물을 95°C에서 3시간 동안 질소 하에 가열하였다. 농축 및 크로마토그래피 정제를 통해 39% 수율로 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 463.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[0684]

**D. 6-(6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온.** 메탄올계 하이드로클로라이드 용액 중 6-(6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발하여 조질 생성물을 수득하였고, 이를 *N,N*-다이메틸포름아미드로 세척하여 34% 수율로 하이드로클로라이드 염으로서 표제 화합물을 수득하였다.

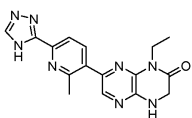
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 9.30

(s, 1H), 8.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 4.70 (t, *J*=10 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.51 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.69 (d, *J*=12.8 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 379.1 [M+1]<sup>+</sup>.

[0685]

[0686]

**실시예 12: 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온**



[0687]

[0688]

A. 7-브로모-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온. *N*-메틸피롤리디논 중 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(실시예 6.B 참고)(1 당량), 에틸아민 하이드로클로라이드(3.1 당량), *N,N*-다이이소프로필에틸아민(4 당량)의 혼합물을 105℃에서 질소 하에 14시간 동안 가열하였다. 표준 에틸 아세테이트/물 후처리를 수행하여 77% 수율로 조질 생성물을 수득하였다. 이 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. 조질 에틸 2-(5-브로모-3-(에틸아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트 및 아세트산을 메탄올에서 합하였다. 반응 혼합물을 60 내지 62℃에서 질소 하에 16시간 동안 환류하였다. 반응물을 감압 하에 농축하였고, 생성된 잔사를 메탈올로 희석하였고, 농축하였다. 생성된 잔사를 에틸 아세테이트에 용해하였고, 나트륨 카보네이트로 처리하였고, 10분 동안 pH가 약 7이 될 때까지 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축하였고, 실리카 겔 플러그 정제(헥산 중 0 내지 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 황갈색 고체로서 생성물을 수득하였다. 이어서 필터-케이크를 물에 현탁하여 칼륨 카보네이트를 제거하였다. 남아있는 고체 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 생성물을 이 과정에 의해 75%의 합한 수율로 수득하였다.

[0689]

B. 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온. 무수의 다이옥산(300 mL) 중 3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(1 당량), 비스(피나콜라토)다이보론(1.05 당량), 칼륨 아세테이트(2 당량), 칼륨 카보네이트(3 당량), [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 다이클로로메탄과의 착물(1:1)(0.1 당량)의 혼합물을 가스를 제거하였고, 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 40℃ 미만까지 냉각하였고, 7-브로모-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량), 물 및 [1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]다이클로로팔라듐(II)의 다이클로로메탄과의 착물(1:1)(0.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 가스를 제거하였고, 65 내지 70℃에서 질소 하에 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 40℃ 미만까지 냉각하였고, 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 표준 에틸 아세테이트/물 후처리를 수행하였고, 이어서 플래시 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 0 내지 5% 메탄)를 수행하였고, 에탄올로부터 재결정화하여 57% 수율로 표제 화합물을 수득하였다.

$$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6) \delta \text{ (ppm) 7.99 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.05 (q, } J = 6.77 \text{ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.18 (t, } J = 7.03 \text{ Hz, 3H); MS (ESI) } m/z \text{ 337.6 [M+1]}^+$$

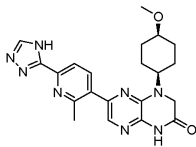
[0690]

[0691]

C. 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(다른 접근법). 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(1 당량), 테트라하이드로푸란 및 물 중 나트륨 하이드록사이드(1.1 당량)를 합하였고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고, 수집된 고체를 건조하여 회백색 고체로서 나트륨 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트를 수득하였다. 나트륨 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트 및 에틸아민(3 당량, 70중량% 용액)을 물에서 합하였고, 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 80℃까지 냉각하였고, 인산(10 당량)으로 처리하였고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 생성물을 건조하여 회색 고체로서 7-브로모-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 수득하였다. 7-브로모-1-에틸-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량), 비스피나콜다이보론(1.5 당량) 및 칼륨 아세테이트(3.2 당량)를 테트라하이드로푸란에서 합하였다. 반응물을 가열 환류하였고,  $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (0.002 당량)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응물을 실온까지 냉각하였다. 혼합물을 여과하였고, 수집된 고체를 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 원 부피의 50%까지 농축하였고, 헥산을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 건조하여 황갈색 고체로서 1-에틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 수득하였다. 1-에틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량) 및 3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(0.96 당량)을 테트라하이드로푸란에서 합하였다. 물 중 칼륨 카보네이트(2 당량) 용액을 교반하면서 플라스크에 첨가하였다. 용액을  $\text{PdCl}_2(\text{AmPhos})_2$ (0.002 당량)로 처리하였고, 65℃까지 1시간 동안 가열하였다. 용액을 MTBE로 처리하였고, 시딩하였다. 추가의 MTBE 및 시드를 반응 혼합물에 MTBE의 최종 분획을 첨가하기 전에 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였고, 건조하여 황갈색 고체로서 목적 중간체를 수득하였다. 이 중간체 및 알콜 시약(95% 에탄올 및 5% 이소프로판올)을 합하였고, 혼합물을 농축된 수성 하이드로젠 클로라이드로 처리하였고, 60℃까지 가열하였다. 농축된 수성 하이드로젠 클로라이드의 2차 증진을 수행하였고, 물질을 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 여과하였다. 고체를 IPA로 세척하였고, 건조하여 연황색 고체로서 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 하이드로

클로라이드를 수득하였다. 염을 물 및 테트라하이드로푸란에 용해하였고, 금속 스캐빈저(실리아본드(등록상표) 티올)(10중량%)로 밤새 처리하였다. 슬러리를 여과하였고, 고체를 1:1 비율의 테트라하이드로푸란/물로 행켰다. 여과액을 수성 암모늄 하이드록사이드 용액으로 처리하였고, 부피의 70%까지 감압 하에 농축하였다. 용액을 실온까지 냉각하였고, 생성된 고체를 여과하였고, 물 및 에탄올로 세척하였다. 건조된 고체를 플라스크에 옮겼고, 에탄올로 처리하였고, 65℃까지 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 밤새 방치하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하였고, 건조하여 회백색 고체로서 1-에틸-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 수득하였다.

[0692] **실시예 13: 4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온**



[0693]

[0694] **A. 5-브로모-6-메틸피콜린아미드.** TFA 및 황산의 혼합물(30 mL, 4:1, 부피/부피) 중 5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴(1.8 g, 9.14 mmol)의 용액을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 부었다. 생성된 고체를 여과하였고, 물로 세척하였고, 건조하여 백색 고체처럼 목적 생성물을 수득하였다(1.0 g, 4.65 mmol, 54% 수율). MS (ESI)  $m/z$  217.1  $[M+2]^+$ .

[0695] **B. 3-브로모-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘.** 5-브로모-6-메틸피콜린아미드(1 g, 4.65 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸아세탈(20 mL)을 교반 막대를 갖춘 100 mL 환저 플라스크에서 합하였고, 85℃에서 환류 응축기에서 질소 하에 3시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 진공 하에 건조하여 황색 오일을 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 잔사를 아세트산(10 mL)으로 희석하였고, 하이드라진(2.5 mL, 70.3 mmol)을 적가하였고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 부었다. 생성된 고체를 여과하였고, 물로 세척하였고, 건조하여 백색 고체처럼 목적 생성물을 수득하였다. 수성 여과액을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 거의 건조되도록 감압 하에 농축하여 추가적인 물질을 수득하였다. 2회분의 조합으로 목적 생성물을 수득하였다(0.7 g, 2.9 mmol, 63% 수율). MS (ESI)  $m/z$  241.1  $[M+2]^+$ . 다른 접근법: 5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴(1 당량) 및 하이드라진 모노하이드레이트(2.0 당량)를 순수 에탄올(4X 부피)에서 합하였고, 55℃까지 24시간 동안 가열하였다. 슬러리를 실온까지 냉각하였고, 여과하였다. 수집된 고체를 에탄올 및 메틸 3차-부틸 에터로 세척하였고, 고체를 건조하여 베이지색 분말로 5-브로모-6-메틸피콜린이미도하이드라자이드를 전달하였다. 5-브로모-6-메틸피콜린이미도하이드라자이드 및 포름산(15 당량)을 합하였고, 100℃까지 교반하면서 6시간 동안 가열하였다. 반응 용액을 40℃까지 냉각하였고, 메탄올로 처리하였고, 30분 동안 교반하였고, 감압 하에 반응 부피의 20%까지 농축하였다. 혼합물을 메탄올로 희석하였고, 다시 감압 하에 반응 부피의 20%까지 농축하였다. 생성된 고체를 여과하였고, 물로 세척하였고, 건조하여 회백색 분말로 표제 화합물을 수득하였다.

[0696] **C. 3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘.** 3-브로모-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘(0.7 g, 2.93 mmol) 및 3,4-다이하이드로-2H-피란(0.493 g, 5.86 mmol)을 테트라하이드로푸란(20 mL)에 용해하였다. TFA(3.34 mg, 0.029 mmol)를 첨가하였고, 생성된 용액을 70℃까지 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 에틸 아세테이트로 희석하였고, 여과하였고, 물 및 에틸 아세테이트를 함유하는 분별 깔때기 안에 부었다. 유기층을 감압 하에 농축하였다. 플래시 크래마토그래피(헥산 중 0 내지 60% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 목적 생성물을 수득하였다(0.40 g, 1.23 mmol, 42% 수율). MS (ESI)  $m/z$  325.1  $[M+2]^+$ . 다른 접근법: 3-브로모-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘(1 당량), 3,4-다이하이드로-2H-피란(2 당량) 및 메탄설포산(0.08 당량)을 테트라하이드로푸란(8X 부피)에서 합하였다. 용액을 가열하였고, 68℃에서 3.5시간 동안 교반하였고, 이어서 실온까지 냉각하였다. 트라이에틸아민(0.4 당량)을 첨가하였고, 생성된 용액을 감압 하에 농축하여 오일을 수득하였다. 오일을 아세토니트릴로 처리하였고, 고체를 수득할 때까지 반복해서 감압 하에 농축하였다. 고체를 아세토니트릴에 용해하였고, 물로 처리하였다. 현탁액을 여과하였고, 고체를 수집하였고, 건조하였다. 조질 생성물을 헥산에 슬러리화하였고, 여과하였고, 건조하여 연분홍색 고체로서 정제된 표제 화합물을 수득하였다.

[0697] **D. (시스)-4-메톡시사이클로헥산아민 하이드로클로라이드.** 환저 플라스크에, 질소 대기 하에 3차-부틸 (시



스)-4-하이드록시사이클로헥실카바메이트(7.8 g, 36.2 mmol)를 첨가하였고, 무수 테트라하이드로푸란(181.0 mL)에 현탁하였고, 0℃까지 냉각하였다. 이어서 나트륨 하이드라이드(2.174 g, 54.3 mmol)를 첨가하였고, 생성된 용액을 5분 동안 교반하였다. 제 2 플라스크에 질소 대기 하에 메틸 요오다이드(2.265 mL, 36.2 mmol)를 첨가하였고, 무수 테트라하이드로푸란(10.0 mL)에 현탁하였다. 테트라하이드로푸란 중 메틸 요오다이드 용액을 제 1 플라스크에 3분에 걸쳐 천천히 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 에틸 아세테이트(3X) 및 물 사이에 분배하였다. 유기 분획을 모았고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 응축하였다. 생성된 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 25 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 목적 분획을 합하였고, 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 이어서 염산(1,4-다이옥산 중 4 M, 23.5 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 40℃까지 1시간 동안 가열하였고, 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 표제 화합물(6.0 g, 36.2 mmol, 100% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  130.1  $[M+1]^+$ .

[0698] E. 6-브로모-4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온. 아세토니트릴(10 mL) 중 N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)-2-요오도아세트아미드(실시예 5.B 참고)(1.0 g, 2.376 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(1.038 mL, 5.94 mmol)의 용액에 (시스)-4-메톡시사이클로헥산아민 하이드로클로라이드(0.413 g, 2.495 mmol)를 첨가하였다. 용액을 55℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하였고, 아세토니트릴로 세척하였고, 감압 하에 건조하여 표제 화합물(0.442 g, 1.29 mmol, 55% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  341.3  $[M]^+$ , 343.3  $[M+2]^+$ .

[0699] F. 4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-6-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온. 6-브로모-4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(0.442 g, 1.295 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0.225 g, 0.194 mmol) 및 헥사메틸다이텐(0.322 mL, 1.554 mmol)을 다이옥산(5 mL) 중에서 합하였다. 용액을 질소 가스로 퍼징하였고, 90℃까지 스크류 캡 튜브에서 3시간 동안 가열하였다. 용액을 감압 하에 응축하였고, 바이오타지 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(0.356 g, 0.837 mmol, 65% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  426.5  $[M+1]^+$ , 427.5  $[M+1]^+$ .

[0700] G. 4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온. 4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-6-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(0.292 g, 0.687 mmol), 3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(0.244 g, 0.756 mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0.063 g, 0.069 mmol), 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.042 g, 0.137 mmol), 트라이에틸아민(0.287 mL, 2.061 mmol) 및 다이메틸포름아미드(5.0 mL)를 스크류 캡 플라스크에서 합하였고, 95℃까지 1시간 동안 가열하였다. 용액을 감압 하에 응축하였고, 바이오타지 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트, 이어서 에틸 아세테이트 중 0 내지 10% 메탄올)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(0.279 g, 0.687 mmol, 80% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  505.6  $[M+1]^+$ .

[0701] H. 4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온. 4-((시스)-4-메톡시사이클로헥실)-6-(2-메틸-6-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라진-2(1H)-온(0.279 g, 0.553 mmol)을 에탄올(15 mL) 및 하이드로젠 클로라이드(다이옥산 중 4.0 N, 5 mL)로 희석하였다. 용액을 75℃에서 1시간 동안 교반하였고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 슬러리로 응축하였고, 에탄올로 희석하였고, 초음파 처리하였다. 침전물을 여과하였고, 추가의 에탄올로 세척하였고, 이어서 아세토니트릴로 세척하였다. 조질 고체를 역상 반-분취용 HPLC(10 내지 100% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(0.040 g, 0.095 mmol, 17% 수율)을 수득하였다.

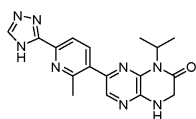
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

메탄올  $-d_4$ )  $\delta$  (ppm) 7.88 - 8.13 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.47 (br. s., 1H), 3.22 - 3.32 (m, 66H), 2.73 (s, 3H), 2.08 (br. s., 2H), 1.91 (br. s., 2H), 1.56 (br. s., 4H); MS (ESI)  $m/z$  421.2  $[M+1]^+$ .

[0702]

[0703] 융점 192 내지 195℃.

[0704] **실시예 14: 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온**



[0705]

[0706] **A. 1-이소프로필-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 7-브로모-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(실시예 7.B 참조)(0.5 g, 1.844 mmol), 헥사메틸다이틴(0.725 g, 2.213 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.213 g, 0.184 mmol) 및 1,4-다이옥산(3 mL)을 교반 막대를 갖춘 밀봉가능한 용기에서 합하였다. 질소 가스를 용액을 통해 발포하였다. 용기를 밀봉하였고, 격렬히 교반하였고, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 생성된 탁한 흑색 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 여과하였고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였고, 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 80% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 황백색 고체로서 목적 생성물(2.410 g, 77% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  357.4  $[M+2]^+$ .

[0707]

**B. 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 플라스크에 3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(0.446 g, 1.380 mmol), 1-이소프로필-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.490 g, 1.380 mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(0.139 g, 0.152 mmol), 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.092 g, 0.304 mmol), 트라이에틸아민(0.577 mL, 4.14 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드(3 mL)를 첨가하였다. 질소 가스를 반응 혼합물을 통해 5분 동안 발포하였고, 혼합물을 100℃까지 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였고, 메탄올로 행궜고, 농축 건조하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 80% 에틸 아세테이트, 이어서 다이클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여 목적 생성물(0.40 g, 0.921 mmol, 66.7% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  435.5  $[M+1]^+$ .

[0708]

**C. 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 에탄올(40 mL) 중 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.400 g, 0.921 mmol)의 교반된 혼합물에 수소화제 클로라이드(다이옥산 중 4 M, 1.381 mL, 5.52 mmol)를 50℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 질소 하에 1시간 동안 가열하였다. 현탁액을 감압 하에 농축하였고, 생성된 고체를 다이메틸설폭사이드에 용해시켰고, 실리카 겔 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 0 내지 10% 암모니아 포화된 메탄)를 사용하여 정제하여, 적갈색 고체로서 표제 화합물(0.200 g, 0.571 mmol, 62.0% 수율)을 수득하였고, 추가로 재결정화를 진행하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8.10 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 2H),

7.92 (s, 1H), 5.26 (s,  $J = 6.93$  Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.58 (d,  $J = 5.08$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J =$

6.64 Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  351.5  $[M+1]^+$ .

[0709]

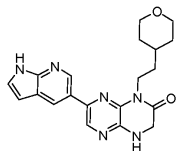
[0710]

**D. 1-이소프로필-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(다른 접근법).** 7-브로모-1-이소프로필-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량), 비스(피나콜라토)다이보론(1 당량), 칼륨 아세테이트(3 당량) 및 비스(1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센)팔라듐(0.01 당량)을 다이옥산(1.2 L)에서 합하였고, 질소로 가스를 제거하였고, 95℃까지 질소 하에 가열하였다. 에틸 아세테이트에 의한 희석, 셀라이트를 통한 여과, 농축, 에틸 아세테이트 및 헥산에 의한 마쇄, 여과 및 건조를 통해 60% 수율로 보로레이트 에스터를 수득하였다. 3차-부틸 3-(5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-카복실레이트(1 당량), 1-이소프로필-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1.2 당량), 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(0.05 당량), 나트륨 카보네이트(3 당량)를 (3:1) 다이메틸 아세트아미드 및 물에서 합하였다. 혼합물을 가스를 제거하였고, 100℃까지 밤새 가열하였다. 표준 에틸 아세테이트/물 후처리를 수행하였고, 이어서 에틸 아세테이트로 마쇄하여 41% 수율로 목적 생성물을 수득하였다.

[0711]

**실시예 15: 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라**

지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[0712]

[0713]

A. 에틸 2-(5-브로모-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트. 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일아미노)아세테이트(실시예 6.B 참고)(1.0 g, 2.95 mmol) 및 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에탄아민(0.381 g, 2.95 mmol)을 마이크로파 바이알에 위치시켰고, 다이메틸설폭사이드(2 mL)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 바디오타지 앰리스 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 150℃에서 3600초 동안 가열하였다. 조질 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 33% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물(0.5 g, 1.3 mmol, 44% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  387.1  $[M]^+$ , 389.1  $[M+2]^+$ .

[0714]

B. 7-브로모-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온. 에틸 2-(5-브로모-3-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸아미노)피라진-2-일아미노)아세테이트(0.5 g, 1.291 mmol) 및 염산(물 중 6 M, 0.215 mL, 1.291 mmol)을 에탄올(2 mL)에서 합하였고, 생성된 혼합물을 바디오타지 앰리스 옵티마이저 마이크로파 바이알에서 100℃에서 2400초 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였고, 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 33% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 표제 화합물(정량 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  341.1  $[M]^+$ , 343.1  $[M+2]^+$ .

[0715]

C. 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온. 7-브로모-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.4 g, 1.29 mmol), 헥사메틸다이틴(0.57 g, 1.75 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.2 g, 0.176 mmol)을 1,4-다이옥산(5 mL)과 함께 밀봉된 튜브에 위치시켰다. 플라스크를 비웠고, 질소로 플라싱하였고, 밀봉하였고, 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 농축하였고, 작은 부피의 용매 혼합물(에틸 아세테이트:헥산 50%)로 초음파 처리하였고, 여과에 의해 분리하여 표제 화합물(0.34 g, 0.8 mmol, 54.6% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  427  $[M+2]^+$ .

[0716]

D. 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온. 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1.0 g, 2.352 mmol), 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(0.556 g, 2.82 mmol), 트리(다이벤질리덴아세톤)팔라듐(0)(0.237 g, 0.259 mmol), 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.158 g, 0.518 mmol) 및 트라이에틸아민(0.984 mL, 7.06 mmol)을 밀봉된 튜브에서 합하였고, 다이메틸포름아미드(5 mL)를 첨가하였다. 용기 중에 대기를 진공 하에 제거하였고, 질소 가스로 대체하였다. 반응물을 100℃까지 1시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 세척액 및 여과액을 합하였고, 거의 건조되도록 농축하였다. 생성된 고체를 뜨거운 메탄올에 용해하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(5 내지 80% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)에 의해 정제하였다. 투명한 분획을 수집하였고, 암모늄 하이드록사이드로 중화하였고, 농축 건조하였다. 수득된 고체를 여과하였고, 물로 세척하였고, 고진공 하에 건조하여 표제 화합물의 수율을 수득하였다(0.10 g, 0.264 mmol, 11.2% 수율).

$^1\text{H NMR}$

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 11.71 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 10.54$  Hz, 2H), 6.48 (br. s., 1H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (t,  $J = 6.44$  Hz, 2H), 3.82 (d,  $J = 12.89$  Hz, 2H), 3.27 (t,  $J = 11.13$  Hz, 2H), 1.71 (d,  $J = 12.49$  Hz, 2H), 1.60 (br. s., 3H), 1.24 (d, 2H); MS (ESI)  $m/z$  379.2  $[M+1]^+$ ;

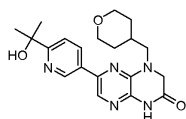
[0717]

[0718]

융점 255 내지 258℃.

[0719]

실시예 16: 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[0720]

[0721]

**A. 6-브로모-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)-2-요오도아세트아미드(실시예 5.B 참조)(8.0 g, 19.01 mmol), (테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄아민(2.63 g, 22.81 mmol) 및 다이이소프로필에틸아민(6.64 mL, 38.0 mmol)을 250 mL 환저 플라스크에 위치시켰고, 아세토니트릴(80.0 mL)에 현탁하였고, 40℃까지 16시간 동안 가열하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하였고, 아세토니트릴로 세척하였고, 이어서 헥산으로 세척하였고, 진공 하에 건조하여 표제 화합물에 수득하였다(4.89 g, 14.95 mmol, 79% 수율). MS (ESI)  $m/z$  327.4  $[M]^+$ , 329.5  $[M+2]^+$ .

[0722]

**B. 6-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 6-브로모-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(35.98 g, 110 mmol), 2-(5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올(실시예 5.E 참조)(33.0 g, 110 mmol) 및 [1,1'-비스(다이페닐-포스피노)페로센]다이클로로-팔라듐(II)과 다이클로로메탄의 착물(1:1)(8.05 g, 11.00 mmol)을 밀봉된 튜브에서 합하였고, N,N-다이메틸포름아미드(288 mL)에 현탁하였다. 이어서 반응물을 125℃까지 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 약간 냉각하였고, 가운 동안 실리카 겔 컬럼 상에 부었고, 바이오타지 SP1(헥산 중 0 내지 100%(에틸 아세테이트 중 5% 메탄올))을 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하였고, 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 마쇄하였고, 이어서 변성된 에탄올로 여러번 세척하였다. 연황색 고체를 감압 하에 건조하여 목적 화합물을 수득하였다(15.08 g, 39.3 mmol, 35.8% 수율).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 11.32

(s, 1H), 9.07 (d,  $J=1.56$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J=8.59, 2.34$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.20$  Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (d,  $J=2.73$  Hz, 2H), 3.51 (d,  $J=7.42$  Hz, 2H), 3.27 (t,  $J=11.32$  Hz, 2H), 2.09 (br. s., 1H), 1.61 (d,  $J=11.3$  Hz, 2H), 1.46 (s, 6 H), 1.24 - 1.38 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  384.2  $[M+1]^+$ ;

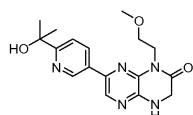
[0723]

[0724]

용점 268 내지 269℃.

[0725]

**실시예 17: 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온**



[0726]

[0727]

**A. 7-브로모-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 에틸 2-(3,5-다이브로모피라진-2-일)아미노아세테이트(실시예 1.C 참조)(1 당량), 2-메톡시에탄아민(1 당량), 다이이소프로필에틸아민(3 당량)을 다이메틸설폭사이드에 현탁하였고, 엠리스 바이오타지 마이크로파 반응기에 150℃에서 1시간 동안 가열하였다. 표준 에틸 아세테이트/물 후처리를 수행하여 조질 물질을 수득하였고, 이를 99.7% 아세트산에 현탁하였다. 반응물을 밀봉하였고, 120℃까지 가열하였고, 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모았고, 포화된 나트륨 바이카보네이트로 세척하였고, 이어서 염수로 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였다. 농축 및 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)로 27% 수율로 두 단계를 거쳐 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  287.4  $[M]^+$ , 289.4  $[M+2]^+$ .

[0728]

**B. 7-(6-(2-하이드록시프로판-2-일)피리딘-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 7-브로모-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1 당량), 2-(5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올(실시예 5.E 참조)(1 당량) 및 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)(0.2 당량)을 다이메틸포름아미드에 현탁하였다. 반응물을 질소로 퍼징하였고, 140℃까지 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하였고, 셀라이트를 통해 여과하였고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 생성된 보라색 슬러리를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 100%(에틸 아세테이트중 5% 메탄올))를 사용하여 정제하였다. 목적 분획을 합하였고, 유기 휘발성 물질을 감압 하에



제거하였다. 고체를 헥산 중 5% 에틸 아세테이트에서 마쇄하였고, 헥산으로 세척하여 38% 수율로 목적 생성물에 수득하였다.

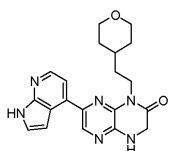
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.02 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.28 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.60 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 344.3 [M+1]<sup>+</sup>.

[0729]

[0730]

**실시예 18:** 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-[2-(테트라하이드로-피란-4-일)에틸]-3,4-다이하이드로-1H-피라지노[2,3-b]피라진-2-온



[0731]

[0732]

**A.** 7-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1-[2-(테트라하이드로-피란-4-일)에틸]-3,4-다이하이드로-1H-피라지노[2,3-b]피라진-2-온. 무수의 다이옥산 중 1-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(실시예 15.C 참조)(1 당량)의 혼합물, 4-브로모-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실산 3차-부틸 에스터(1 당량), 트리스(다이벤질리텐아세톤)팔라듐(0.13 당량), 트라이-*o*-톨릴포스핀(0.25 당량) 및 트라이에틸아민(2.8 당량)의 혼합물을 퍼징하였고, 2분 동안 가스를 제거하였고, 95℃에서 질소 하에 3 내지 4시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 지적된 반응의 완료 시, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 35% 수율로 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 479.7 [M+1]<sup>+</sup>. 3차-부틸 4-(7-옥소-8-(2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸)-5,6,7,8-테트라하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트를 메탄올계 하이드로클로라이드 용액에서 실온에서 교반하였다. TLC에 의해 지적된 반응의 완료 시, 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 상에서 정제하여 63% 수율로 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ (ppm) 11.72 (s,

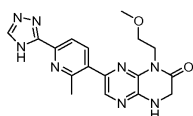
1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 6.97 (q, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.14 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.81 (dd, *J*<sub>1</sub>=2.4 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.2 Hz, 2H), 3.25 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 1.67 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.22 (m, 2H); MS(ESI): *m/z* 379.2

[M+1]<sup>+</sup>.

[0733]

[0734]

**실시예 19:** 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이azole-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온



[0735]

[0736]

**A.** 1-(2-(메톡시에틸)-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온. 7-브로모-1-(2-메톡시에틸)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(실시예 17.A 참조)(0.5 g, 1.741 mmol), 1,1,1,2,2,2-헥사메틸다이스탄난(0.856 g, 2.61 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.201 g, 0.174 mmol)을 1,4-다이옥산(20 mL)에서 합하였고, 140℃에서 2시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 에틸 아세테이트로 희석하였고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 투명한 오일로서 목적 생성물을 수득하였다(0.5 g, 1.34 mmol, 77% 수율). MS (ESI) *m/z* 373.0 [M+2]<sup>+</sup>.

[0737]

**B.** 1-(2-메톡시에틸)-7-(2-메틸-6-(4H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘-3-일)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온. 1-(2-메톡시에틸)-7-(트라이메틸스탄닐)-3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(0.5 g, 1.348 mmol), 3-브로모-2-메틸-6-(1-테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트라이아졸-3-일)피리딘(0.436 g, 1.348 mmol), 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0)(0.123 g, 0.135 mmol), 트라이-*o*-톨릴포스

핀(0.082 g, 0.270 mmol), 트라이에틸아민(0.584 mL, 4.04 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드(10 mL)를 75 mL 밀봉가능한 플라스크에서 합하였고, 플라스크 안 대기를 제거하였고, 질소로 대체하였다. 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 여과하였다. 유기층을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 메탄올 및 다이메틸설폭사이드로 희석하였고, 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(10 내지 30% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 투명한 생성물을 함유하는 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 고체상 추출 컬럼을 통해 통과시켰다. 컬럼을 물, 아세토니트릴, 메탄올, 및 메탄올 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 연속하여 세척하였다. 생성물을 메탄올 용리액 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 용리하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 헥산 중 에틸 에터로 마쇄하여 미세한 분말을 제조하고, 진공 하에 50℃에서 건조하여 백색 고체로서 목적 생성물을 수득하였다(0.05 g, 0.136 mmol, 10% 수율).

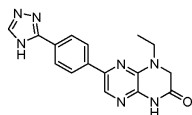
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.10 (br. s., 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (br. s., 1H), 4.13 - 4.28 (m, 4H), 3.55 (t, *J*=6.25 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.70 (br. s., 3H); MS (ESI) *m/z* 367.2[M+1]<sup>+</sup>.

[0738]

[0739]

**실시예 20: 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 하이드로클로라이드**



[0740]

[0741]

**A. 6-브로모-4-에틸-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 아세토니트릴 중 2-브로모-N-(3,5-다이브로모피라진-2-일)아세트아미드(실시예 4.A 참고)(1 당량) 및 다이이소프로필에틸아민(3 당량)의 용액에 에탄아민 하이드로클로라이드(1.05 당량)를 첨가하였다. 용액을 70℃에서 30분 동안 가열하였다. 용액을 감압 하에 응축하였고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 75% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 36% 수율로 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 257.5 [M]<sup>+</sup>, 259.4 [M+2]<sup>+</sup>.

[0742]

**B. 4-에틸-6-(4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로-피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온.** 6-브로모-4-에틸-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온(1.1 당량), 4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸(1 당량) 및 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄(0.05 당량)을 1,4-다이옥산에서 합하였고, 이어서 물 중 나트륨 카보네이트(3 당량)를 첨가하였다. 용액을 바이오타지 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기에서 120℃까지 30분 동안 가열하였다. 용액을 감압 하에 응축하였고, 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중 0 내지 10% 메탄올)를 사용하여 정제하여 45% 수율로 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 406.6 [M+1]<sup>+</sup>.

[0743]

**C. 6-(4-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-4-에틸-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 하이드로클로라이드.** 에탄올 중 4-에틸-6-(4-(4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)-3,4-다이하이드로피라진노[2,3-b]피라진-2(1H)-온을 다이옥산 중 2 N 하이드로젠 클로라이드로 처리하였다. 용액을 75℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 부분적으로 응축하였고, 냉각하였다. 차가운 에탄올을 슬러리에 첨가하였고, 생성된 침전물을 여과하였고, 추가의 차가운 에탄올로 세척하였고, 이어서 헥산으로 세척하여 82% 수율로 하이드로클로라이드 염으로서 표제 화합물을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올 -d<sub>4</sub>)

δ (ppm) 9.18 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 8.04 - 8.09 (m, 3H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.74 (q, *J*=7.03 Hz, 2H), 1.29 (t, *J*=7.03 Hz, 4H), 0.79 - 0.98 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 322.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0744]

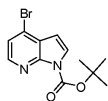
[0745]

**빌딩 블록 합성**

[0746]

하기의 빌딩 블록을 제조하였고, 본원에 기재된 바와 같은 제조 방법, 또는 당해 분야에 공지된 변형 방법을 사용하였다.

[0747] 3차-부틸 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트

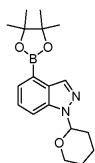


[0748]

[0749] A. 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘. 트라이플루오로메틸 설펜산 무수물(9.3 g, 33 mmol)의 용액을 *N,N*-다이메틸포름아미드(30 mL) 중 1H-피롤로[2,3-b]피리딘 7-옥사이드(3 g, 22 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 브로마이드(10.8 g, 33 mmol)의 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 급랭시켰고, 1 N 나트륨 하이드록사이드로 pH가 7이 되도록 중화하였다. 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드 및 *i*-프로판올(30 mL,  $V_m:V_p = 4:1$ )의 혼합물로 2회 추출하였다. 유기층을 합하였고, 무수의 나트륨 설펜이트 상에서 건조하였고, 농축하였고, 역상 분취용 HPLC(0 내지 30% 아세토니트릴 + 물 중 0.1% TFA + 0.1% TFA, 15분에 걸쳐)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 34.3% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  196.8  $[M+1]^+$ , 198.8  $[M+3]^+$ .

[0750] B. 3차-부틸 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-1-카복실레이트. 무수의 메틸렌 클로라이드(15 mL) 중 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(250 mg, 1.26 mmol), 다이-3차-부틸 다이카보네이트(302 mg, 1.38 mmol), 다이메틸-피리딘-4-일-아민(7.6 mg, 0.06 mmol) 및 트라이에틸아민(127 mg, 1.26 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 지적된 반응의 완료 시, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에터 중 9 내지 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 오일로서 목적 생성물(230 mg, 61% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  242.9  $[M-56+1]^+$ .

[0751] 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸



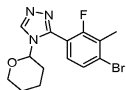
[0752]

[0753] A. 4-브로모-1H-인다졸. 클로로포름(1 mL) 중 3-브로모-2-메틸아닐린(5 g, 27 mmol)의 용액에 아세트산 무수물(5 g, 27 mmol)을 0℃에서 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 칼륨 아세테이트(0.75 g, 7.8 mmol) 및 이소아밀 니트라이트(0.78 g, 58 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 물(0.65 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축하였고, 농축된 하이드로클로라이드 산(1 mL)으로 희석하였고, 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 수성 나트륨 하이드록사이드 용액(50%)을 pH가 10이 될 때까지 첨가하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150 mL)로 세척하였고, 무수의 나트륨 설펜이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 증발하였고, 실리카 겔 컬럼(석유 에터 중 3% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 고체로서 목적 생성물(2.69 g, 34% 수율)을 수득하였다. MS (ESI):  $m/z$  197.0  $[M+1]^+$ .

[0754] B. 4-브로모-1-(테트라하이드로-피란-2-일)-1H-인다졸. 무수의 테트라하이드로푸란(40 mL) 중 4-브로모-1H-인다졸(1.82 g, 9.24 mmol), 3,4-다이하이드로-2H-피란(1.55 g, 18.48 mmol) 및 톨루엔-4-설펜산(0.26 g, 1.39 mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 질소 하에 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였고, 잔사를 실리카 겔 컬럼(석유 에터 중 3% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물(2.13 g, 81% 수율)을 수득하였다. MS (ESI):  $m/z$  280.9  $[M+1]^+$ .

[0755] C. 1-(테트라하이드로-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸. 1,2-다이메톡시-에탄(50 mL) 중 4-브로모-1-(테트라하이드로-피란-2-일)-1H-인다졸(2.13 g, 7.45 mmol), 비스(피나콜로토)다이보론(3.73 g, 14.9 mmol), 칼륨 포스페이트(2.70 g, 12.67 mmol), 팔라듐 아세테이트(0.174 g, 0.75 mmol) 및 트라이페닐포스핀(0.59 g, 2.24 mmol)의 탈기한 혼합물을 100℃에서 질소 하에 밤새 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하였고, 감압 하에 농축하였고, 실리카 겔 컬럼(석유 에터 중 10 내지 30% 에틸 아세테이트) 상에서 정제하여 고체로서 생성물(1.83 g, 74% 수율)을 수득하였다. MS (ESI):  $m/z$  329.2  $[M+1]^+$ .

[0756] 3-(4-브로모-2-플루오로-3-메틸페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸



[0757]

[0758] A. 4-브로모-3-플루오로-2-메틸아닐린. 아세트산(140 mL) 중 3-플루오로-2-메틸아닐린(25 g, 200 mmol)의 교반된 용액에 하이드로젠 브로마이드(100 mL, 200 mmol)를 0 내지 5℃에서 첨가하였고, 이어서 다이메틸 설펑사이드(72 mL)를 천천히 적가하였다(반응은 발열 반응이고 5 내지 15℃보다 큰 온도에서 다이브로모 이성질체를 형성함). 혼합물을 5 내지 15℃에서 12시간 동안 교반하였다(혼합물이 투명한 용액이 됨). 생성된 용액을 0℃까지 냉각하였고, 나트륨 하이드록사이드로 중화하였고, 이어서 pH 7이 될 때까지 나트륨 바이카보네이트로 중화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 백색 고체로서 목적 생성물(23.3 g, 114 mmol, 57% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ (ppm)

7.11 (t, J=8.20 Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.98 Hz, 1H), 3.72 (br. s., 2H), 2.07 (d, J=1.95 Hz, 3H).

[0759]

[0760] B. 4-아미노-2-플루오로-3-메틸벤조니트릴. N,N-다이메틸포름아미드(200 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-2-메틸아닐린(23 g, 113 mmol) 및 시아노구리(20.19 g, 225 mmol)의 혼합물을 140℃까지 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각한 후 여과하였고, 물 및 에틸 아세테이트(1:1)를 함유하는 분별 깔때기에 부었다. 층을 분리하였고, 유기층을 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 갈색 고체로서 목적 생성물(11.4 g, 76 mmol, 67% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d)

δ (ppm) 7.22 (t, 1H), 6.45 (d, J=8.59 Hz, 1H), 4.23 (br. s., 2H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI)

m/z 151.1[M+1]<sup>+</sup>.

[0761]

[0762] C. 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤조니트릴. 다이메틸 설펑사이드(400 mL) 및 칼륨 니트라이트(22.67 g, 266 mmol)의 혼합물을 교반하여 칼륨 니트라이트에 용해시켰고, 4-아미노-2-플루오로-3-메틸벤조니트릴(10 g, 66.6 mmol) 및 구리(I) 브로마이드(1.911 g, 13.32 mmol)를 첨가하였다. 다이메틸 설펑사이드(200 mL)로 희석한 수성의 48% 하이드로젠 브로마이드(33 mL, 266 mmol)를 적가하였고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전 전환 후, 반응 혼합물을 빙랭 물에 부었고, 차갑게 농축된 나트륨 하이드록사이드로 pH 7까지 중화하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 백색 고체로서 목적 생성물(11.4 g, 53.3 mmol, 80% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ (ppm) 7.47 (d, J=9.37 Hz, 1H), 7.33 (t, 1H), 2.39

(d, J=2.34 Hz, 3H).

[0763]

[0764] D. 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤즈아미드. TFA-황산(4:1, V/V)의 100 mL 혼합물 중 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤조니트릴(11 g, 51.4 mmol)을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전 전환 후, 반응 혼합물을 빙랭 물에 부었다. 생성된 고체를 여과하였고, 물로 세척하였고, 건조하여 백색 고체로서 목적 생성물(11.24 g, 48.4 mmol, 94% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 234.1 [M+2]<sup>+</sup>.

[0765]

E. 3-(4-브로모-2-플루오로-3-메틸페닐)-1H-1,2,4-트리아졸. 4-브로모-2-플루오로-3-메틸벤즈아미드(11 g, 47.4 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸아세탈(60 mL)을 교반 막대를 갖춘 100 mL 환저 플라스크에서 합하였고, 55℃에서 환류 응축기에서 질소 하에 3시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 진공 하에 건조하여 황색 오일을 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 잔사를 아세트산(60 mL)으로 0℃에서 희석하였고, 하이드라진 모노하이드레이트(20 mL)를 적가하였고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전 전환 후, 반응 혼합물을 빙랭 물에 부었고, 빙랭 농축한 나트륨 하이드록사이드로 pH 7이 될 때까지 중화하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 에틸 아세테이트(400 mL)에 용해하였고, 15분 동안 교반하였고, 불용성 고체를 여과하였고, 여과액을 마그네슘 설펑이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였고, 진공 하에 건조하여 갈색의 순수한 고체(4.3 g, 16.79 mmol, 35% 수율)를 수득하였고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, 클로로포름 -d) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.97 (t, *J*=8.00 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 2.44 (d, 3H).

[0766]

[0767]

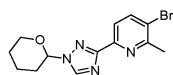
**F. 3-(4-브로모-2-플루오로-3-메틸페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸.** 메탄설폰산 (0.090 mL, 1.390 mmol)을 테트라하이드로푸란(33 mL) 중 3-(4-브로모-2-플루오로-3-메틸페닐)-1H-1,2,4-트리아졸(7.0 g, 27.3 mmol) 및 3,4-다이하이드로-2H-피란(12.68 mL, 139 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85℃에서 환류 응축기에서 질소 하에 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트 및 염수로 세척하였다. 유기층을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 30 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 용매를 감압 하에 제거하여 황색 고체로서 목적 생성물(8.8 g, 95% 수율)을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 340.0 [M]<sup>+</sup>.

[0768]

참고: 당업자에 의해 이해된 것처럼, 예를 들어, Boc 기 또는 THP 기에 의한 호변 이성질체의 대상인 헤테로사이클릭 잔기, 예를 들어 트리아졸릴 잔기의 보호는, 잠재적으로, 구조 이성질체적으로 보호된 상이한 화합물을 생기게 하고, 이는 1D-NMR과 같은 표준 분석 방법에 의해 쉽게 특징짓거나 구별될 수 없다. 그러한 구조 이성질체는 단지 하나의 구조 이성질체의 화학적 명칭에 의해서 본원에 구체적으로 지칭되지만 임의의 및 모든 가능한 구조 이성질체 및 잠재적으로 반응에 의해 형성되는 혼합물을 지칭하는 것으로 이해된다. 단일 구조 이성질체의 지칭은 그후에 또한 보호된 중간체와의 반응에 의해 형성된 후속 생성물의 명명에 적용된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 보호기의 제거 시, 오직 한 생성물이 형성되고, 이는 출발 물질인 구조 이성질체적으로 보호된 화합물과는 관련이 없다.

[0769]

**3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘**



[0770]

[0771]

**A. 3-브로모-6-요오도-2-메틸피리딘.** 나트륨 요오다이드(2 당량) 및 3,6-다이브로모-2-메틸피리딘(1 당량)을 프로피오니트릴에서 합하였고, 생성된 슬러리를 질소 하에 5분 동안 교반하였다. 요오도트라이메틸실란(0.2 당량)을 첨가하였고, 반응물을 95℃에서, 교반하면서, 질소 하에 24시간 동안 가열하였다. 슬러리를 실온까지 냉각하였고, 에틸 아세테이트 및 물의 1:1 비율의 혼합물로 희석하였다. 혼합물을 15분 동안 휘저었고, 수성 상 및 유기 상을 이어서 분리하였다. 유기층을 연속하여, 동량의 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트 용액, 나트륨 티오설페이트(5% 수용액), 및 포화된 수성 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하였다. 유기 상을 무수의 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하여 오일로서 95% 수율로 목적 생성물을 수득하였고, 이를 회백색 고체로 재결정화하였다. MS (ESI) *m/z* 297.8 [M]<sup>+</sup>, 299.8 [M+2]<sup>+</sup>.

[0772]

**B. 5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴.** 불활성 대기 하에, 3-브로모-6-요오도-2-메틸피리딘(1 당량) 및 아세토니트릴을 합하였고, 10분 동안 교반하였고, 구리 시아나이드(0.5 당량), 나트륨 시아나이드(0.8 당량) 및 추가의 아세토니트릴을 첨가하였다. 반응 슬러리를, 교반하면서, 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 용액을 실온까지 냉각하였고, 암모늄 하이드록사이드(0.5 M 수용액)로 희석하였다. 혼합물을 15 내지 30분 동안 교반하였고, 규조토를 통해 여과하였고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액 및 세척액을 합하였고, 추가로 에틸 아세테이트로 희석하였고, 용액을 15분 동안 교반하였다. 수성 상 및 유기 상을 분리하였고, 유기층을 연속해서 암모늄 하이드록사이드(0.5 M 수용액; 4회) 및 포화된 수성 나트륨 클로라이드(2회)로 세척하였고, 무수의 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하여 회백색 고체로서 92% 수율로 5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 196.9 [M]<sup>+</sup>, 198.9 [M+2]<sup>+</sup>.

[0773]

**C. 5-브로모-6-메틸피콜린이미도하이드라자이드.** 하이드라진 모노하이드레이트(2 당량)를 에탄올 중 5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴(1 당량)의 교반하는 1.2 M 현탁액에 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하였고, 이어서 여과하였다. 수집된 고체를 차가운 에탄올로 세척하였고, 이어서 차가운 3차-부틸 메틸 에터로 세척하였다. 세척한 고체를 진공 하에 건조하여 황색 고체로서 89% 수율로 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) *m/z* 228.9 [M]<sup>+</sup>, 230.9 [M+2]<sup>+</sup>.

[0774]

**D. 3-브로모-2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘.** 5-브로모-6-메틸피콜린-이미도-하이드라자이드(1

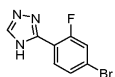
당량) 및 포름산(15 당량)을 합하였고, 교반하면서 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하였고, 메탄올로 희석하였다. 생성된 슬러리를 30분 동안 교반하였고, 이어서 총 부피의 약 20%까지 감압 하에 부분적으로 농축하였다. 생성된 혼합물을 다시 메탄올로 희석하였고, 총 부피의 약 20%까지 감압 하에 부분적으로 농축하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물로 3회 세척하였고, 감압 하에 건조하여 회백색 고체로서 84% 수율로 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  238.9 [M]<sup>+</sup>, 240.9 [M+2]<sup>+</sup>.

[0775]

**E. 3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘.** 3-브로모-2-메틸-6-(4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(1 당량), 3,4-다이하이드로-2H-피란(2 당량) 및 메탄설포산(0.1 당량)을 질소 하에 교반하는 동안, 테트라하이드로피란에서 합하였다. 반응물을 68℃까지 3.5시간 동안 가열하였다. 실온까지 1시간에 걸쳐 냉각한 후, 트라이에틸아민(0.4 당량)를 첨가하였고, 생성된 용액을 10분 동안 교반하였고, 이어서 감압 하에 농축하였다. 아세트니트릴을 첨가하였고, 과량의 테트라하이드로피란을 감압 하에 증류에 의해 제거하였고, 35℃까지 가열하였다(2회). 생성된 잔사를 아세트니트릴(1 부피)에 용해하였고, 물(2.25 부피)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 30분 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였고, 물 중 20% 아세트니트릴 용액으로 세척하였고, 감압 하에 건조하였다. 조질 생성물을 헥산으로 마쇄하였고, 여과하였고, 추가로 헥산으로 세척하였고, 진공 오븐에서 35℃에서 건조하여 회백색 고체로서 80% 수율로 목적 생성물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  324.9 [M+2]<sup>+</sup>.

[0776]

**3-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸**



[0777]

[0778]

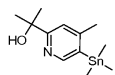
**A. 4-브로모-2-플루오로벤즈아미드.** TFA(56.0 mL, 727 mmol)-황산(14.0 mL, 263 mmol)(4:1 V/V)의 70 mL 혼합물 중 4-브로모-3-플루오로벤조니트릴(10.0 g, 50.0 mmol)의 용액을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음물에서 가온하면서 부었다. 생성물을 침전시켰고, 여과하였고, 건조하여 백색 고체로서 4-브로모-2-플루오로벤즈아미드(9.53 g, 43.7 mmol, 87% 수율)를 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  218.1 [M]<sup>+</sup>, 220.1 [M+2]<sup>+</sup>.

[0779]

**B. 3-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸.** 4-브로모-2-플루오로벤즈아미드(9.53 g, 43.7 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드 다이메틸아세탈(75.0 mL)을 500 mL 환저 플라스크에서 합하였고, 질소로 퍼징하였다. 반응물을 85℃에서 2시간 동안 가열 환류하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였고, 진공 하에 건조하여 황색 오일을 수득하였다. 오일을 농축된 아세트산(75.0 mL)에 현탁하였고, 0℃까지 냉각하였다. 하이드라진 하이드레이트(21.88 g, 437 mmol)를 적가하였고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 차가운 얼음에 가온하면서 부었고, 다이클로로메탄(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 백색 고체로서 3-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸(7.20 g, 29.7 mmol, 68.1% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  241.9 [M]<sup>+</sup>, 243.9 [M+2]<sup>+</sup>.

[0780]

**2-(4-메틸-5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올**



[0781]

[0782]

**A. 2-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)프로판-2-올.** 2,5-다이브로모-4-메틸피리딘(4.0 g, 15.94 mmol)을 톨루엔(60.0 mL)에 용해하였고, 반응물을 -78℃까지 냉각하였다. 부틸리튬(7.01 mL, 17.54 mmol)을 적가하였고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 아세톤(4.69 mL, 63.8 mmol)을 이어서 첨가하였고, 반응물을 실온까지 가온하였고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 암모늄 클로라이드로 급랭시켰고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)에서 추출하였고, 물로 세척하였고, 이어서 염수로 세척하였다. 유기물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)프로판-2-올(2.33 g, 10.13 mmol, 63.5 % 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  230.3 [M]<sup>+</sup>, 232.3 [M+2]<sup>+</sup>.

[0783]

**B. 2-(4-메틸-5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올.** 2-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)프로판-2-올(2.33 g, 10.13 mmol) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(1.045 g, 1.013 mmol)을 압력 튜브에 첨가하였고, 1,4-다이옥산(33.8 mL)에 현탁하였다. 1,1,1,2,2,2-헥사메틸다이스타난(2.99 mL, 12.15 mmol)을 이어서

첨가하였고, 150℃까지 30분 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하였고, 셀라이트를 통해서 여과하였고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 이어서 에틸 아세테이트(3 x 200 mL) 및 물로 추출하였다. 유기 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 화합물을 바이오타니 컬럼 상에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 2-(4-메틸-5-(트라이메틸스탄닐)피리딘-2-일)프로판-2-올(1.75 g, 5.57 mmol, 55.0% 수율)을 수득하였다.

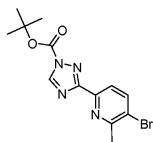
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.31 (s, 1H), 7.51 (s, 1H),

5.25 (br. s., 1H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 0.65 (br. s., 3H), 0.34 (s, 6H).

[0784]

[0785]

### 3차-부틸-3-(5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-카복실레이트



[0786]

[0787]

**A. 5-브로모-6-메틸피리딘노니트릴.** 기계 교반기 및 질소 주입구가 장착된 1-L, 3목, 환저 플라스크를 3,6-다이브로모-2-메틸피리딘(150 g, 0.59 mmol), 구리(I) 시아나이드(42.8 g, 0.47 mmol) 및 나트륨 시아나이드(23 g, 0.47 mmol)로 충전하였다. 혼합물에 N,N-다이메틸포름아미드(300 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 95℃까지 가열하였고, 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 상온까지 냉각하였고, 교반하는 동안 에탄올(3 L)에 부었다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였고, 여과액을 감압 하에 농축하였고, 물(3 L) 및 에틸 아세테이트(3 L) 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하였고, 염수(2 x 600 mL)로 세척하였고, 무수의 나트륨 셀레이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 플러그 정제(헥산 중 0 내지 5% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 백색 고체로서 생성물(61.5 g, 45% 수율)을 수득하였다. 추가로, 출발 물질의 혼합물의 19.32 g(14%) 및 생성물을 단리하였다. **다른 접근법:** 3,6-다이브로모-2-메틸피리딘(1 당량) 및 나트륨 요오다이드(2 당량)를 프로피오니트릴(15X 부피)에서 합하였다. 혼합물을 교반하였고, 요오도트라이메틸실란(0.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열하였고, 95℃에서 24시간 동안 교반하였고, 실온까지 냉각하였고, 에틸 아세테이트 및 물로 회석하였다. 유기 상을 수성 나트륨 바이카보네이트, 수성 나트륨 티오설페이트 및 수성 나트륨 클로라이드로 세척하였다. 유기층을 나트륨 셀레이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 에틸 아세테이트를 추가하면서 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 생성물을 진공 하에 고체 화시켜 회백색 고체로서 3-브로모-6-요오도-2-메틸피리딘을 수득하였다. 아세토니트릴(7X 부피) 중 3-브로모-6-요오도-2-메틸피리딘(1 당량)을 구리 시아나이드(0.5 당량), 나트륨 시아나이드(0.8 당량) 및 추가의 아세토니트릴(3X 부피)로 처리하였다. 반응 슬러리를 80℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 수성 암모늄 하이드록사이드(1.2 당량)로 처리하였고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 회석하였고, 상을 분리하였다. 유기층을 수성 암모늄 하이드록사이드 및 수성 나트륨 클로라이드로 세척하였고, 나트륨 셀레이트 상에서 건조하였고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다.

[0788]

**B. 5-브로모-6-메틸피리딘노하이드라존아미드.** 500-mL, 3목, 환저 플라스크에 5-브로모-6-메틸피리딘노니트릴(101.5 g, 0.515 mol), 에탄올(122 mL) 및 하이드라진 하이드레이트(50 mL, 1.03 mol)를 첨가하였다. 생성된 매우 진한 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 추가의 에탄올(50 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 일주일 에 걸쳐 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 차가운 에탄올(100 mL) 및 차가운 헥산(50 mL)으로 세척하였다. 고체를 진공 오븐에서 건조하여 회백색 고체로서 생성물(110 g, 93% 수율)을 수득하였다.

[0789]

**C. 3-브로모-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘.** 500-mL, 3목, 환저 플라스크에 기계 교반기, J-KEM 온도 조절기와 연결된 열전대 및 환류 응축기를 장착하였다. 플라스크를 5-브로모-6-메틸피리딘노하이드라존아미드(100 g, 0.463 mol) 및 포름산(250 mL)으로 충전하였다. 생성된 용액을 100℃까지 가열하였고, 48시간 동안 교반하였다. 포름산을 감압 하에 제거하였고, 생성된 슬러리를 격렬히 교반하는 동안, 물(1.5 L)로 처리하였다. 혼합물을 여과하였고, 물(300 mL)로 세척하였다. 고체를 환저 플라스크에 옮겼고, pH 7이 될 때까지 물(1 L) 및 1 M 나트륨 하이드록사이드 용액으로 처리하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였고, 여과하였고, 물(300 mL)로 세척하였고, 진공 오븐에서 30 내지 35℃에서 48시간 동안 건조하여 백색 고체로서 생성물(96 g, 92% 수율)을 수득하였다.

[0790]

**D. 3-브로모-2-메틸-6-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘.** 테트라하이드로

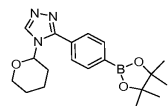
푸란(780 mL) 중 3-브로모-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(96.0 g, 0.4 mol)의 현탁액에 3,4-다이하이드로-2H-피란(72.5 mL, 0.8 mol) 및 메탄설폰산(3.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 65℃까지 가열하였고, 생성된 황색 용액을 65℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 상온까지 냉각하였고, 트라이에틸아민(23 mL)으로 급랭시켰고, 감압 하에 농축하였고, 추가로 고진공 하에 1시간 동안 건조하였다. 생성된 오일을 아세토니트릴(250 mL)에서 용해하였고, 용액을 격렬히 교반하는 동안 물(750 mL)에 첨가하였다. 추가의 아세토니트릴(80 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하였고, 1:4 비율의 아세토니트릴/물(800 mL)로 세척하였고, 진공 오븐에서 48시간 동안 건조하여 백색 고체로서 생성물(110 g, 85% 수율)을 수득하였다. 생성물을 실리카 겔 플로그 정제(1:1 비율의 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 추가로 정제하여 백색 고체로서 88 g의 순수 생성물 및 16.2 g의 덜 순수한 생성물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  239.1  $[M]^+$ , 241.1  $[M+2]^+$ .

[0791]

**E. 3차-부틸 3-(5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-카복실레이트.** 다이옥산(4 L) 중 3-브로모-2-메틸-6-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(300 g, 1.25 mol)의 혼합물에 나트륨 카보네이트(398 g, 3.75 mol)를 첨가하였고, 이어서 물(4 L)을 첨가하였다. 다이-3차-부틸 다이카보네이트(274 g, 1.25 mol)를 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 냉수(약 10 L)로 희석하였고, 에틸 아세테이트(4 L x 3)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 염수로 세척하였고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 농축하여 연황색 고체로서 생성물(254 g, 60% 수율)을 수득하였다.

[0792]

**4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸**



[0793]

[0794]

**A. 에틸 4-브로모벤즈이미데이트 하이드로클로라이드.** 에탄올(500 mL) 중 4-브로모벤조니트릴(17.65 g, 97 mmol)의 용액을 염화수소 가스로 0℃에서 15분 동안 산성화하였다. 용액을 16시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 응축하여 표제 화합물(23.35 g, 99%)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  228.1  $[M]^+$ , 230.4  $[M+2]^+$ .

[0795]

**B. 3-(4-브로모페닐)-4H-1,2,4-트리아졸.** 에틸 4-브로모벤즈이미데이트 하이드로클로라이드(35.6 g, 135 mmol), 포름산 하이드라자이드(16.16 g, 269 mmol) 및 트라이에틸아민(75 mL, 538 mmol)을 스크류 캡 플라스틱에서 합하였고, 85℃까지 16시간 동안 가열하였다. 용액을 감압 하에 응축하여 고체를 수득하였고, 물 및 에틸 아세테이트(3X) 사이에 분배하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 고체를 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 초음파 처리하였고, 여과하였고, 건조하여 표제 화합물(14.6 g, 65.2 mmol, 48% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  224.1  $[M]^+$ , 226.1  $[M+2]^+$ .

[0796]

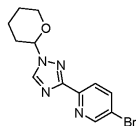
**C. 3-(4-브로모페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸.** 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 3-(4-브로모페닐)-4H-1,2,4-트리아졸(14.1 g, 62.9 mmol), 3,4-다이하이드로-2H-피란(10.59 mmol) 및 메탄설폰산(1.19 g, 6.29 mmol)의 용액을 75℃에서 2시간 동안 가열하였다. 용액을 응축하였고, 나트륨 바이카보네이트 용액 및 에틸 아세테이트(3X) 사이에 분배하였고, 유기물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 고체를 헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 마쇄하여 표제 화합물(8.1 g, 26.3 mmol, 70% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  308.4  $[M]^+$ , 310.5  $[M+2]^+$ .

[0797]

**D. 4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸.** 3-(4-브로모페닐)-4-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸(8.1 g, 26.3 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(6.67 g, 26.3 mmol) 및 칼륨 아세테이트(10.32 g, 105 mmol)를 다이메틸포름아미드(100 mL)에서 합하였다. 용액을 질소 가스로 2분 동안 퍼징하였다. 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄(1.07 g, 1.31 mmol)을 이어서 첨가하였고, 용액을 100℃까지 16시간 동안 가열하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하였고, 여과액을 감압 하에 응축하여 탁한 오일을 수득하였다. 오일을 바이오타지 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 70% 에틸 아세테이트)를 통하여 정제하였고, 건조하여 무수 고체를 수득하였다. 고체를 헥산으로 희석하였고, 초음파 처리하였고, 여과하였고, 건조하여 표제 화합물(7.1 g, 20.0 mmol, 71% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  356.5  $[M+1]^+$ .



[0798] 5-브로모-2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘



[0799]

[0800] A. (E)-5-브로모-N-((다이메틸아미노)메틸렌)피콜린아미드. 5-브로모피콜린아미드(0.500 g, 2.49 mmol) 및 다이메틸포름아미드 다이메틸아세탈(20 mL)의 용액을 85℃까지 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 응축하였고, 생성물을 직접적으로 다음 단계에 사용하였다(0.604 g, 95% 수율). MS (ESI)  $m/z$  257.1  $[M+1]^+$ .

[0801]

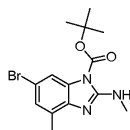
B. 5-브로모-2-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘. (E)-5-브로모-N-((다이메틸아미노)메틸렌)피콜린아미드(0.604 mg, 2.36 mmol) 및 하이드라진(2.12 g, 66.1 mmol)의 용액을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하였고, 물로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과를 통해 수집하였고, 진공 하에 건조하여 표제 화합물(0.442 g, 83% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  226.1  $[M+1]^+$ .

[0802]

C. 5-브로모-2-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘. 테트라하이드로푸란 중 5-브로모-2-(1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘(0.342 mg, 1.52 mmol), 3,4-다이하이드로-2H-피란(0.256 g, 3.04 mmol) 및 4-메틸벤젠설포산(0.058 g, 0.30 mmol)의 용액을 75℃까지 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축하였고, 바이오타지 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 0 내지 20% 메탄올)를 사용하여 정제하여 오일(0.614 g, 1.9 mmol, 100% 초과 수율)로서 반-투명한 생성물을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  309.4  $[M]^+$ , 311.1  $[M+2]^+$ .

[0803]

3차-부틸 6-브로모-4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트



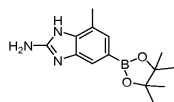
[0804]

[0805] A. (6-브로모-4-메틸벤조이미다졸-2-일)-N-메틸아민. N,N-다이메틸포름아미드(1.0 mL) 중 이소티오시아나토메탄(0.055 g, 0.746 mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(1.5 mL) 중 5-브로모-3-메틸벤젠-1,2-다이아민(0.150 g, 0.746 mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 천천히 적가하였다. 냉욕을 제거하였고, 반응 혼합물을 뚜껑으로 덮고 실온에서 48시간 동안 교반하였다. N-(3-다이메틸아미노프로필)-N'-에틸카보다이이미드 하이드로클로라이드(0.157 g, 0.821 mmol)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 뚜껑으로 덮고 40℃에서 밤새 가열하였다. 생성된 혼합물을 메탄올로 희석하였고, 여과하였고, 역상 분취용 HPLC(10 내지 50% 아세토니트릴 + 물 중 TFA 0.1% + 0.1% TFA, 30분에 걸쳐)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하였고, 대부분의 용매를 감압 하에 제거하였다. 아세토니트릴을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 스트라타 이온 교환 컬럼 상에 적재하였다. 컬럼을 물, 아세토니트릴, 메탄올, 및 메탄올 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 연속적으로 세척하였다. 생성물을 메탄올 중 5% 암모늄 하이드록사이드로 용리하였고, 감압 하에 농축하였고, 고진공 하에 건조하여 연황색 왁스성 고체로서 목적 생성물(0.128 g, 0.53 mmol, 72% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  240  $[M]^+$ , 242  $[M+2]^+$ .

[0806]

B. 3차-부틸 6-브로모-4-메틸-2-(메틸아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-1-카복실레이트. (6-브로모-4-메틸벤조이미다졸-2-일)-N-메틸아민(0.128 g, 0.533 mmol), 다이이소프로필에틸아민(0.464 mL, 2.67 mmol), 다이-3차-부틸 다이카보네이트(0.349 g, 1.599 mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드(5 mL)를 100 mL 환적 플라스크에서 합하였고, 뚜껑을 덮고, 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 층을 분리하였고, 유기물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였고, 플래시 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 30% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 황색 왁스성 고체로서 목적 생성물(0.092 g, 0.27 mmol, 51% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  340  $[M]^+$ , 342  $[M+2]^+$ .

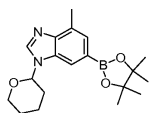
[0807] 7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민



[0808]

[0809] A. 7-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-아민. 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤젠-1,2-다이아민(실시예 1.G 참조)(500 mg, 2.015 mmol) 및 시안산 브로마이드(0.484 mL, 2.418 mmol)를 환저 플라스크에 실온에서 첨가하였고, 메탄올(10.0 mL)에 현탁하였고, 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였고, 이어서 포화된 나트륨 바이카보네이트를 첨가하였다. 침전물을 여과를 통해 수집하였고, 에틸 아세테이트로 세척하였고, 감압 하에 건조하여 표제 화합물(557 mg, 2.039 mmol, 정량적인 수율)을 수득하였다. 화합물을 추가의 정제 또는 특성화 없이 앞으로 운반하였다. MS (ESI)  $m/z$  273.8  $[M+1]^+$ .

[0810] 4-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸



[0811]

[0812] A. 6-브로모-4-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸. 6-브로모-4-메틸-1H-벤조[d]이미다졸(1.02 g, 4.83 mmol)을 테트라하이드로푸란(10 mL)에 실온에서 교반하면서 질소 하에 용해하였다. 3,4-다이하이드로-2H-피란(3.5 mL, 38.4 mmol) 및 메탄설포산(0.032 mL, 0.48 mmol)을 첨가하였고, 생성된 혼합물을 75°C에서 49시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하였고, 에틸 아세테이트로 희석하였고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트 및 염수로 세척하였다. 유기물을 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 연황색 고체로서 목적 생성물(1.32 g, 4.47 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  295.1  $[M]^+$ , 297.3  $[M+2]^+$ .

[0813] B. 4-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸. 6-브로모-4-메틸-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸(1.320 g, 4.47 mmol), 비스(피나콜라토)다이보론(1.192 g, 4.70 mmol), [1,1'-비스(다이페틸포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)과 다이클로로메탄의 착물(1:1)(183 mg, 0.22 mmol), 칼륨 아세테이트(1.317 g, 13.4 mmol) 및 다이메틸 설펡사이드(9 mL)를 환저 플라스크에서 합하였고, 교반하였다. 플라스크 안 대기를 진공 하에 제거하였고, 질소로 3회 대체하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 질소 하에 1.5 시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 완전히 세척하였다. 여과액을 물로 2회, 염수로 1회 세척하였고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하였고, 여과하였고, 감압 하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트)로 황색을 띤 황갈색 포말-고체로서 약 90% 순도로 목적 생성물(1.31 g, 3.83 mmol, 77% 수율)을 수득하였다. MS (ESI)  $m/z$  343.2  $[M+1]^+$ .

[0814] 생물학적 실시예

[0815] 생화학적 어세이

[0816] TOR HTR-FRET 어세이. 하기는 시험 화합물의 TOR 키나아제 억제 활성을 결정하기 위해 사용될 수 있는 어세이의 실시예이다. TOR 키나아제 억제제를 DMSO에서 용해하였고, 10 mM 저장 용액으로 제조하였고, 실험을 위해 적당히 희석하였다. 시약을 하기와 같이 제조하였다:

[0817] "단순 TOR 완충액"(고 글라이세롤 TOR 분획을 희석하기 위해 사용): 10 mM 트리스 pH 7.4, 100 mM NaCl, 0.1% 트윈(Tween)-20, 1 mM DTT. 인비트로젠(Invitrogen) 제조함 TOR 효소(카탈로그 번호 PV4753)를 0.200  $\mu$ g/mL의 어세이 농도까지 이 완충액에서 희석하였다.

[0818] ATP/기질 용액: 0.075 mM ATP, 12.5 mM  $MnCl_2$ , 50 mM Hepes, pH 7.4, 50 mM  $\beta$ -GOP, 250 nM 마이크로시스틴

LR, 0.25 mM EDTA, 5 mM DTT 및 3.5  $\mu\text{g/mL}$  GST-p70S6.

- [0819] 검출 시약 용액: 50 mM HEPES, pH 7.4, 0.01% 트리톤(Triton) X-100, 0.01% BSA, 0.1 mM EDTA, 12.7  $\mu\text{g/mL}$  Cy5- $\alpha$ GST 아머샴(Amersham)(카탈로그 번호 PA92002V), 9 ng/mL  $\alpha$ -인산 p70S6(Thr389)(셀 시그널링 마우스 모노클로날(Cell Signaling Mouse Monoclonal) 번호 9206L), 627 ng/mL  $\alpha$ -마우스 란스 유(Lance Eu)(펄킨 엘머(Perkin Elmer) 카탈로그 번호 AD0077).
- [0820] 단순 TOR 완충액 20  $\mu\text{l}$ 에 DMSO 중 시험 화합물 0.5  $\mu\text{l}$ 를 첨가하였다. 반응을 시작하기 위해 ATP/기질 용액 5  $\mu\text{l}$ 를 단순 TOR 완충액(대조군) 20  $\mu\text{l}$ 에 첨가하였고, 상기 제조된 화합물 용액에 첨가하였다. 어세이를 5  $\mu\text{l}$ 의 60 mM EDTA 용액을 첨가함으로써 60분 후에 중단하였다; 10  $\mu\text{l}$ 의 검출 시약 용액을 이어서 첨가하였고, 혼합물을 란스 유 TR-FRET(320 nm에서 여기 및 495/520 nm에서 방출)로 검출하기 위해 설정된 펄킨-엘머 엔비전 마이크로플레이트 리더(Perkin-Elmer Envision Microplate Reader)로 판독하기 전에 2시간 이상 동안 방치하였다.
- [0821] 헤테로아릴 화합물 합성
- [0822] 본원에 기재된 헤테로아릴 화합물을 TOR HTR-FRET 어세이에서 시험하였고, 상기 활성을 갖는 것으로 밝혀졌고, 이때 모든 화합물은 어세이 중 10  $\mu\text{M}$ 의 미만의  $\text{IC}_{50}$ 을 갖고, 일부 화합물은 0.005 nM 내지 250 nM의  $\text{IC}_{50}$ 을 갖고, 다른 화합물은 250 nM 내지 500 nM의  $\text{IC}_{50}$ 을 갖고, 다른 화합물은 500 nM 내지 1  $\mu\text{M}$ 의  $\text{IC}_{50}$ 을 갖고, 다른 화합물은 1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의  $\text{IC}_{50}$ 을 갖는다. 화학식 I 및 화학식 II의 화합물에 대한  $\text{IC}_{50}$  값은, 2009년 10월 26일자 출원된 미국특허출원 제12/605,791호에서 발견할 수 있고(제 141면 내지 제 187면의 표 1 참조), 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입되었다.
- [0823] 본원에 기재된 실시양태는 기재된 실시양태의 일부 양상의 예시로서 의도된, 실시예에 기재된 특정 실시양태 및 본 개시내용에 포함되는, 기능적으로 등가인 임의의 실시양태에 의해 이의 범주가 제한되지 않는다. 실제로, 본원에 기재되고 제시된 것 이외에 본원에 기재된 실시양태의 다양한 변형이 당해 분야의 숙련자들에게 명백하고, 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.
- [0824] 다양한 참고 문헌이 인용되었지만, 이의 개시내용은 이의 전체 내용이 참고로서 본원에 혼입된다.