



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0076022
(43) 공개일자 2010년07월05일

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7010615

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년10월15일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년05월14일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/063841

(87) 국제공개번호 WO 2009/050183

국제공개일자 2009년04월23일

(30) 우선권주장

07118726.4 2007년10월17일

유럽특허청(EPO)(EP)

08151336.8 2008년02월12일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

쇼, 던칸

영국 알에이치12 5에이비 서식스 호르삼 웜블허스트 로드 노파르티스 호르삼 리서치 센터

르블랑, 캐서린

영국 알에이치12 5에이비 서식스 호르삼 웜블허스트 로드 노파르티스 호르삼 리서치 센터

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

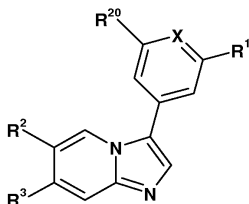
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) ALK 억제제로서 유용한 이미다조 [1,2-A] 피리딘 유도체

(57) 요약

유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태의 하기 화학식 I의 화합물은 ALK-5 및/또는 ALK-4 수용체에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용하다. 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 상기 화합물의 제조 방법 또한 기재되어 있다. 이들 화합물은 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환, 예컨대 폐 고혈압, 폐 섬유증, 간 섬유증, 암, 근육 질환, 예컨대 근육 위축 및 근육 퇴행위축, 및 전신성 골격 장애, 예컨대 골다공증의 치료에 유용하다.

<화학식 I>



상기 식에서, R¹, R², R³ 및 R²⁰은 본 명세서에 나타낸 바와 같은 의미를 갖는다.

(72) 발명자

리조스, 디미트리오스

스위스 체하-4057 바젤 오펜부르거스트라쎄 47

리치, 캐시

영국 피오14 3엔티 한츠 페어햄 스투빙톤 쿡쿠 레
인 155

퍼밍거, 비키

영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서식스 호르삼 워
블허스트 로드 노파르티스 호르삼 리서치 센터

루이스, 사라

영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서식스 호르삼 워
블허스트 로드 노파르티스 호르삼 리서치 센터

호른스페르거, 베누아

프랑스 에프-68130 알키쉬 뒤 데 수르스 9

스테플, 니콜라우스, 요하네스

독일 79540 뢰라흐 페스탈로찌스트라쎄 45

마일리, 스벤

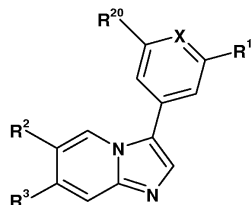
독일 79539 뢰라흐 테오도르 호이스-스트라쎄 19

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 CR⁴ 또는 N이고;

R¹은 아릴, 헤테로시클릴, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₁₀-시클로알킬, C₅-C₁₀ 시클로알케닐, C(O)NR⁵R⁶, 할로, C₁-C₇ 알콕시, 알킬티오, 히드록실, C₁-C₇ 알킬카르보닐, 카르복시, 카르보닐, 시아노 및 술폰아미드로부터 선택되고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로시클릴 기는 각각 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R²는 H, 할로젠, OH, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, NR⁷R⁸ 및 Z로부터 독립적으로 선택되고;

R³은 H, 할로젠, C₂-C₇ 알킬, 아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 기는 히드록시, 시아노, 아미노, C₁-C₇ 알킬아미노 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 아릴 및 헤테로시클릴 기는 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환되고, 각각의 R^x는 C₁-C₇ 알킬; 히드록실; 카르보닐; 아미노카르보닐; C₁-C₇ 알킬아미노카르보닐; 아미노; C₁-C₇ 알킬아미노; C₁-C₇ 알킬티오; 술폰아미노; 카르보닐아미노; C₁-C₇ 알킬카르보닐아미노; C₁-C₇ 알킬아미노카르보닐; C₁-C₇ 알킬카르보닐; 할로젠; 옥소; 카르복실; C₁-C₇ 알콕시; 벤질옥시; C₁-C₇ 알콕시카르보닐; 아미노술폰; 시아노; 술폰; 술팜; 술폰사이드; -L-C₃-C₁₀-시클로알킬, -L-C₅-C₁₀ 시클로알케닐; -L-아릴; -L-het; 카르보닐옥시; C₁-C₇ 아미노알킬; C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬; C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알콕시; C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬카르보닐; 및 화학식 P-NH-Q-T의 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^x 기 자체는 각각 OH, COOH, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, 아릴, 아미노, C₁-C₇ 알킬아미노, het, 시아노, 술폰, 술팜, 술폰사이드, 히드록시-C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시, C₁-C₇ 알콕시카르보닐 및 C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되거나; 또는

2개의 R^x 기가 존재하는 경우, 이들은 함께 결합되어 R³에 융합된 고리계를 형성할 수 있고, 상기 고리계는 각각 히드록실, C₁-C₇ 알킬, 아릴, 아미노, C₁-C₇ 알킬아미노, 헤테로시클릴, 시아노, 할로, 술폰, 술팜, 술폰사이드, 히드록시-C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시 및 C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

각각의 L은 독립적으로 결합, -C(O)-, -C(O)NH-, C₁-C₆ 알킬렌 연결기, C₁-C₆ 알킬렌카르보닐 연결기 또는 C₁-C₆ 알킬렌옥시 연결기이고;

P는 -C(O)-, C₁-C₆ 알킬렌 연결기, C₁-C₆ 알킬렌카르보닐 연결기 또는 C₁-C₆ 알킬렌옥시 연결기이고;

Q는 -C(O)-, C₁-C₆ 알킬렌 연결기 또는 C₁-C₆ 알킬렌카르보닐 연결기이고;

T는 아릴, het, NR^aR^b 또는 C₃-C₈ 시클로알킬이고;

R^a 및 R^b는 각각 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R⁴는 H, OH 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택되고;

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 각각 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R⁸은, 각각 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 및 OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 C₅-C₇ 시클로알킬 및 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기로부터 선택되고;

Z는, 각각 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₈ 시클로알킬, OH, CN, 할로, -C(O)H, -C(O)OC₁-C₆ 알킬, -C(O)NR⁹R¹⁰, -(CH₂)_pNR¹¹R¹², -(CH₂)_nhet, -NR¹³C(O)C₁-C₆ 알킬, -S(O)₂NHR¹⁴ 및 -NR¹⁴S(O)₂C₁-C₆ 알킬 (여기서 각각의 알킬 기는 OH, COOR^c 및 할로겐으로 임의로 치환됨)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택되고;

각각의 het는 독립적으로, 각각 OH, C₁-C₆ 알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기이고;

R^c는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

n 및 p 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

R⁹, R¹¹, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 H, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬 및 C₃-C₈ 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R¹⁰은 H이거나; 또는 OH, C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, -(CH₂)_mNR¹⁵R¹⁶, -(CH₂)_tCOOR^d 및 C₅-C₇ 시클로알킬로부터 선택되거나; 또는

R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기는 OH, C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

m은 2 또는 3이고;

t는 1, 2 또는 3이고;

R^d는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

R¹²는 H, C₁-C₆ 알킬 및 (CH₂)_qNR¹⁷R¹⁸로부터 선택되고;

q는 2, 3 또는 4이고;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 H 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는

R¹⁵ 및 R¹⁶은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기는 OH, C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃

알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되거나; 또는

R^{17} 및 R^{18} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기는 OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

R^{20} 은 H, 할로, $NR^{21}R^{22}$ 및 OR^{23} 으로부터 선택되고;

R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 H, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 N-함유 헤테로시클릭 기를 형성하고;

단, R^3 이 H가 아닌 경우에 R^2 는 H, 할로, OH, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; R^3 이 H인 경우에 R^2 는 할로젠, NR^7R^8 또는 Z이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 $C(O)NR^5R^6$, C_1-C_6 알콕시, C_5-C_6 시클로알케닐, 할로젠, 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 시클로알케닐, 헤테로아릴 및 아릴 기가 할로젠, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 이 H, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 피리디닐인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^3 이 H, 페닐 또는 피리디닐이고, 여기서 페닐 및 피리디닐 기가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, OH, CN, 할로, $-C(O)H$, $-C(O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nhet$, $-NR^{13}C(O)C_1-C_6$ 알킬 및 $-NR^{14}S(O)_2C_1-C_6$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

R^9 , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 가 각각 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^{10} 이 H이거나; 또는 OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ 및 C_5-C_7 시클로알킬로부터 선택되거나; 또는

R^9 및 R^{10} 이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기가 OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

m이 2 또는 3인

화합물.

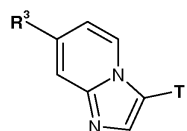
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H인 화합물.

청구항 6

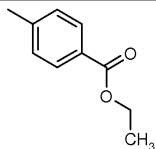
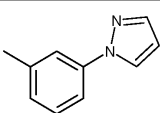
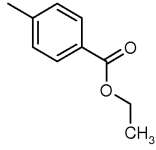
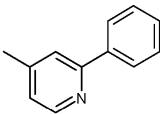
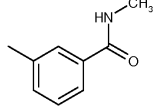
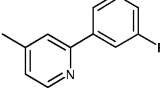
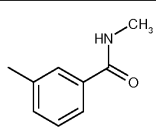
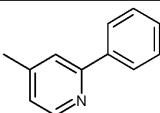
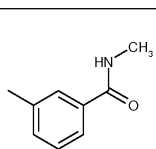
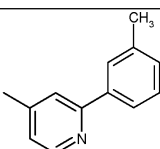
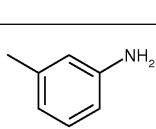
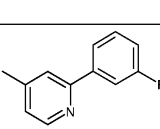
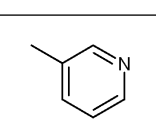
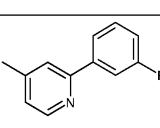
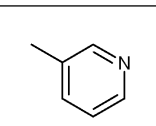
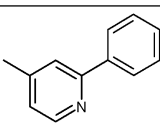
제1항에 있어서, R^3 및 T가 하기 나타낸 바와 같은 하기 화학식 X의 화합물인 화합물.

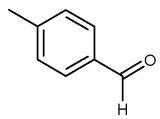
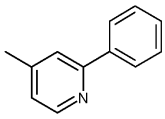
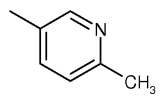
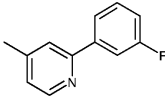
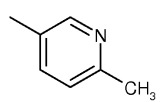
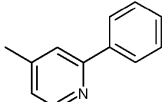
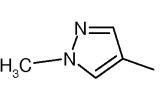
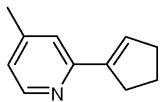
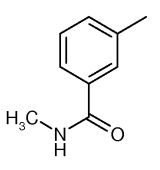
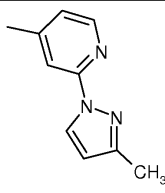
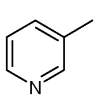
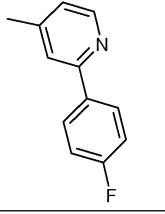
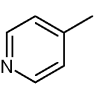
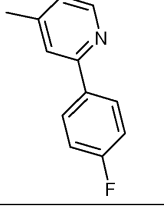
<화학식 X>

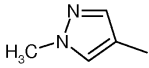
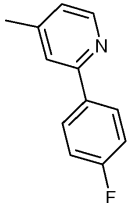
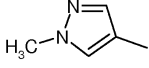
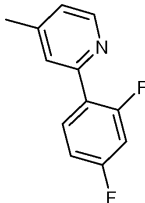
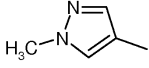
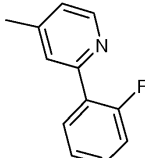
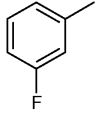
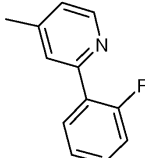

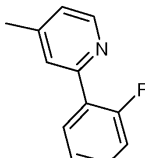
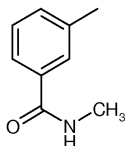
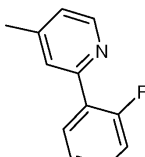


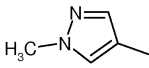
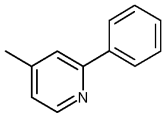
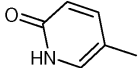
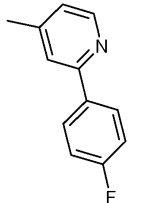
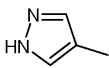
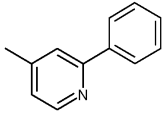
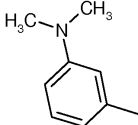
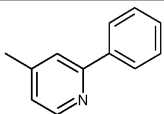
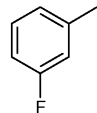
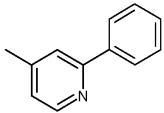
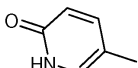
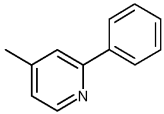
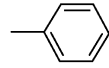
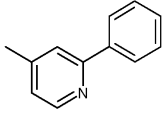
R ³	T

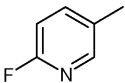
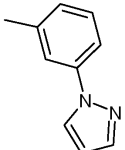
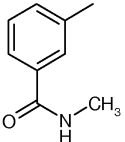
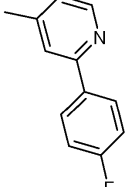
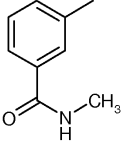
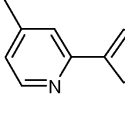

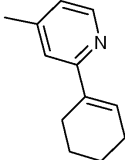
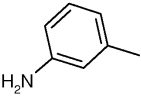
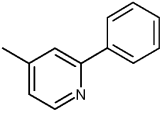
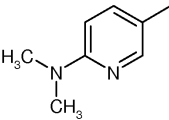
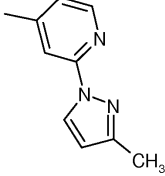
R ³	T

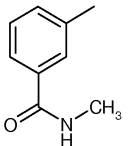
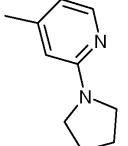
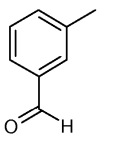
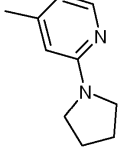
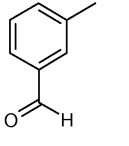
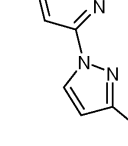
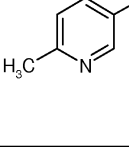
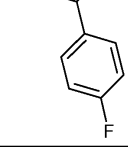
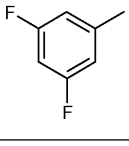
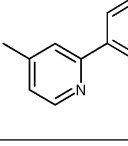
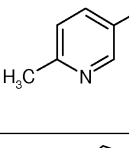
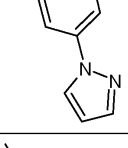
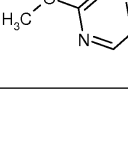
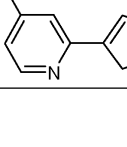
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

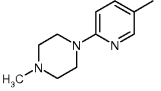
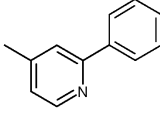
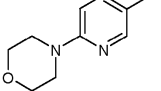
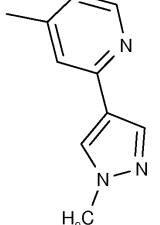
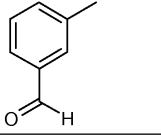
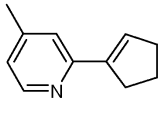
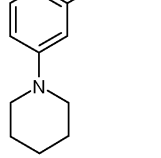
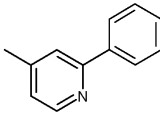
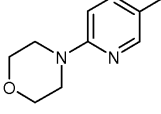
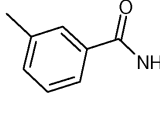
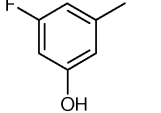
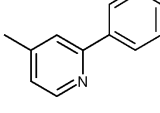
R³	T
	
	
	
	
	
	
	

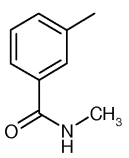
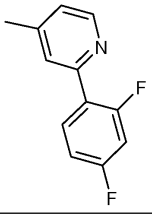

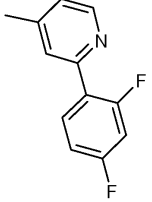

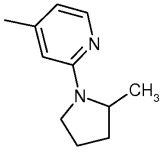
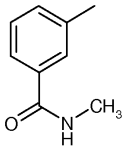
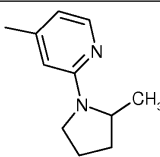
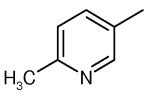
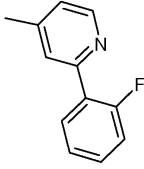
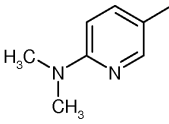
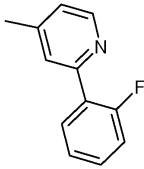
R³	T
	
	
	
	
	
	

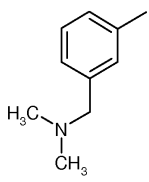
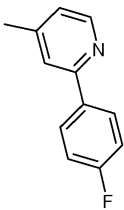
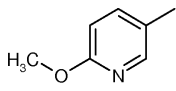
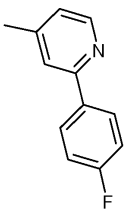
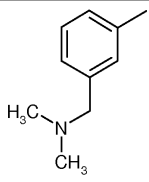
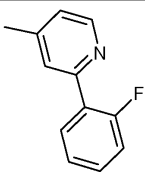
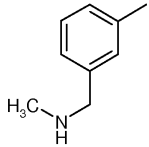
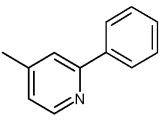
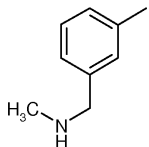
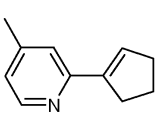
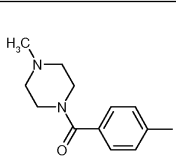
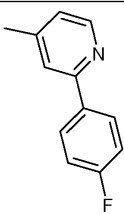
R³	T
	
	
	
	
	
	
	

R^3	T
	
	
	
	
	
	

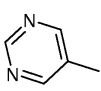
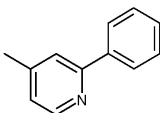
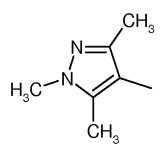
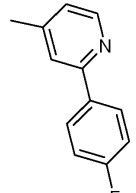
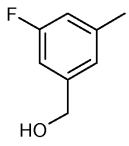
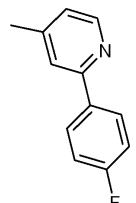
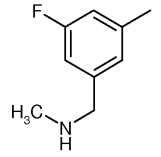
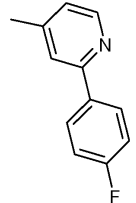
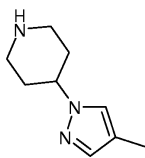
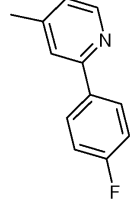
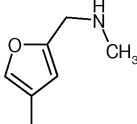
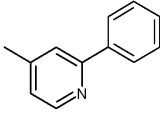
R^3	T
	
	
	
	
	
	
	

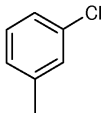
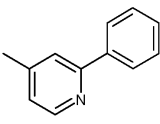
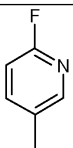
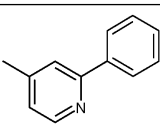
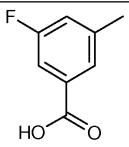
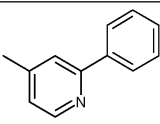
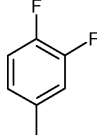
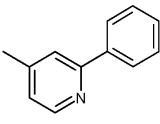
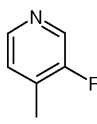
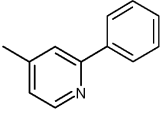
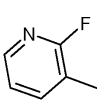
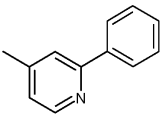
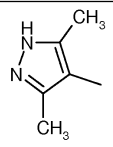
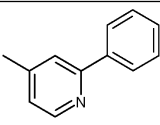
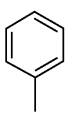
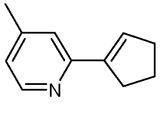
R ³	T
	
	
	
	
	
	

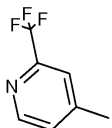
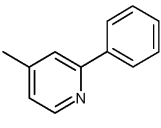

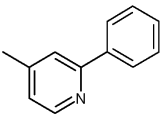
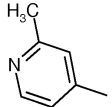
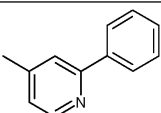
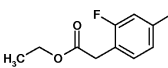
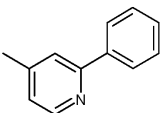
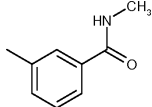
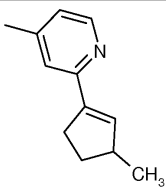
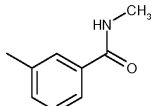
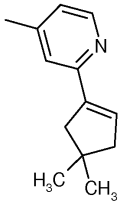
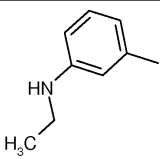
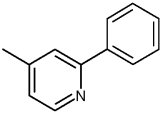
R^3	T
	
	
	
	
	
	

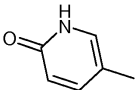
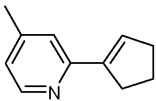
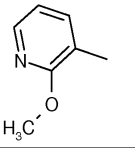
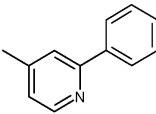
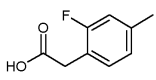
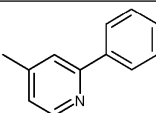
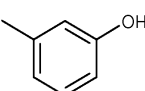
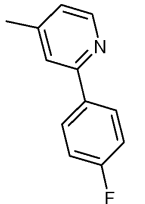
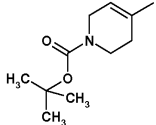
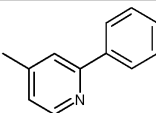
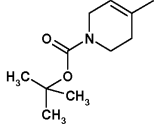
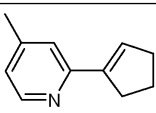
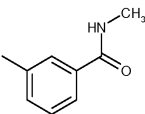
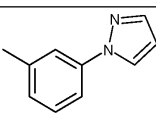
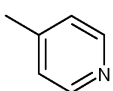
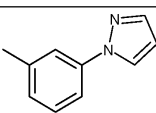
R ³	T
	
	
	
	
	
	

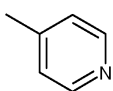
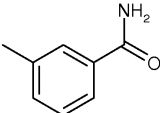
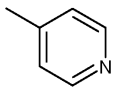
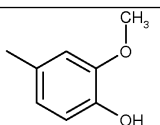
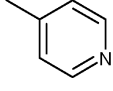
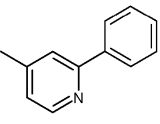
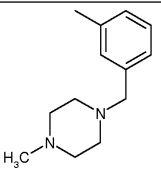
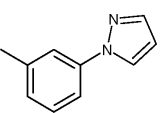
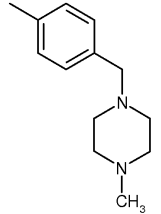
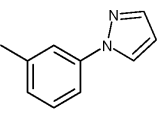
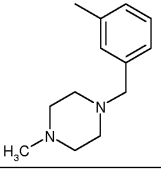
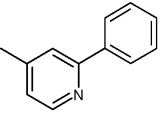
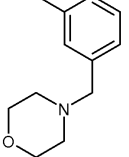
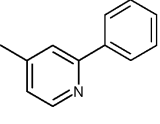
R^3	T

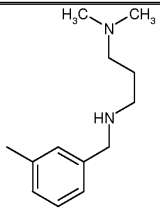
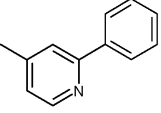
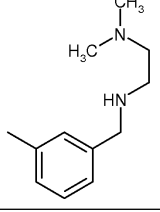
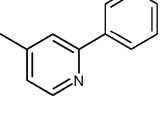
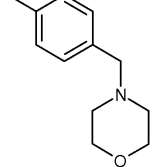
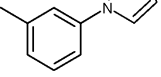
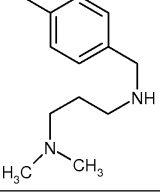
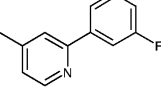
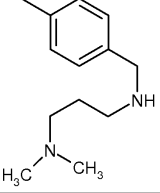
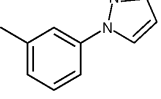
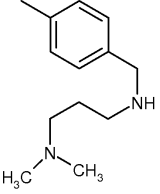
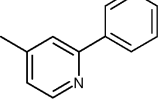
R³	T
	
	
	
	
	
	

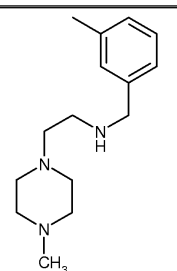
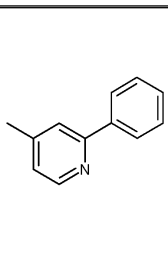
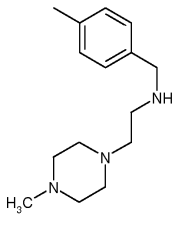
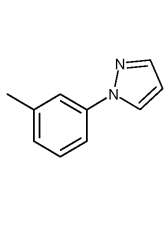
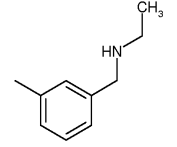
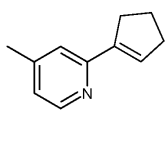
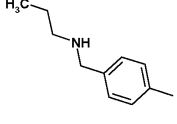
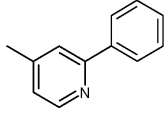
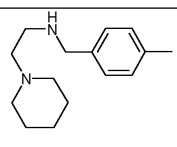
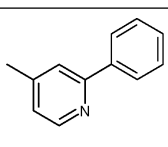
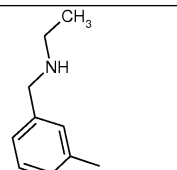
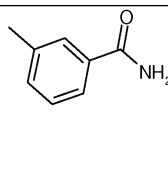
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

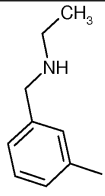
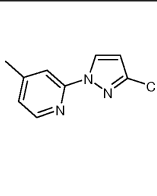
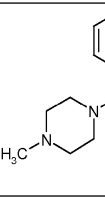
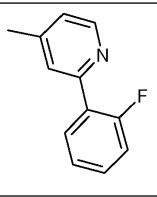
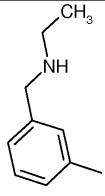
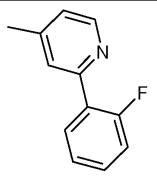
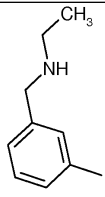
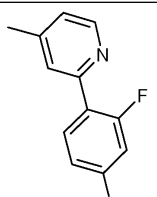
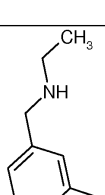
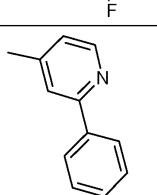
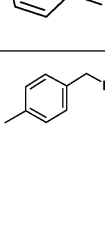
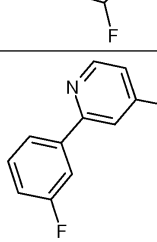
R^3	T
	
	
	
	
	
	
	

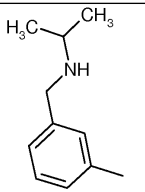
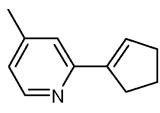
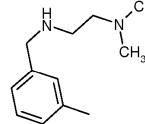
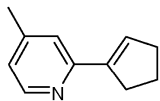
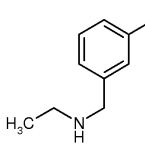
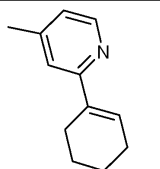
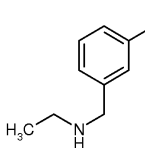
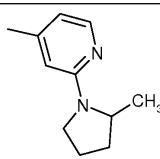
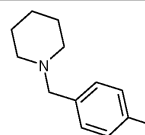
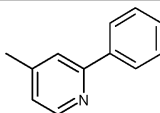
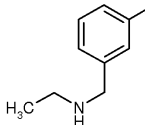
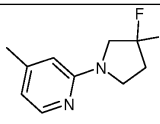
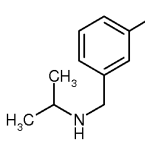
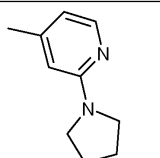
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

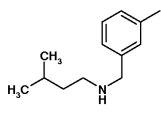
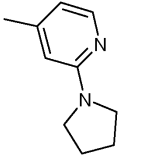
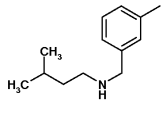
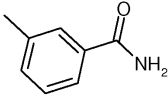
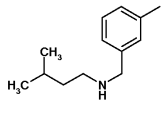
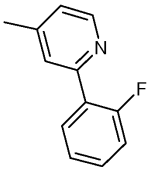
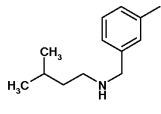
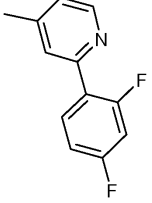
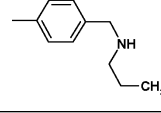
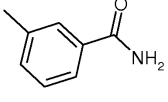
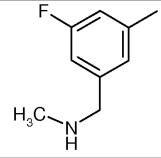
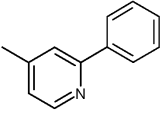
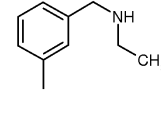
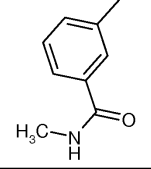
R³	T
	
	
	
	
	
	
	

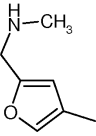
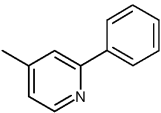
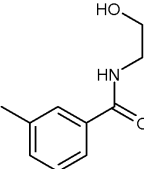
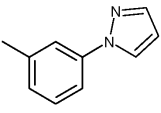
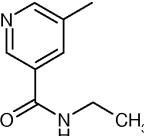
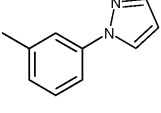
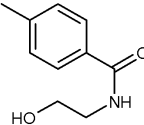
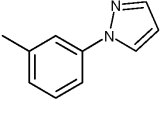
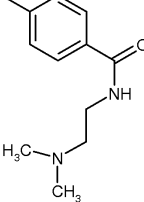
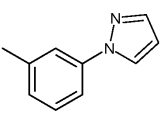
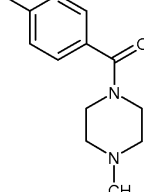
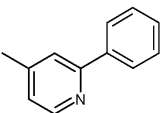
R³	T
	
	
	
	
	
	

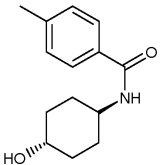
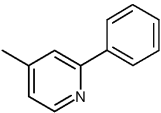
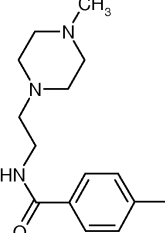
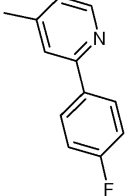
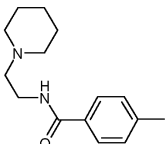
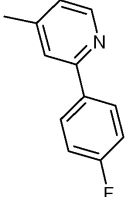
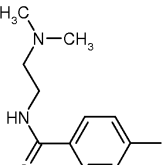
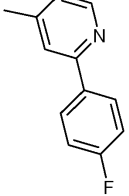
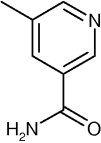
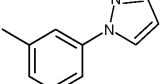
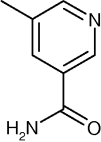
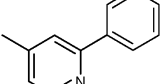
R^3	T
	
	
	
	
	
	

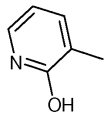
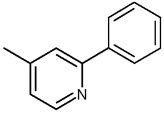
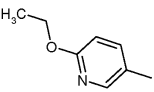
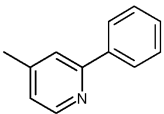
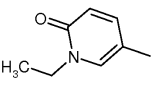
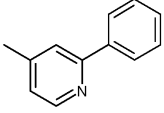
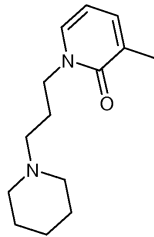
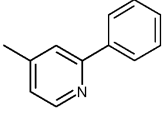
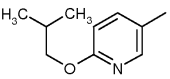
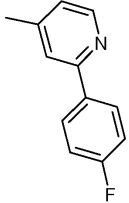
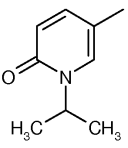
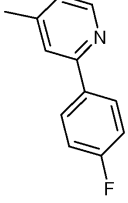
R³	T
	
	
	
	
	
	

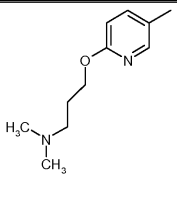
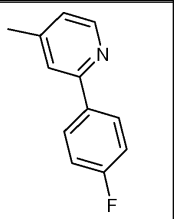
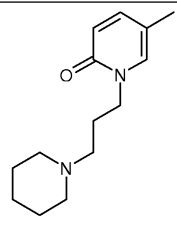
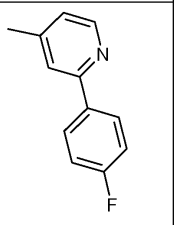
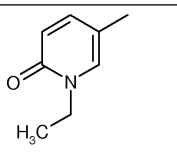
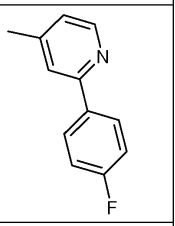
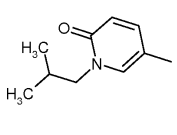
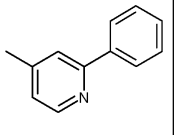
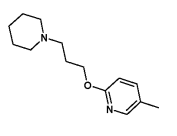
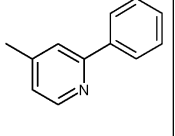
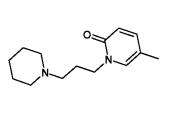
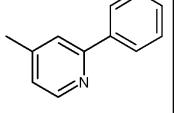
R³	T
	
	
	
	
	
	
	

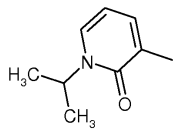
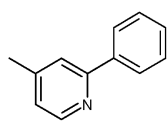
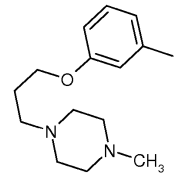
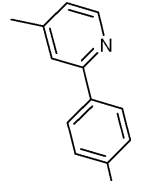
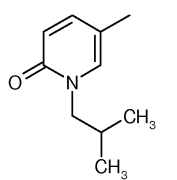
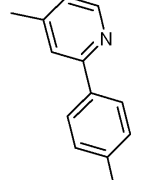
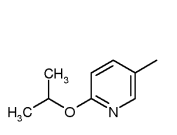
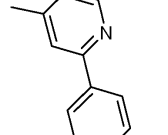
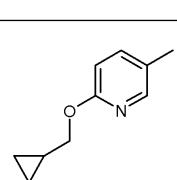
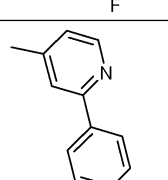
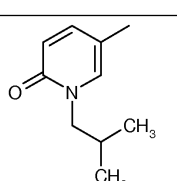
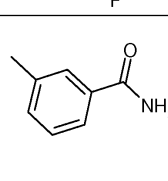
R ³	T
	
	
	
	
	
	
	

R³	T
	
	
	
	
	
	

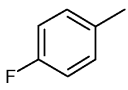
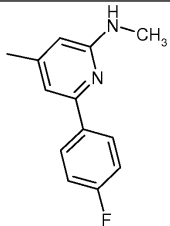

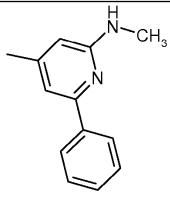
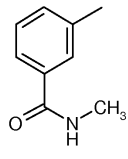
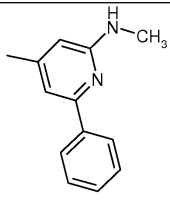
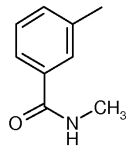
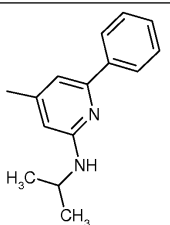

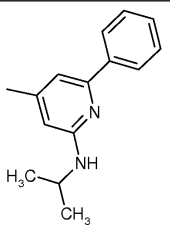
R³	T
	
	
	
	
	
	

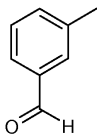
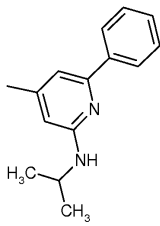
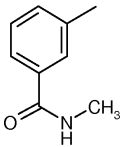
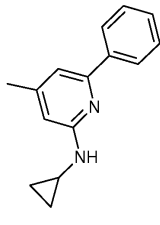

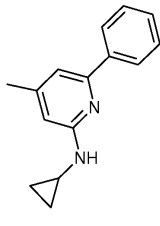
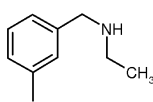
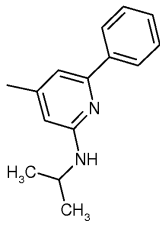
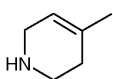
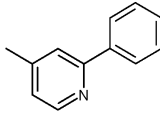
R³	T
	
	
	
	
	
	

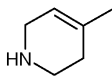
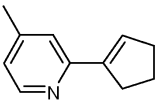
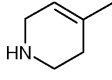
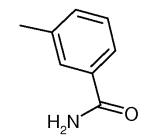
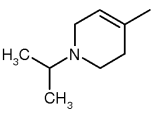
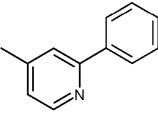
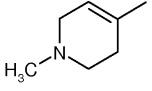
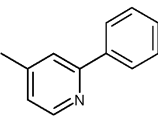
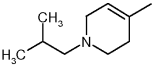
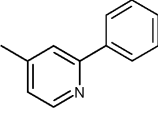
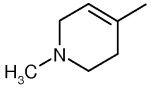
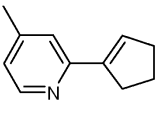
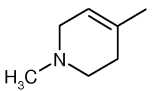
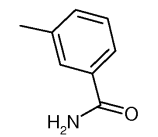
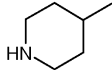
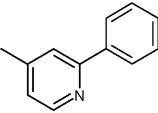
R³	T
	
	
	
	
	
	

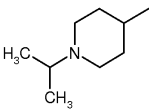
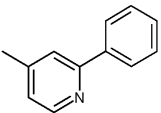
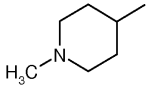
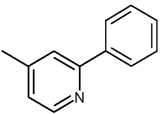
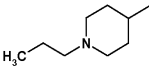
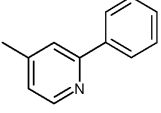
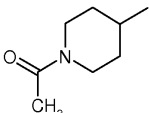
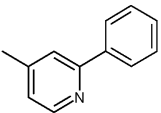
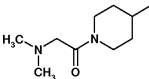
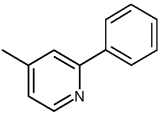
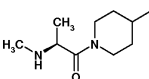
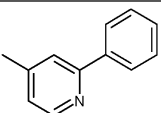
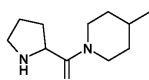
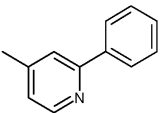
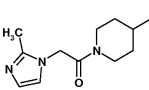
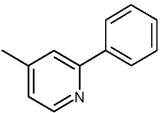
R³	T
	
	
	
	
	
	

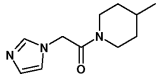
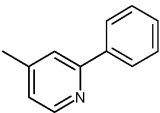
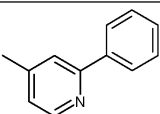
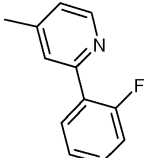
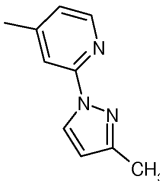
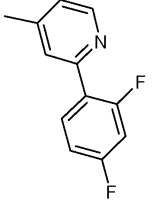
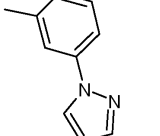
R³	T

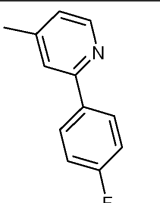
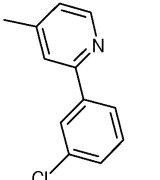
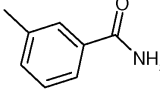
R³	T
	
	
	
	
	

R^3	T
	
	
	
	
	

R³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

R ³	T
	
	
	
	
	
	
	
	

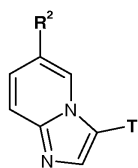
R ³	T
	
Cl	
Cl	
Cl	
Cl	
Cl	

R ³	T
Cl	
Cl	
Cl	

청구항 7

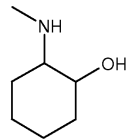
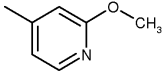
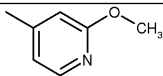
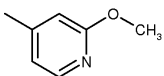
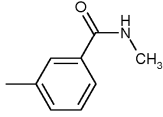
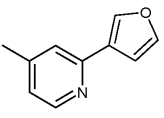
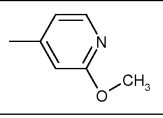
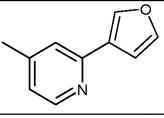

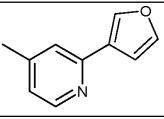

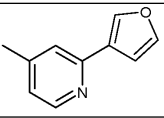

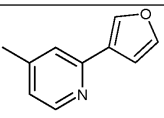
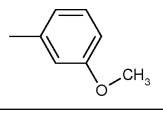
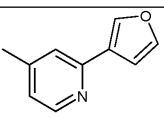
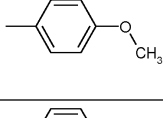
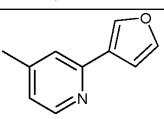
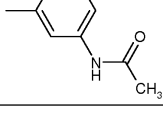
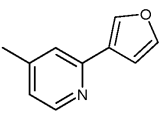
제1항에 있어서, R^2 및 T가 하기 나타낸 바와 같은 하기 화학식 Y의 화합물인 화합물.

<화학식 Y>

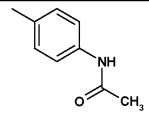
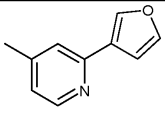
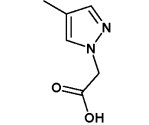
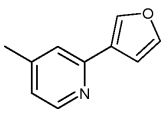
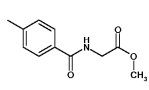
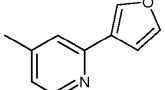
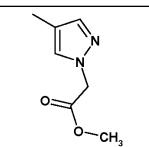
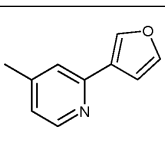
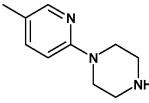
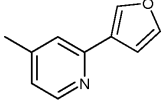
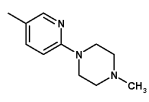
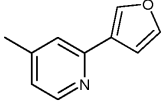
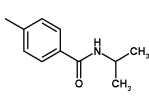
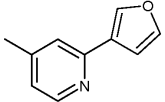
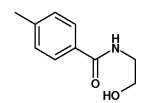
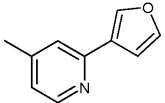
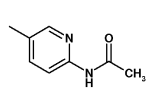
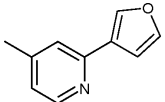


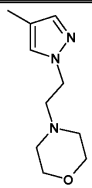
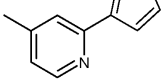
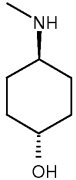
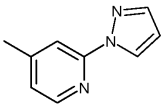
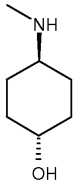
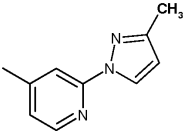
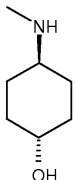
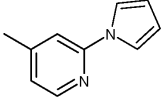
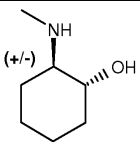
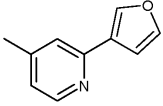
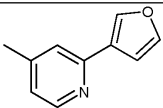

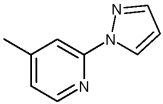
R^2	T

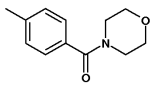
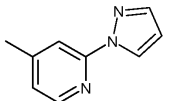
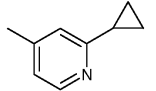
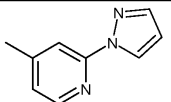
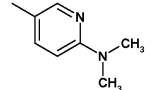
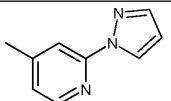
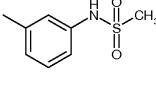
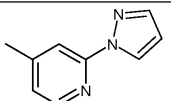
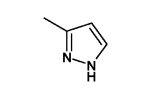
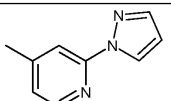
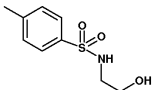
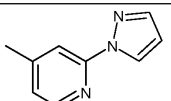
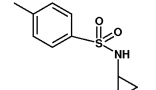
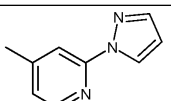
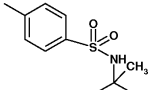
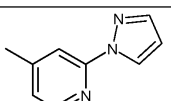
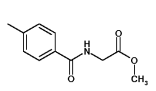
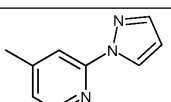
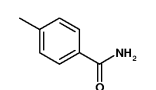
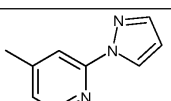
R^2	T

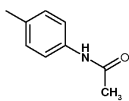
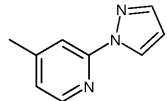

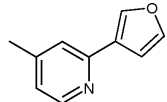
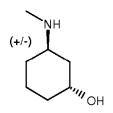
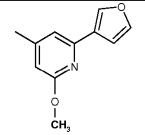
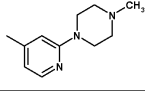
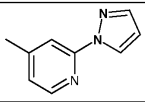
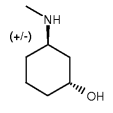
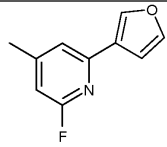
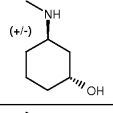
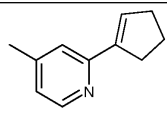
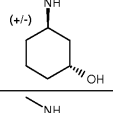
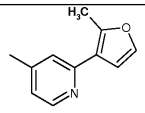
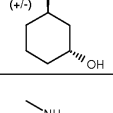
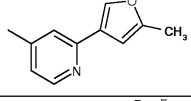
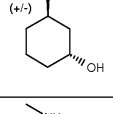
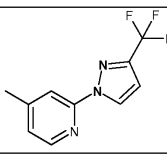
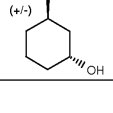
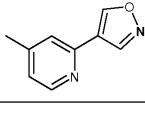
R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R ²	T

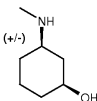
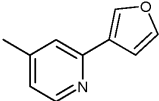
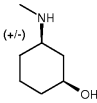
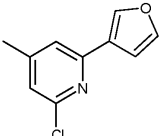
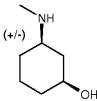
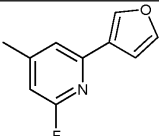
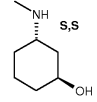
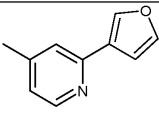
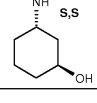
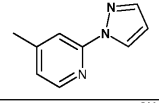
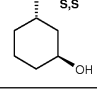
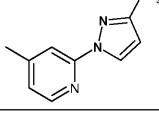
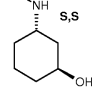
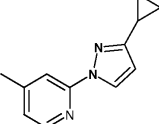
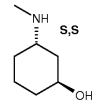
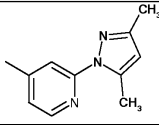
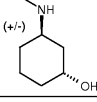
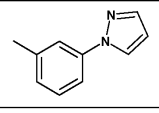
R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	

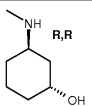
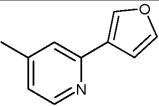
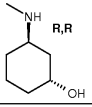
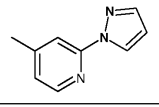
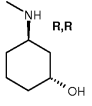
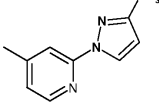
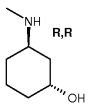
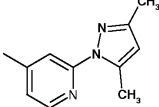
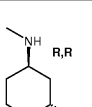
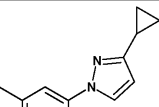
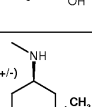
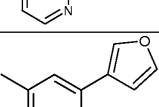
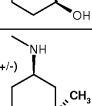
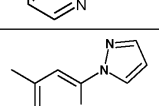
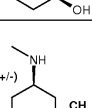
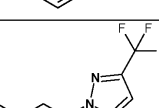
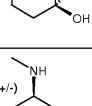
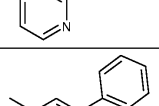
R ²	T
	
	
	
	
	
CF ₃	
	

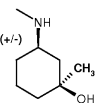
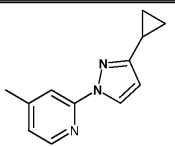
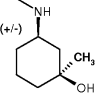
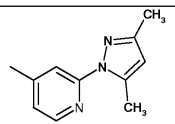
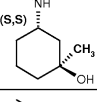
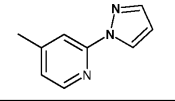
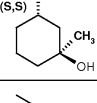
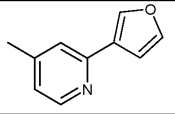
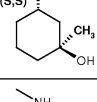
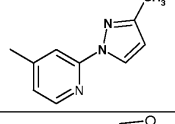
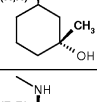
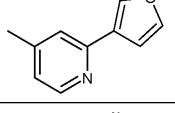
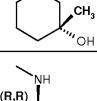
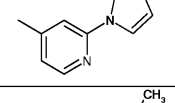
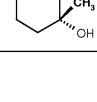
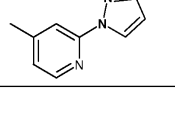
R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R²	T

R²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	
	

R ²	T
	
	
	
	
	
	
	
	

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, ALK-5 억제 또는 ALK-4 억제에 의해 매개되는 질환 또는 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 폐 고혈압, 만성 신질환, 급성 신질환, 상처 치유, 관절염, 골다공증, 신장 질환, 근육 질환, 울혈성 심부전증, 궤양, 안구 장애, 각막 상처, 당뇨병성 신병증, 손상된 신경계 기능, 알츠하이머병 (Alzheimer's disease), 아테롬성동맥경화증, 복막 및 피하 유착, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 간 섬유증, B형 간염, C형 간염, 알코올-유발성 간염, 혈색소증, 원발성 담즙성 간경변증, 재협착, 후복막 섬유증, 장간막 섬유증, 자궁내막증, 켈로이드, 암, 비정상적 골 기능, 염증성 장애, 흉터형성 및 피부의 광노화의 치료에 사용하기 위한 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서, 증가된 칼슘 고갈 또는 재흡수와 관련되거나 골 형성의 촉진 및 골에서의 칼슘 고정요구되는 골 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 12

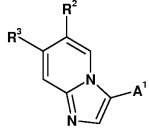
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제, 희석제 및/또는 담체

를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

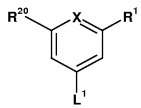
(a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계; 또는

<화학식 II>



(상기 식에서, R² 및 R³은 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, A¹은 할로젠 원자임)

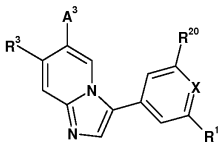
<화학식 III>



(상기 식에서, X, R¹ 및 R²⁰은 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, L¹은 보론산 또는 보론산 무수물 기임)

(b) 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R²L²를 갖는 화합물 (여기서, R²는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, L²는 보론산 또는 보론산 무수물 기임)과 반응시키는 단계; 또는

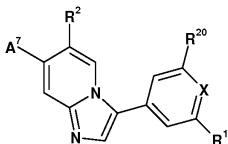
<화학식 IV>



(상기 식에서, X, R¹, R³ 및 R²⁰은 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, A³은 할로젠 원자임)

(c) 하기 화학식 V의 화합물을 화학식 R³L³을 갖는 화합물 (여기서, R³은 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, L³은 보론산 또는 보론산 무수물 기임)과 반응시키는 단계

<화학식 V>



(상기 식에서, X, R¹, R² 및 R²⁰은 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고, A⁷은 할로젠 원자임)

를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

명세서

기술분야

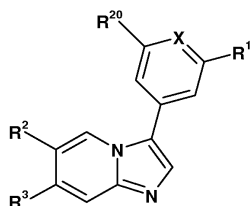
[0001]

본 발명은 유기 화합물 및 약제로서의 그의 용도, 특히 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환, 예컨대 폐 고혈압, 폐 섬유증, 간 섬유증, 암, 근육 질환, 예컨대 근육 위축 및 근육 퇴행위축, 및 전신성 골격 장애, 예컨대 골다공증의 치료를 위한 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0002] 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0003] <화학식 I>



[0004]

[0005] 상기 식에서,

[0006] X는 CR⁴ 또는 N이고;

[0007] R¹은 아릴, 헤테로시클릴, C₁-C₇ 알킬, C₃-C₁₀-시클로알킬, C₅-C₁₀ 시클로알케닐, C(O)NR⁵R⁶, 할로, C₁-C₇ 알콕시, 알킬티오, 히드록실, C₁-C₇ 알킬카르보닐, 카르복시, 카르보닐, 시아노 및 술폰아미드로부터 선택되고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로시클릴 기는 각각 할로젠, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 및 C₁-C₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

[0008] R²는 H, 할로젠, OH, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, NR⁷R⁸ 및 Z로부터 독립적으로 선택되고;

[0009] R³은 H, 할로젠, C₂-C₇ 알킬, 아릴 및 헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬 기는 히드록시, 시아노, 아미노, C₁-C₇ 알킬아미노 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 아릴 및 헤테로시클릴 기는 하나 이상의 R^x 기로 임의로 치환되고, 각각의 R^x는 C₁-C₇ 알킬; 히드록실; 카르보닐; 아미노카르보닐; C₁-C₇ 알킬아미노카르보닐; 아미노; C₁-C₇ 알킬아미노; C₁-C₇ 알킬티오; 술폰아미노; 카르보닐아미노; C₁-C₇ 알킬카르보닐아미노; C₁-C₇ 알킬아미노카르보닐; C₁-C₇ 알킬카르보닐; 할로젠; 옥소; 카르복실; C₁-C₇ 알콕시; 벤질옥시; C₁-C₇ 알콕시카르보닐; 아미노술폰; 시아노; 술폰; 술팜; 술폭사이드; -L-C₃-C₁₀-시클로알킬, -L-C₅-C₁₀ 시클로알케닐; -L-아릴; -L-het; 카르보닐옥시; C₁-C₇ 아미노알킬; C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬; C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알콕시; C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬카르보닐; 및 화학식 P-NH-Q-T의 기로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 R^x 기 자체는 각각 OH, COOH, 할로젠, C₁-C₇ 알킬, 아릴, 아미노, C₁-C₇ 알킬아미노, het, 시아노, 술폰, 술팜, 술폭사이드, 히드록시-C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시, C₁-C₇ 알콕시카르보닐 및 C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되거나; 또는

[0010] 2개의 R^x 기가 존재하는 경우, 이들은 함께 결합되어 R³에 융합된 고리계를 형성할 수 있고, 상기 고리계는 각각 히드록실, C₁-C₇ 알킬, 아릴, 아미노, C₁-C₇ 알킬아미노, 헤테로시클릴, 시아노, 할로, 술폰, 술팜, 술폭사이드, 히드록시-C₁-C₇ 알킬, C₁-C₇ 알콕시 및 C₁-C₇ 알킬아미노-C₁-C₇ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0011] 각각의 L은 독립적으로 결합, -C(O)-, -C(O)NH-, C₁-C₆ 알킬렌 연결기, C₁-C₆ 알킬렌카르보닐 연결기 또는 C₁-C₆ 알킬렌옥시 연결기이고;

[0012] P는 -C(O)-, C₁-C₆ 알킬렌 연결기, C₁-C₆ 알킬렌카르보닐 연결기 또는 C₁-C₆ 알킬렌옥시 연결기이고;

- [0013] Q는 $-C(O)-$, C_1-C_6 알킬렌 연결기 또는 C_1-C_6 알킬렌카르보닐 연결기이고;
- [0014] T는 아릴, het, NR^aR^b 또는 C_3-C_8 시클로알킬이고;
- [0015] R^a 및 R^b 는 각각 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0016] R^4 는 H, OH 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택되고;
- [0017] R^5 , R^6 및 R^7 은 각각 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0018] R^8 은, 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 및 OH로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 C_5-C_7 시클로알킬 및 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기로부터 선택되고;
- [0019] Z는, 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_8 시클로알킬, OH, CN, 할로, $-C(O)H$, $-C(O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nhet$, $-NR^{13}C(O)C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)_2NHR^{14}$ 및 $-NR^{14}S(O)_2C_1-C_6$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬 기는 OH, $COOR^c$ 및 할로겐으로 임의로 치환되고;
- [0020] 각각의 het는 독립적으로, 각각 OH, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기이고;
- [0021] R^c 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0022] n 및 p 각각 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0023] R^9 , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬 및 C_3-C_8 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0024] R^{10} 은 H; OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_tCOOR^d$ 및 C_5-C_7 시클로알킬로부터 선택되거나; 또는
- [0025] R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기는 OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0026] m은 2 또는 3이고;
- [0027] t는 1, 2 또는 3이고;
- [0028] R^d 는 H 또는 C_1-C_6 알킬이고;
- [0029] R^{12} 는 H, C_1-C_6 알킬 및 $(CH_2)_qNR^{17}R^{18}$ 로부터 선택되고;
- [0030] q는 2, 3 또는 4이고;
- [0031] R^{15} , R^{16} , R^{17} 및 R^{18} 은 각각 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0032] R^{15} 및 R^{16} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기는 OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되거나; 또는

- [0033] R^{17} 및 R^{18} 은 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기는 OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0034] R^{20} 은 H, 할로, $NR^{21}R^{22}$ 및 OR^{23} 으로부터 선택되고;
- [0035] R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 각각 H, C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{21} 및 R^{22} 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 N-함유 헤테로시클릭 기를 형성하고;
- [0036] 단, R^3 이 H가 아닌 경우에 R^2 는 H, 할로, OH, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_3-C_6 시클로알킬이고; R^3 이 H인 경우에 R^2 는 할로젠, NR^7R^8 또는 Z이다.
- [0037] 상기 정의된 본 발명의 실시양태에서, R^1 이 $C(O)NR^5R^6$, C_1-C_6 알콕시, C_5-C_6 시클로알케닐, 할로젠, 5원 또는 6원 헤테로아릴 및 아릴로부터 선택되고, 여기서 시클로알케닐, 헤테로아릴 및 아릴 기가 할로젠, C_1-C_6 알킬 및 C_1-C_6 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된다.
- [0038] 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 추가의 실시양태에서, R^3 이 H, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 피리디닐이다.
- [0039] 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 추가의 실시양태에서,
- [0040] R^3 이 H, 페닐 또는 피리디닐이고, 여기서 페닐 및 피리디닐 기가 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, OH, CN, 할로, $-C(O)H$, $-C(O)OC_1-C_6$ 알킬, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_pNR^{11}R^{12}$, $-(CH_2)_nhet$, $-NR^{13}C(O)C_1-C_6$ 알킬 및 $-NR^{14}S(O)_2C_1-C_6$ 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0041] R^9 , R^{11} , R^{13} 및 R^{14} 가 각각 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0042] R^{10} 이 H; OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, $-(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ 및 C_5-C_7 시클로알킬로부터 선택되거나; 또는
- [0043] R^9 및 R^{10} 이 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 임의로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기를 형성하고, 상기 헤테로시클릭 기가 OH, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0044] m이 2 또는 3이다.
- [0045] 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 추가의 실시양태에서, R^4 가 H이다.
- [0046] 본 발명의 추가의 실시양태에서,
- [0047] 3-(3-피라졸-1-일-페닐)-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0048] 3-[7-(3-히드록시-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드;
- [0049] 7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0050] 3-[7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드;
- [0051] 7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0052] 7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0053] 7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;

- [0054] 5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-니코티노니트릴;
- [0055] 3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드;
- [0056] 3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르;
- [0057] 4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르;
- [0058] 4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르;
- [0059] 3-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드;
- [0060] N-메틸-3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드;
- [0061] N-메틸-3-[3-(2-m-톨릴-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드;
- [0062] 3-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-페닐아민;
- [0063] 3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0064] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0065] 4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드;
- [0066] 3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(6-메틸-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0067] 7-(6-메틸-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0068] N-메틸-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드;
- [0069] 3-(3-피라졸-1-일-페닐)-7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0070] 3-(7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤즈아미드;
- [0071] 2-메톡시-4-(7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-페놀;
- [0072] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0073] 7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘;
- [0074] 7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘;
- [0075] 7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘;
- [0076] 7-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘;
- [0077] N,N-디메틸-N'-(3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-프로판-1,3-디아민;
- [0078] N,N-디메틸-N'-(3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-에탄-1,2-디아민;
- [0079] 7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘;
- [0080] N'-(4-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-N,N-디메틸-프로판-1,3-디아민;
- [0081] N,N-디메틸-N'-(4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-프로판-1,3-디아민;
- [0082] N,N-디메틸-N'-(4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-프로판-1,3-디아민;
- [0083] [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-{3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-아민;
- [0084] [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-{4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-아민;
- [0085] {3-[3-(2-시클로헥스-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-에틸-아민;
- [0086] N-(2-히드록시-에틸)-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드;
- [0087] N-(2-히드록시-에틸)-4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드;
- [0088] N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드;
- [0089] (4-메틸-피페라진-1-일)-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-메탄올;

- [0090] N-(4-히드록시-시클로헥실)-4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-벤즈아미드;
- [0091] 5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-니코틴아미드;
- [0092] 5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-니코틴아미드;
- [0093] [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올];
- [0094] [4-[3-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올];
- [0095] 4-(3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올;
- [0096] 4-(3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올;
- [0097] 4-(3-(2-푸라닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올;
- [0098] 4-{3-[2-(1H-피라졸-3-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산올;
- [0099] [4-[3-(2-에톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올];
- [0100] [2-[3-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올];
- [0101] 3,6-비스-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0102] 3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-N-메틸벤즈아미드];
- [0103] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0104] 6-푸란-3-일-3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0105] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0106] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0107] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(3-메톡시페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0108] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(4-메톡시페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0109] N-{3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-페닐}-아세트아미드;
- [0110] 4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-메틸-벤즈아미드;
- [0111] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(메틸-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0112] N-{3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-페닐}-메탄술폰아미드;
- [0113] (1RS,3RS)-3-[3-(2-클로로-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올; 및
- [0114] (1RS,3RS)-3-[3-(2-tert-부틸아미노-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올
- [0115]로부터 선택된 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0116] 본원에 언급한 실시양태에서, 특정 가변기만 정의되어 있는 경우, 나머지 가변기는 본원의 임의의 실시양태에 정의된 바와 같음을 의도하는 것이다. 따라서, 본 발명은 제한된 정의의 가변기의 조합을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0117] 본원에 사용된 하기 용어는 다음 의미를 갖는 의도이다.
- [0118] 본원에 사용된 "임의로 치환된"은 언급된 기가 1, 2 또는 3개의 위치에서 하기 나열된 라디칼 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로 치환 또는 비치환될 수 있음을 의미한다.
- [0119] 본원에 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [0120] 본원에 사용된 "C₁-C₃ 알킬", "C₁-C₆ 알킬", "C₁-C₇ 알킬" 등은 1 내지 3개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 7개 (또는 관련된 개수)의 탄소 원자를 함유하고, 하나 이상의 라디칼로 치환될 수 있는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬을 나타낸다.

- [0121] 본원에 사용된 "아릴"은 카르보시클릭 아릴 또는 바이아릴을 나타낸다. 바람직하게는, 이는 6 내지 15개의 고리 탄소 원자를 갖는 방향족 기를 나타낸다. 이는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭일 수 있고, 하나 이상의 라디칼로 치환될 수 있다. C_6 - C_{15} -아릴 기의 예에는 페닐, 페닐렌, 벤젠트리일, 인다닐, 나프틸, 나프틸렌, 나프탈렌트리일 및 안트라세닐이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0122] "헤테로시클릭"은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하는 4 내지 14원 헤테로시클릭 고리를 지칭하고, 이는 포화, 부분 포화 또는 불포화될 수 있다. 4 내지 14원 헤테로시클릭 기의 예에는 푸란, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 이소트리아졸, 테트라졸, 티아디아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피페리딘, 피라진, 옥사졸, 이속사졸, 피라진, 피리다진, 피리미딘, 피페라진, 피롤리딘, 피롤리디논, 피리디논, 모르폴린, 트리아진, 옥사진, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피란, 테트라히드로피란, 1,4-디옥산, 1,4-옥사티안, 인다졸, 퀴놀린, 인돌, 티아졸, 티오펜, 이소퀴놀린, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤조푸란, 디히드로벤조푸란, 벤조디옥솔, 벤즈이미다졸 또는 테트라히드로나프티리딘이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 4 내지 14원 헤테로시클릭 기는 비치환 또는 치환될 수 있다.
- [0123] "헤테로시클릭"에는 헤테로아릴 및 헤테로시클로알킬 기가 포함된다.
- [0124] "헤테로아릴"은 5 내지 18개의 고리 원자 (이들 중 하나 이상은 O, N 또는 S로부터 선택된 헤테로 원자임)를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 바이시클릭 탄화수소이다. 바람직하게는, 1 또는 2개의 헤테로원자가 존재한다. 헤테로아릴 (헤테로시클릭 아릴)은, 예를 들면 피리딜, 인돌릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 푸라닐, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐을 나타낸다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0125] "헤테로시클로알킬"은 포화 또는 불포화될 수 있고, O, N 또는 S로부터 선택된 하나 이상의, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 모노-, 디-또는 트리시클릭 탄화수소를 나타낸다. 바람직하게는, 이는 3 내지 18개의 고리 원자를 함유한다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 가교된 헤테로시클로알킬 기, 예컨대 3-히드록시-8-아자-바이시클로[3.2.1]옥트-8-일 및 융합된 고리계를 포함하는 의도이다. 헤테로시클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0126] " C_3 - C_{10} -시클로알킬"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 완전 포화 카르보시클릭 고리, 예를 들면 모노시클릭 기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐 또는 시클로데실, 또는 바이시클릭 기, 예컨대 바이시클로헵틸 또는 바이시클로옥틸을 나타낸다. 상이한 개수의 탄소 원자가 명시될 수 있으며, 그에 따라 정의가 수정된다. 시클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0127] " C_5 - C_{10} -시클로알케닐"은 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 부분 포화 카르보시클릭 고리, 예를 들면 모노시클릭 기, 예컨대 시클로펜테닐 또는 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐 또는 시클로노네닐, 또는 바이시클릭 기, 예컨대 바이시클로헵테닐 또는 바이시클로옥테닐을 나타낸다. 고리 또는 고리계는 하나를 초과하는 탄소-탄소 이중 결합을 함유할 수 있다. 상이한 개수의 탄소 원자가 명시될 수 있으며, 그에 따라 정의가 수정된다. 시클로알케닐 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0128] 본원에 사용된 " C_1 - C_7 -할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 할로젠 원자로 치환된 상기 정의된 바와 같은 C_1 - C_7 -알킬을 나타낸다. 상이한 개수의 탄소 원자가 명시될 수 있으며, 그에 따라 정의가 수정된다.
- [0129] 본원에 사용된 " C_1 - C_7 -알킬아미노"는 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 상기 정의된 바와 같은 C_1 - C_7 -알킬 기로 치환된 아미노를 나타낸다. 상이한 개수의 탄소 원자가 명시될 수 있으며, 그에 따라 정의가 수정된다.
- [0130] 본원에 사용된 " C_1 - C_7 -알콕시"는 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시를 나타낸다. 상이한 개수의 탄소 원자가 명시될 수 있으며, 그에 따라 정의가 수정된다.
- [0131] 문맥에서 달리 필요로 하지 않는 한, 본 명세서 및 하기 청구항 전반에 걸쳐 용어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 어미변화는 언급된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 포함하는 의미이나,

임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 군을 제외하지는 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0132] 염기성 중심을 갖는 화학식 I의 화합물은 산 부가염, 특히 제약상 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염에는 무기산, 예를 들면 할로젠화수소산, 예컨대 플루오르화수소산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산; 및 유기산, 예를 들면 지방족 모노카르복실산, 예컨대 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산 및 부티르산, 카프릴산, 디클로로아세트산, 히프르산, 지방족 히드록시 산, 예컨대 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말산, 글루콘산 산, 만델산, 디카르복실산, 예컨대 말레산 또는 숙신산, 아디프산, 아스파르트산, 푸마르산, 글루탐산, 말론산, 세바스산, 방향족 카르복실산, 예컨대 벤조산, p-클로로-벤조산, 니코틴산, 디페닐아세트산 또는 트리페닐아세트산, 방향족 히드록시 산, 예컨대 o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실산 또는 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산, 및 술폰산, 예컨대 메탄술폰산 또는 벤젠술폰산, 에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 2-히드록시-에탄술폰산, (+) 캄포-10-술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산 또는 p-톨루엔술폰산의 부가염이 포함된다. 이들 염은 화학식 I의 화합물로부터 공지되어 있는 염-형성 절차에 의해 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 용매화물은 일반적으로 수화물이다.

[0133] 산성 기, 예컨대 카르복실 기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 염기, 특히 제약상 허용되는 염기, 예컨대 당업계에 널리 공지되어 있는 것들과의 염을 형성할 수 있고; 이러한 적합한 염에는 금속 염, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 (예컨대, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염), 또는 암모니아와 또는 제약상 허용되는 유기 아민 또는 헤테로시클릭 염기 (예컨대, 에탄올아민, 벤질아민 또는 피리딘, 아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 디에탄올아민, 4-(2-히드록시-에틸)모르폴린, 1-(2-히드록시에틸)피롤리딘, N-메틸 글루타민, 피페라진, 트리에탄올-아민 또는 트로메타민)와의 염이 포함된다. 이들 염은 화학식 I의 화합물로부터 공지되어 있는 염-형성 절차에 의해 제조될 수 있다. 산성 기, 예컨대 카르복실 기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 4급 암모늄 중심을 갖는 양쪽성이온으로서 존재할 수 있다.

[0134] 유리 형태의 화학식 I의 화합물은 통상적인 방식으로 염 형태로 전환될 수 있고, 역으로도 가능하다. 유리 형태 또는 염 형태의 화합물은 결정화에 사용되는 용매를 함유하는 용매화물 또는 수화물의 형태로 수득될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 통상적인 방식으로 반응 혼합물로부터 회수되고, 정제될 수 있다. 이성질체, 예컨대 거울상 이성질체는 통상적인 방식으로, 예를 들어 상응하게 비대칭적으로 치환된, 예컨대 광학 활성인 출발 물질로부터의 비대칭 합성 또는 분별 결정화에 의해 수득될 수 있다.

[0135] 몇몇 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하며, 따라서 이들은 개별 광학 활성 이성질체 형태 또는 그의 혼합물, 예컨대 라세미체 혼합물로서 존재한다. 추가의 비대칭 중심이 존재하는 경우, 본 발명은 또한 개별 광학 활성 이성질체 뿐만 아니라 그의 혼합물, 예컨대 부분입체 이성질체 혼합물 둘 다를 포함한다.

[0136] 본 발명은 상기 모든 형태, 특히 순수 이성질체 형태를 포함한다. 상이한 이성질체 형태를 통상적인 방법에 의해 하나에서 다른 하나로 분리 또는 분할할 수 있거나, 또는 임의의 주어진 이성질체를 통상적인 합성 방법, 또는 입체특이적 또는 비대칭 합성에 의해 수득할 수 있다. 본 발명의 화합물은 제약 조성물에 사용하려는 것이기 때문에, 이들이 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 60 % 이상 순수한 형태, 보다 적합하게는 75 % 이상 순수한 형태, 바람직하게는 85 % 이상 순수한 형태, 특히 98 % 이상 순수한 형태 (%는 중량 대 중량 기준임)로 제공된다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 제약 조성물에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하기 위하여 화합물의 불순한 제제를 사용할 수 있으며; 이러한 덜 순수한 화합물 제제는 1 % 이상, 보다 적합하게는 5 % 이상, 바람직하게는 10 내지 59 %의 본 발명의 화합물을 함유해야 한다.

[0137] 본 발명에는, 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되어 있는, 제약상 허용되는 동위원소-표지된 모든 화학식 I의 화합물이 포함된다. 본 발명의 화합물에 포함시키기 적합한 동위원소의 예에는 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소의 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소의 동위원소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소의 동위원소, 예컨대 ^{18}F , 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소의 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소의 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 및 황의 동위원소, 예컨대 ^{35}S 가 포함된다.

[0138] 동위원소-표지된 특정 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소 (^3H) 및 탄소-14 (^{14}C)는 그들의 혼입 용이성 및 신속한

검출 수단에 비추어 볼 때 상기 목적에 특히 유용하다. 중수소 (^2H)와 같은 중동위원소로 치환하는 것은, 더 높은 대사 안정성 (예컨대, 증가된 생체내 반감기) 또는 감소된 투여 요구량으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 환경에서는 바람직할 수 있다. ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , 및 ^{13}N 과 같은 양전자 방출 동위원소로 치환하는 것은 기질 수용체 점유율 (occupancy)을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 연구에 유용할 수 있다.

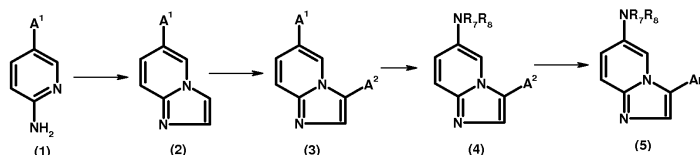
[0139] 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 비-표지된 기존 사용 시약 대신에 적절하게 동위원소로 표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해, 또는 하기 실시예에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0140] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물에는 결정화 용매가 동위원소로 치환된 것, 예를 들어 D_2O , d_6 -아세톤 또는 d_6 -DMSO가 포함된다.

[0141] 합성

[0142] 본 발명의 화합물은 하기 합성 경로에 의해 합성될 수 있으며, 그 중 특정 예는 실시예에 보다 상세히 기재되어 있다.

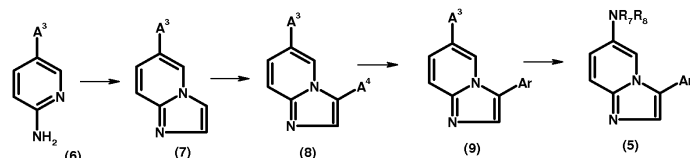
[0143] <반응식 1>



[0144]

[0145] 상기 식에서, A^1 및 A^2 는 상이한 할로젠 원자이고, R^7 및 R^8 은 상기 정의한 바와 같고, Ar은 화학식 I에 따른 치환된 6원 방향족 고리이고, 화학식 5의 화합물은 R^2 가 NR^7R^8 이고, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물이다. 바람직한 특정 화합물은 적절한 출발 물질, 반응물 및 반응 조건을 선택하여 제조될 수 있다.

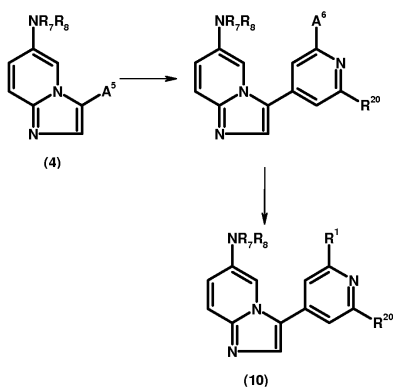
[0146] <반응식 2>



[0147]

[0148] 상기 식에서, A^3 및 A^4 는 상이한 할로젠 원자이고, R^7 , R^8 및 Ar은 상기 정의한 바와 같다. 또한, 바람직한 특정 화합물은 적절한 출발 물질, 반응물 및 반응 조건을 선택하여 제조될 수 있다.

[0149] <반응식 3>

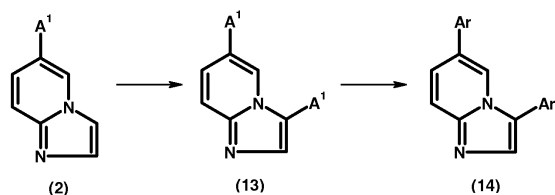


[0150]

[0151] R^2 가 NR^7R^8 이고, R^3 이 H이고, X가 N인 화학식 I에 따른 화합물인 화학식 10의 화합물은 반응식 3에 따라 화학식

4의 화합물로부터 형성될 수 있다. 상기 반응식에서, A^5 및 A^6 은 각각 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 할로젠 원자이고, R^1 , R^7 , R^8 및 R^{20} 은 상기 정의한 바와 같다.

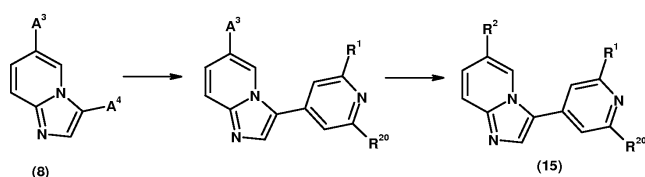
[0152] <반응식 4>



[0153]

R^2 가 상기 정의한 Ar과 동일한 기이고, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물인 화학식 14의 화합물은 반응식 4에 따라 화학식 2의 화합물로부터 형성될 수 있다. 상기 반응식에서, A^1 및 Ar은 상기 정의한 바와 같다.

[0155] <반응식 5>



[0156]

X가 N이고, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물인 화학식 15의 화합물은 반응식 5에 따라 화학식 8의 화합물로부터 형성될 수 있다. 상기 반응식에서, A^3 , A^4 , R^1 , R^2 및 R^{20} 은 상기 정의한 바와 같다.

[0157]

상기 반응식은 R^2 가 H가 아니고, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물의 합성을 나타낸다. 그러나, 당업자는 R^3 이 H가 아닌 화학식 I의 화합물을 적절한 출발 물질, 반응물 및 반응 조건을 사용하여 유사한 합성 경로를 이용함으로써 합성할 수 있다는 것을 인지하고 있을 것이다. 유사하게, X가 CR^4 인 화학식 I의 화합물을 피리디닐 반응물 대신에 적절한 페닐 반응물을 사용하여 유사한 합성 경로를 이용함으로써 합성할 수 있다.

[0158]

화학식 I의 화합물은, 예를 들어 실시예에 상세히 기재되어 있는 반응 및 기술, 또는 그의 변형법을 이용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 수행될 변환에 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자는 분자 상에 존재하는 관능기가 제시된 변환에 부합해야 한다는 것을 이해할 것이다. 목적하는 본 발명의 화합물을 수득하기 위해서 합성 단계의 순서를 변경하거나 또다른 공정 반응식에 비해 하나의 특정 공정 반응식을 선택하는 판단이 때때로 요구될 것이다.

[0159]

상기 반응식에 나타난 합성 중간체 및 최종 생성물 상의 각종 치환기는, 당업자들이 이해하는 바와 같이 필요한 경우 적합한 보호기와 함께, 그의 완전히 정교화된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 추후에 당업자에게 친숙한 방법에 의해 그의 최종 형태로 정교화될 수 있는 전구체 형태로 존재할 수 있다. 또한, 치환기는 합성 순서 전반에 걸쳐 다양한 단계에서 부가되거나, 합성 순서가 완료된 후에 부가될 수 있다. 많은 경우, 통상적으로 사용되는 관능기 조작을 이용하여 한 중간체를 또다른 중간체로 변형시키거나, 또는 화학식 I의 한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물로 변형시킬 수 있다. 이러한 조작의 예에는 에스테르 또는 케톤에서 알콜로의 전환; 에스테르에서 케톤으로의 전환; 에스테르, 산 및 아미드의 상호 전환; 알콜 및 아민의 알킬화, 아실화 및 술폰화 등이 있다. 또한, 치환기는 통상적인 반응, 예컨대 알킬화, 아실화, 할로겐화 또는 산화를 이용하여 부가될 수 있다. 이러한 조작은 당업계에 널리 공지되어 있고, 많은 참고자료에는 이러한 조작을 위한 절차 및 방법이 요약되어 있다. 수많은 관능기 조작을 위한 유기 합성, 및 유기 합성 분야에서 통상적으로 이용되는 여타 변환의 예 및 주요 문헌에 대한 언급을 제공하는 일부 참고자료로는 문헌 [March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001)]; [Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989)]; [Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995)]; 및 [Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991)]이 있다. 또한, 본 분야에서 임의의 합성 경로의 계획시 또다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기를 현명하게 선택하는 것임을 인지할 것이다. 동일한

[0160]

분자 내에 있는 다수의 보호기들은, 동일한 분자 내 다른 보호기의 제거 없이 이들 각 보호기가 제거될 수 있거나 목적하는 결과에 따라 여러 보호기가 동일한 반응 단계를 이용하여 제거될 수 있도록 선택될 수 있다. 혼란된 전문가를 위한 많은 별법이 기재되어 있는 권위있는 설명서는 문헌 [Greene and Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999)]이다.

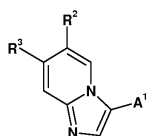
[0161] 본 발명의 추가의 측면으로서, 또한 유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

[0162] 본 발명의 추가의 측면에 따라,

[0163] (a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계; 또는

[0164] <화학식 II>

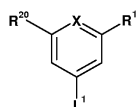
[0165]



[0166] (상기 식에서, R² 및 R³은 상기 정의된 바와 같고, A¹은 할로겐 원자임)

[0167] <화학식 III>

[0168]

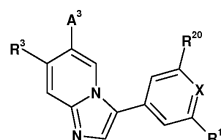


[0169] (상기 식에서, X, R¹ 및 R²⁰은 상기 정의된 바와 같고, L¹은 보론산 또는 보론산 무수물 기임)

[0170] (b) 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R²L² (여기서, R²는 상기 정의된 바와 같고, L²는 보론산 또는 보론산 무수물 기임)를 갖는 화합물과 반응시키는 단계; 또는

[0171] <화학식 IV>

[0172]

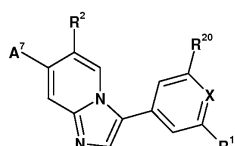


[0173] (상기 식에서, X, R¹, R³ 및 R²⁰은 상기 정의된 바와 같고, A³은 할로겐 원자임)

[0174] (c) 하기 화학식 V의 화합물을 화학식 R³L³을 갖는 화합물 (여기서, R³은 상기 정의된 바와 같고, L³은 보론산 또는 보론산 무수물 기임)과 반응시키는 단계

[0175] <화학식 V>

[0176]



[0177] (상기 식에서, X, R¹, R² 및 R²⁰은 상기 정의된 바와 같고, A⁷은 할로겐 원자임)

[0178] 를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

[0179] 본 발명의 작용제는 액티빈-유사 키나제 ("ALK")-5 억제제로서 작용한다. 또한, 적어도 다수의 상기 화합물은 ALK-4 억제제로서도 작용한다.

[0180] TGF-β1은 단일 막형단 세린/트레오닌 키나제 수용체의 죽을 통해 신호전달하는, TGF-β, 액티빈, 인히빈, 골형

성 단백질 및 뮐러 (Mullerian)-억제 물질을 비롯한 사이토카인 족의 원형 (prototype) 구성원이다. 이들 수용체는 2개의 부류, 즉 I형 또는 액티빈 유사 키나제 (ALK) 수용체, 및 II형 수용체로 나뉘질 수 있다. ALK 수용체는 ALK 수용체가 (a) 세린/트레오닌이 풍부한 세포내 꼬리가 없다는 점, (b) I형 수용체 사이에서 매우 상동적인 세린/트레오닌 키나제 도메인을 보유한다는 점, 및 (c) 글리신 및 세린 잔기가 풍부한 영역으로 이루어진 GS 도메인으로 불리우는 공통의 서열 모티프를 공유한다는 점에서 II형 수용체와 구별된다. GS 도메인은 세포내 키나제 도메인의 아미노 말단에 위치하며, II형 수용체에 의한 활성화에 결정적이다. 몇몇 연구에 의해 TGF- β 신호전달에 ALK 및 II형 수용체가 둘 다 요구됨이 밝혀졌다. 구체적으로, II형 수용체는 TGF- β 의 존재 하에 TGF- β 에 대한 I형 수용체, ALK5의 GS 도메인을 인산화시킨다. ALK5는 차례로 2개의 카복시 말단 세린에서 세포질 단백질 smad2 및 smad3을 인산화시킨다. 인산화된 smad 단백질은 핵으로 전위되고, 세포외 매트릭스의 생산에 기여하는 유전자를 활성화시킨다. 그러므로, 바람직한 본 발명의 화합물은 그들이 I형 수용체를 억제한다는 점에서 선택적이다.

[0181] 액티빈은 TGF- β 와 유사한 방식으로 신호를 전달한다. 액티빈은 세린/트레오닌 키나제, 액티빈 II형 수용체 (ActRIIB)에 결합하고, 활성화된 II형 수용체는 ALK4의 GS 영역에서 세린/트레오닌 잔기를 과인산화시킨다. 활성화된 ALK4는 차례로 Smad2 및 Smad3을 인산화시킨다. 이후 Smad4와의 헤테로-Smad 복합체의 형성으로 유전자 전사의 액티빈-유도성 조절이 야기된다.

[0182] TGF- β 1 축의 활성화 및 세포외 매트릭스의 확장은 만성 신질환 및 혈관 질환의 발생 및 진행에 대한 초기 및 지속적인 기여인자이다 (문헌 [Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92]). 또한, TGF- β 1은 TGF- β 1 수용체 ALK5에 의한 smad3 인산화의 작용을 통한 경화성 축적의 성분인 피브로블라스트 및 플라즈미노겐 활성화제 억제제-1의 형성에 역할을 한다 (문헌 [Zhang Y., et al, Nature, 1998; 394(6696), 909-13]; [Usui T., et al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1998; 39(11), 1981-9]).

[0183] 신장 및 심혈관계에서의 진행성 섬유증은 고통 및 사망의 주요 원인이며, 건강 관리 비용에 대한 중요한 기여인자이다. TGF- β 1은 많은 신장 섬유성 장애와 연관되어 왔다 (문헌 [Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92]). TGF- β 1은 급성 및 만성 사구체신염 [Yoshioka K., et al, Lab. Invest., 1993; 68(2), 154-63], 당뇨병성 신병증 [Yamamoto, T., et al, 1993, PNAS 90, 1814-1818.], 동종이식거부, HIV 신병증 및 안지오텐신 유도성 신병증 [Border W.A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92]에서 상승된다. 상기 질환에서, TGF- β 1 발현의 수준은 세포외 매트릭스의 생산과 부합한다. 3가지 맥락의 증거가 TGF- β 1과 매트릭스 생산 사이의 인과적 관계를 시사한다. 첫째, 정상적 사구체, 혈관간 세포 및 비-신장 세포가 유도되어 세포외-매트릭스 단백질을 생산하고 시험관내에서 외재적 TGF- β 1에 의한 프로테아제 활성을 억제할 수 있다. 둘째, TGF- β 1에 대한 항체를 중화시키는 것은 신장염 래트에서 세포외 매트릭스의 축적을 막을 수 있다. 셋째, TGF- β 1 트랜스제닉 마우스 또는 정상 래트 신장으로의 TGF- β 1 유전자의 생체내 형질감염에 의해 사구체경화증이 빠르게 발전하였다 (문헌 [Kopp J.B., et al, Lab. Invest., 1996; 74(6), 991-1003]). 따라서, TGF- β 1 활성화의 억제는 만성 신질환에서의 치료적 개입으로서 지시된다.

[0184] TGF- β 1 및 그의 수용체는 손상된 혈관에서 증가되며, 풍선 혈관성형술 후 신생혈관내막 형성에서 지시된다 (문헌 [Saltis J., et al, Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996; 23(3), 193-200]). 또한, TGF- β 1은 시험관내 평활근 세포 ("SMC") 이동의 강력한 자극인자이며, 동맥 벽에서의 SMC의 이동은 아테롬성동맥경화증 및 재협착의 발병에 기여하는 인자이다. 더욱이, 총 콜레스테롤에 대항하는 내피 세포 생성물의 다변수 분석에서, TGF- β 수용체 ALK5는 총 콜레스테롤과 상관되었다 ($P < 0.001$) (문헌 [Blann A.D., et al, Atherosclerosis, 1996; 120(1-2), 221-6]). 또한, 인간 아테롬성동맥경화성 병변으로부터 유도되는 SMC는 증가된 ALK5/TGF- β II형 수용체 비율을 갖는다. TGF- β 1이 섬유과다증식성 혈관 병변에서 과발현되기 때문에, 수용체-I 변이 세포는 느리지만 비제어적 방식으로 성장하게 되는 반면, 세포외 매트릭스 성분은 과생산될 것이다 (문헌 [McCaffrey T.A., et al, Jr., J. Clin. Invest., 1995; 96(6), 2667-75]). TGF- β 1은 활성 매트릭스 합성이 일어나는 아테롬성동맥경화성 병변에서의 비포말성 대식세포로 면역국재화되며, 이는 비포말성 대식세포가 TGF- β -의존성 메커니즘을 통해 아테롬성동맥경화성 리모델링에서 매트릭스 유전자 발현을 조절하는 데에 참여할 수 있음을 시사한다. 그러므로, ALK5에 대한 TGF- β 1의 작용을 억제하는 것은 아테롬성동맥경화증 및 재협착에서 또한 지시된다.

[0185] 간 섬유증은 수많은 요소, 예를 들어 B형 간염 및 C형 간염 바이러스, 알코올 또는 약물에 의해 촉발된 만성 간 손상, 및 자가면역성 질환에 대한, 균형이 맞지 않는 상처 치유 반응의 결과이다. 궁극적으로, 간 섬유증은 생명을 위협하는 간경변증 및 간암을 유발할 수 있다 (논문 [Gressner et al (2006) J. Cell. Mol. Med. 2006,

10(1): 76-99] 참조).

- [0186] 몇몇 세포 신호전달 경로가 만성 간 손상시에 변화되는 것으로 알려져 있다. TGF β 신호전달, 그의 수용체 및 관련 Smad-신호전달 단백질은 섬유발생에 연관된 세포 유형에 존재하는 것으로 널리 보고되어 있다. TGF β 의 순환 수준은 간 섬유증을 비롯한 섬유성 질환의 수많은 동물 모델에서 상승되는 것으로 밝혀져 있다. TGF β 1이 과다발현된 트랜스제닉 마우스는 간, 신장, 폐 및 심장을 비롯한 다수의 장기에서 섬유증을 발생시킨다. 상승된 TGF β 신호전달이 간 섬유증을 비롯한 모든 유형의 섬유성 질환에 연관되어 있음은 명백하다. 이러한 견해는 섬유증 모델에 TGF β 억제제를 이용하는 몇몇 연구에서 추가로 입증되어 왔다. TGF β 는 2개의 ser/thr 키나제 수용체인 TGF β RII 및 ALK5에 결합함으로써 그의 신호를 매개한다. 우세한 음성 TGF β RII의 발현은 디메틸 니트로소아민으로 유발된 간 섬유증의 래트 모델에서 유의한 효과를 나타냈다 (문헌 [Qi et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. 96: 2345-9] 및 [Nakamura et al (2000) Hepatology 32: 247-55] 참조). 안티센스 접근법을 이용한 TGF β 발현의 억제는 또한 담즙관 결찰로 유발되는 간 섬유증을 감소시켰다 (문헌 [Arias et al (2003) BMC Gastroenterol. 3: 29] 참조). 최근, ALK5의 소분자 억제제인 GW6604를 래트에 치료적으로 투여했을 때, 이것이 디메틸니트로소아민으로 유발된 간 섬유증의 치료에 유의한 효과를 가졌다. GW6604가 사망률의 40 %를 억제하고, 섬유증의 중요 측정치인 세포외 매트릭스 침착을 60 %만큼 억제하였다는 것은 매우 주목할 만하다. 중요한 것은, GW6604로의 3주 치료 동안 분명한 부작용이 나타나지 않았다는 것이다 (문헌 [De Gouville et al (2005) Br. J. Pharmacol. 145: 166-77] 참조). 상기 연구들을 종합해 볼 때, TGF β 신호전달의 억제가 간 섬유성 질환의 효과적인 치료일 수 있음이 시사된다.
- [0187] TGF- β 1은 또한 상처 수복에서 지시된다. TGF- β 1에 대한 항체를 중화시키는 것은 TGF- β 1 신호전달의 억제가 치유 과정 동안의 과도한 흉터 형성을 제한함으로써 손상 후 기능 복구에 유리하다는 것을 예측하기 위하여 수많은 모델에서 사용되어 왔다. 예를 들어, TGF- β 1 및 TGF- β 2에 대한 항체를 중화시키는 것은 흉터 형성을 감소시켰고, 래트에서 진피 피브로박틴 및 콜라겐 침착을 감소시킬 뿐 아니라 단핵구 및 대식세포의 수를 감소시킴으로써 신생진피 (neodermis)의 세포구축을 향상시켰다 (문헌 [Shah M., J. Cell. Sci., 1995,108, 985-1002]). 더욱이, TGF- β 항체는 또한 토끼에서 각막 상처의 치유를 향상시키고 (문헌 [Moller-Pedersen T., Curr. Eye Res., 1998,17, 736-747]), 래트에서 위궤양의 상처 치유를 가속화시켰다 (문헌 [Ernst H., Gut, 1996, 39, 172-175]). 상기 데이터는 TGF- β 활성을 제한하는 것이 많은 조직에 유익할 것임을 강하게 시사하며, TGF- β 가 만성적으로 증가되어 있는 임의의 질환이 smad2 및 smad3 신호전달 경로를 억제함으로써 이익을 얻을 것임을 시사한다.
- [0188] TGF- β 는 또한 복막 유착과 연관되어 있다 (문헌 [Sand G.M., et al, Wound Repair Regeneration, 1999 Nov-Dec, 7(6), 504-510]). 그러므로, ALK5의 억제제는 수술 절차 후 복막 및 피하 섬유성 유착을 막는 데에 유익할 것이다.
- [0189] TGF- β 는 또한 피부의 광노화와 연관되어 있다 (문헌 [Fisher GJ, Kang SW, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan YS, Data S, Voorhees J J., Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing, Archives of Dermatology, 138(11):1462-1470, 2002 Nov.] 및 [Schwartz E, Sapadin AN, Kligman LH. "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin-modulation by 25 topical tretinoin", Archives of Dermatological Research, 290(3):137-144, 1998 Mar.] 참조).
- [0190] TGF- β 신호전달은 또한 폐 장애, 특히 폐 고혈압 및 폐 섬유증의 발전과 연관되어 있다 (문헌 [Morrell NW, Yang X, Upton PD, Jourdan KB, Morgan N, Sheares KK, Trembath RC., Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. Circulation. 2001 Aug 14;104(7):790-5], [Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB., Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis, Curr Opin Pharmacol. 2006 Apr 28] 참조).
- [0191] TGF- β 1 수준은 폐 고혈압의 동물 모델에서 증가된다 (문헌 [Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. Am. J. Physiol. Lung Cells Mol. Physiol. 2003 Jul; 285(1):L209-21]). 다른 연구들은, 폐 내피 세포-유도된 TGF- β 1이 폐 고혈압이 있는 개인의 폐 혈관계에서 관찰되는 증가된 근육형성의 기초가 될 수 있는 폐 혈관 평활근 세포의 성장을 촉진할 수 있음을 시사하였다 (문헌 [Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Wood K, Cool CD, Norbert VF. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial

cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006 Apr 14)). 그러므로, ALK5에 대한 TGF- β 1의 작용을 억제하는 것은 폐 고혈압에서의 치료적 개입으로서 지시된다.

[0192] 또한, 이상-조절된 TGF- β 신호전달은 또한 특발성 폐 섬유증의 발생과 연관되어 있다. ALK5의 활성화는 Smad3-활성화를 야기하고, 플라스미노겐 활성화제 억제제-1, 프로-콜라겐 3A1 및 결합 조직 성장 인자와 같은 섬유성 과정과 연관된 유전자의 발현의 하류 (downstream) 조절을 야기한다. TGF- β 1 및 그의 하류 전-섬유성 매개자의 수준은 특발성 폐 섬유증이 있는 환자에서 얻은 기관지폐포 세척에서 (문헌 [Hiwatari N, Shimura S, Yamauchi K, Nara M, Hida W, Shirato K. Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. Tohoku J. Exp. Med. 1997 Feb; 181(2): 285-95]) 및 특발성 폐 섬유증의 동물 모델에서 (문헌 [Westergren-Thorsson G, Hermnas J, Sarnstrand B, Oldberg A, Heinegard D, Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. J. Clin. Invest. 1993 Aug;92(2):632-7]) 상향조절되는 것이 입증되었다.

[0193] 아데노바이러스 벡터-매개 유전자 전달을 이용한 쥐과 동물의 폐에서의 활성 TGF- β 1의 일시적인 과다발현으로 야생형 마우스에서 진행성 폐 섬유증이 야기된 반면, Smad3 녹아웃 마우스의 폐에서는 TGF- β 1 투여 후 28일까지 섬유증이 발견되지 않았다 (문헌 [Khalil N, Parekh TV, O'Connor RN, Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. Exp. Lung. Res. 2002 Apr-May;28(3):233-50]). 따라서, ALK5에 대한 TGF- β 1 활성화의 억제는 또한 폐 섬유증에 대해 지시된다.

[0194] TGF-베타 1은 또한 종양에 연관될 수 있고, 따라서 본 발명의 작용제는 전립선암, 유방암, 위암, 맥관형성, 전이, 종양을 비롯한 암의 치료, 예컨대 종양 진행의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0195] 액티빈 신호전달 및 액티빈의 과다발현은 세포외 매트릭스 축적 및 섬유증 (예를 들면, 문헌 [Matsuse, T. et al., Am. J. Respir Cell Mol. Biol. 13:17-24 (1995)]; [Inoue, S. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 205:441-448 (1994)]; [Matsuse, T. et al., Am. J. Pathol. 148:707-713 (1996)]; [De Bleser et al., Hepatology 26:905-912 (1997)]; [Pawlowski, J. E., et al., J. Clin. Invest. 100:639-648 (1997)]; [Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114:550-558 (1998)]; [Munz, B. et al., EMBO J. 18:5205-5215 (1999)], 염증성 반응 (예를 들면, 문헌 [Rosendahl, A. et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 25:60-68 (2001)]), 악액질 또는 소모증 (wasting) (문헌 [Matzuk M. M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:8817-8821 (1994)]; [Coerver, K. A. et al., Mol. Endocrinol. 10:531-543 (1996)]; [Cipriano, S. C. et al., Endocrinology 141:2319-2327 (2000)]), 중추신경계에서의 질환 또는 병리학적 반응 (예를 들면, 문헌 [Logan, A. et al., Eur. J. Neurosci. 11:2367-2374 (1999)]; [Logan, A. et al., Exp. Neurol. 159:504-510 (1999)]; [Masliah, E. et al., Neurochem. Int. 39:393-400 (2001)]; [De Groot, C. J. A. et al., J. Neuropathol. Exp. Neural. 58:174-187 (1999)]; [John, G. R. et al., Nat. Med. 8:1115-1121 (2002)]) 및 고혈압 (예를 들면, 문헌 [Dahly, A. J. et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 283: R757-767 (2002)])과 관련된 병리학적 장애와 연관되어 있다. 연구에 의해 TGF- β 및 액티빈이 세포외 매트릭스 생산을 유도하도록 상승적으로 작용할 수 있음이 밝혀졌다 (예컨대, 문헌 [Sugiyama, M. et al., Gastroenterology 114: 550-558 (1998)]).

[0196] 그러므로, 본 발명의 작용제에 의한 Smad2 및 Smad3의 ALK5 및/또는 ALK4 인산화의 억제는 이들 신호전달 경로와 연관된 장애를 치료 및 예방하는 데에 유용할 수 있다.

[0197] 액티빈 신호전달은 또한 폐 장애, 특히 폐 고혈압 및 폐 섬유증의 발생과 연관되어 있다. 예를 들어, 간질 폐 섬유증이 있는 환자로부터의 폐 샘플에서의 액티빈 A의 발현은 화생 상피, 과형성 평활근 세포, 탈락 세포 및 폐포 대식세포에서의 액티빈 A의 강한 발현을 입증한다. 원발성 또는 속발성 폐 고혈압이 있는 환자의 폐 동맥은 평활근 세포상에 풍부한 면역활성 액티빈 A를 나타냈다. 이러한 발견은 간질 폐 섬유증 및 폐 고혈압과 관련된 폐 조직 리모델링의 발병에서 상기 성장 인자인 액티빈 A가 잠재적인 역할을 하고 있음을 시사한다 (문헌 [Matsuse T, Ikegami A, Ohga E, Hosoi T, Oka T, Kida K, Fukayama M, Inoue S, Nagase T, Ouchi Y, Fukuchi Y. Expression of immunoreactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. Am. J. Pathol. 1996 Mar;148(3):707-13]). 섬유모세포 및 관련된 결합 조직의 증가는 폐 섬유증 및 폐 고혈압의 특징이다. 액티빈 A는, 특히 증식 및 그의 근섬유모세포로의 분화 면에서, 인간 폐

섬유모세포 (HFL1) 활성을 조절하는 것으로 입증되어 있고, 따라서 액티빈 A는 폐 섬유모세포의 증식 및 그의 근섬유모세포로의 분화에 잠재적인 효과를 가지며, 폐 섬유증 및 고혈압에서 관찰되는 구조적 리모델링에 기여할 수 있다 (문헌 [Ohga E, Matsuse T, Teramoto S, Katayama H, Nagase T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996 Nov 12;228(2):391-6]). 래트에서 블레오마이신 투여에 의해 매개되는 폐 섬유증의 유도는 폐에서 침윤된 대식세포에서의 액티빈 A의 상향조절된 발현을 야기하며, 섬유성 영역에 축적되는 섬유모세포에서 검출되었다. 액티빈 신호전달의 길항제인 폴리스타틴을 블레오마이신-처리된 래트에 투여하는 것은 기관지폐포 세척에서 대식세포 및 호중구의 수를 유의하게 감소시켰고, 단백질 함량을 감소시켰다. 폴리스타틴은 침윤 세포의 수를 두드러지게 감소시켰고, 폐 구조의 파괴를 완화시켰고, 폐 섬유증을 약화시켰다 (문헌 [Aoki F, Kurabayashi M, Hasegawa Y, Kojima I. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005 Sep 15;172(6):713-20]).

[0198] 그러므로, ALK4 억제제를 통한 액티빈 신호전달의 억제는 또한 폐 섬유증 및 폐 고혈압의 치료에 유익할 수 있다.

[0199] 최근, 효과기 Smad3을 통한 TGF- β 신호전달 감소가 골 질량 뿐만 아니라 골 매트릭스의 기계적 특성 및 미네랄 농도를 향상시켜 골이 골절에 더욱 저항성 있도록 하는 것이 입증되었다. 이러한 결과는 TGF- β 신호전달의 감소가 골 장애를 치료하기 위한 치료적 표적으로 고려될 수 있음을 시사한다 (문헌 [Balooch G, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005 Dec 27;102(52):18813-8]). 따라서, ALK5의 TGF- β 1 활성화의 억제는 또한 골의 미네랄 밀도 강도 및 함량을 증가시키기 위해 지시되며, 예를 들어 골감소증, 골다공증, 골절 및 낮은 골 미네랄 밀도가 질환의 특징인 여타 장애를 비롯한 다양한 질병을 치료하기 위해 사용할 수 있다.

[0200] 본 발명의 작용제는 ALK-5 및/또는 ALK-4 수용체의 억제와 관련하여, ALK-5 및/또는 ALK-4 수용체에 의해 매개되는 질병의 치료에 유용하다. 본 발명에 따른 치료는 대중적이거나 예방적일 수 있다.

[0201] 그러므로, 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 ALK-5 억제 또는 ALK-4 억제에 의해 매개되는 질환 또는 질병을 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 작용제의 용도를 제공한다.

[0202] ALK-5 억제 또는 ALK-4 억제에 의해 매개되는 질환 또는 질병에는 사구체신염, 당뇨병성 신병증, 루푸스 신장염, 고혈압-유발성 신병증, 신장 간질성 섬유증, 약물 노출의 합병증으로 유발되는 신장 섬유증, HIV-관련 신병증, 이식 괴저, 모든 병인에 의한 간 섬유증, 감염에 의한 간 기능부전, 알코올-유발성 간염, 담관 가지의 장애, 폐 섬유증, 폐 고혈압, 급성 폐 손상, 성인 호흡곤란 증후군, 특발성 폐 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 감염성 또는 독성 성분으로 인한 폐 질환, 경색후 심장 섬유증, 울혈성 심부전증, 확장형 심근병증, 심근염, 혈관 협착증, 재협착, 아테롬성동맥경화증, 안구 흉터형성, 각막 흉터형성, 증식성 유리체망막병증, 외상 또는 수술 흉터로 인한 상처 치유 동안에 발생하는 진피에서의 과도한 또는 비대한 흉터 또는 켈로이드 형성, 복막 및 피하 유착, 피부경화증, 섬유경화증, 진행성 전신성 경화증, 피부근염, 다발성근염, 관절염, 궤양, 손상된 신경계 기능, 남성 발기부전, 알츠하이머병 (Alzheimer's disease), 레이노 증후군 (Raynaud's syndrome), 섬유성 암, 종양 전이 성장, 방사능-유발성 섬유증, 혈전증, 및 증가된 칼슘 고갈 또는 재흡수와 관련되거나 골 형성의 촉진 및 골에서의 칼슘 고정요가 요구되는, 골감소증 및 골다공증과 같은 골 질병이 포함된다.

[0203] ALK-5 억제에 의해 매개되는 질환 또는 질병에는, 특히 만성 신질환, 급성 신질환, 상처 치유, 관절염, 골다공증, 신장 질환, 울혈성 심부전증, 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환, 폐 고혈압, 궤양 (당뇨병성 궤양, 만성 궤양, 위궤양, 및 십이지장 궤양 포함), 안구 장애, 각막 상처, 당뇨병성 신병증, 손상된 신경계 기능, 알츠하이머병, 아테롬성동맥경화증, 복막 및 피하 유착, 섬유증이 주요 요소인 임의의 질환 (신장 섬유증, 폐 섬유증 및 간 섬유증, 예를 들어 B형 간염 바이러스 (HBV), C형 간염 바이러스 (HCV), 알코올-유발성 간염, 혈색소증, 원발성 담즙성 간경변증, 재협착, 후복막 섬유증, 장간막 섬유증, 자궁내막증, 켈로이드, 암, 비정상적 골 기능, 염증성 장애, 흉터형성 및 피부의 광노화가 포함되나 이에 한정되지는 않음)이 포함된다.

[0204] 본 발명이 적용될 수 있는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환에는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식을 비롯한 임의 유형 또는 기원의 천식이 포함된다. 천식의 치료는 또한, 예를 들면 천명 (wheezing) 징후를 나타내고 "천명 유아" (주요 의학적 관심사인 확립된 환자 범주이며, 현재는 종종 시작 또는 초기 단계의 천식으로 분류됨)로 진단되거나 진단될 수 있는 4세 또는 5세 미만의 대상체의 치료도 포함하는 것으로 이해되어야 한다 (편의상, 상기 특정 천식 질병을 "천명-유아 증후군"이라고 지칭함).

[0205] 천식 치료에서의 예방적 효능은 증후성 발작, 예를 들면 급성 천식 또는 기관지수축 발작의 빈도 또는 증증도의 감소, 폐 기능의 개선 또는 기도 과다반응 개선에 의해 입증될 수 있다. 또한, 이는 다른 대중적 요법, 즉 증

후성 발작이 발생한 경우 이를 저지하거나 중지시키기 위한 또는 이러한 의도를 갖는 요법 (예를 들면, 소염 요법 (예를 들면, 코르티코스테로이드) 또는 기관지확장 요법)의 필요성 감소에 의해 입증될 수 있다. 천식에서의 예방적 이점은 특히 "조조 천식 악화 (morning dipping)"에 걸리기 쉬운 대상체에서 명백하게 나타날 수 있다. "조조 천식 악화"는 상당수의 천식 환자에서 공통적으로 인지되는 천식 증후군으로, 예를 들면 오전 약 4 시 내지 6시 사이, 즉 보통 앞서 투여된 임의의 대증적 천식 요법 시점으로부터 상당히 떨어진 시점에서의 천식 발작을 특징으로 한다.

[0206] 본 발명이 적용될 수 있는 다른 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환 및 질병에는 성인/급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 만성 기관지염 또는 이와 관련된 호흡 곤란을 비롯한 만성 폐쇄성 폐 또는 기도 질환 (COPD 또는 COAD), 폐기종 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입용 약물 요법에 기인하는 기도 과다반응의 악화가 포함된다. 또한, 본 발명은 예를 들면 급성, 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 결핵성 기관지염을 비롯하여 유형 또는 기원에 상관없이 모든 기관지염의 치료에 적용할 수 있다. 본 발명이 적용될 수 있는 추가의 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환에는, 예를 들면 알루미늄증, 탄분증, 석면폐, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐 및 면폐증을 비롯하여 유형 또는 기원에 상관없이 모든 진폐증 (만성 또는 급성 기도 폐쇄를 자주 수반 하기도 하며, 반복되는 먼지 흡입에 의해 발생하는 염증성 폐 질환, 통상적으로 직업성 폐 질환)이 포함된다.

[0207] 바람직하게는, ALK-5 억제 또는 ALK-4 억제에 의해 매개되는 질환 또는 질병은 폐 고혈압, 폐 섬유증, 간 섬유증, 근육 질환, 암 또는 골다공증이다.

[0208] 본 발명에 따라 치료할 수 있는 폐 고혈압에는 원발성 폐 고혈압 (PPH); 속발성 폐 고혈압 (SPH); 가족성 PPH; 산발성 PPH; 모세혈관이전 폐 고혈압; 폐 동맥 고혈압 (PAH); 폐동맥 고혈압; 특발성 폐 고혈압; 혈전성 폐 동맥병증 (TPA); 총형성 폐 동맥병증; 기능성 I족 내지 IV족 폐 고혈압; 및 좌심실 기능부전, 심모 판막 질환, 협착 심장막염, 대동맥 협착증, 심근병증, 중격동 섬유증, 폐 정맥 환류 이상, 폐 정맥폐색성 질환, 교원 혈관 질환, 선천적 심장 질환, HIV 바이러스 감염, 펜플루라민과 같은 약물 및 독소, 선천적 심장 질환, 폐 정맥 고혈압, 만성 폐쇄성 폐 질환, 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡, 폐포 저환기 장애, 고지대에서의 만성적 노출, 신생아 폐 질환, 폐포-모세혈관 이형성, 겸상적혈구 질환, 여타 응집 장애, 만성 혈전색전증, 결합 조직 질환, 루푸스, 주혈흡충증, 사코이드증 또는 폐 모세혈관 혈관종증과 연관된, 관련된 또는 이에 2차적인 폐 고혈압이 포함된다.

[0209] 본 발명에 따라 치료되는 폐 고혈압은, 특히 만성 폐쇄성 폐 질환, 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡, 폐포 저환기 장애, 고지대에서의 만성적 노출, 신생아 폐 질환 및 폐포-모세혈관 이형성을 비롯한 호흡계의 장애 및/또는 저산소혈증과 관련된 폐 고혈압이나, 특히 만성 폐쇄성 폐 질환이다.

[0210] 폐 섬유증에는, 특히 특발성 폐 섬유증이 포함된다.

[0211] 본 발명의 화합물은 또한 근육 위축 (예컨대, 불용), 근육 퇴행위축 (예컨대, 두헨네 (Duchenne) 근육 퇴행위축, 베커 (Becker) 근육 퇴행위축, 지대형 (Limb-Girdle) 근육 퇴행위축, 안면견갑상완 퇴행위축), 근육 감소증 및 약액질을 비롯한 근육 질환을 치료하기 위해 사용할 수 있다.

[0212] 근육 위축 및 퇴행위축과 같은 근육 질환의 치료는 크게 충족되지 못한 의료적 요구이다. 여러 종류의 근육 장애에서의 사용에 대해 승인된 화합물은 주로 암-유발성 및 HIV 근육 소모증 또는 약액질 분야에서 단지 소수일 뿐이며, 약간의 추가 약물이 이들 적응증에 대해 비인가로 사용된다. 또한, 이들 약물의 대부분은 단지 체중 감소에만 주목하며, 근육 성장 및 기능에는 구체적으로 영향을 주지 않는다. 그러므로, 약액질과 관련된 근육 질환 (예컨대 암, HIV 및 COPD에서), 비사용 위축, 근육감소증 및 퇴행 위축과 연관된 기능 장애를 치료하기 위한 효과적인 치료법이 요구된다.

[0213] 변형 성장 인자 β (TGF β) 족의 구성원인 마이오스타틴은 골격근 질량의 중요한 음성 조절자이다. 두배의 근육이 있는 소에서 및 골격근 비대가 있는 인간에서, 마이오스타틴 유전자에서의 여러가지 돌연변이가 검출되었다 (문헌 [McPherron et al (1997) Nature 387:83-90]; [Schuelke et al (2004) N. Engl. J. Med. 350:2682-2688]). 골격 근육 성장 및 장애에 대한 마이오스타틴의 중요한 역할은 다양한 생체내 및 시험관내 연구로 확인되었다. 예를 들어, 마우스에서 마이오스타틴의 근육-특이적 과다발현은 근육 질량 손실을 유발하는 반면 (문헌 [Reisz-Porszasz et al (2003) AJP-Endo. 285:876-888]), 마이오스타틴이 없는 마우스는 증가된 골격근 질량 및 감소된 체지방을 갖는다 (문헌 [Lin et al (2002) Biochem. Biophys. Res. Comm. 291: 701-706]). 마이오스타틴의 전신성 투여에 따라 약액질이 유도되는 반면 (문헌 [Zimmers et al (2002) Science 296:1486-1488]), 예를 들어 마이오스타틴 중화 항체 JA16에 의한 마이오스타틴의 억제는 야생형 및 퇴행위축 mdx 마우스

에서 근육 질량 및 강도를 증가시킨다 (문헌 [Bogdanovich et al (2002) Nature 420: 418-421, 2002]; [Wagner et al (2002) Ann. Neurol. 52: 832-836]; [Wolfman et al (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. 100(26): 15842-15846]). 또한, 상승된 마이오스타틴 수준은 고령의 근육감소증 환자에서 뿐만 아니라 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 암 또는 간경변증이 있는 환자에서 및 글루코코르티코이드-처리 하에서와 같은 실험적 및 임상적 근육 위축시에 모두 관찰되었다 (문헌 [Ma et al (2003) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 285: E363-371]; [Gonzales-Cadavid et al (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 14938-14943]; 또한 문헌 [Reisz-Porszasz et al (2003) AJP-Endo. 285:876-888] 및 [Jespersen et al (2006) Scand. J. Med. Sci. Sports. 16: 74-82] 참조). 이들 발견은 근육 위축 및 퇴행위축에 대한 치료제로서 마이오스타틴 억제제의 높은 잠재력을 나타낸다.

[0214] 마이오스타틴의 작용 방식은 아직도 연구중이다. 마이오스타틴이 Smad2/3을 통해 신호전달한다는 것은 비교적 잘 확립되어 있다 (문헌 [Lee S. J. (2004) Ann. Rev. Dev. Biol. 20: 61-86]). 더욱이, 성숙 마이오스타틴은 지방세포에서 액티빈 IIB형 및 액티빈 수용체 유사 키나제 (ALK) 수용체를 통해 작용하는 것으로 나타나 있다 (문헌 [Rebbarpragada et al (2003) Mol. Cell. Biol. 23: 7230-7242]). 그러나, 골격근 세포에서의 각각의 발견은 기재되어 있지 않다. 마이오스타틴은 분화를 억제하여 ALK 신호전달을 통한 위축을 유발하는 것으로 여겨진다. 더욱이, ALK 신호전달의 억제는 skMC 분화를 촉진하여 skMC 비대를 유발한다.

[0215] 골다공증은 낮은 골 질량 및 골 조직의 미세구조적 악화와 더불어 후속적인 골 취약성 및 골절에의 감수성 증가를 특징으로 하는 전신성 골격 장애이다. 골다공증의 증후군은 폐경후 또는 노화-관련 골다공증과 같은 일차적 장애, 및 질환 상태 또는 약물치료를 동반하는 이차 질병을 포함하며 다중적이다. 골 질량 및 구조와 함께 골 매트릭스의 기계적 특성 및 조성은 골절에 저항하는 골의 능력의 중요한 결정요인이다.

[0216] 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 작용제를 포함한다.

[0217] 추가의 측면에서, 본 발명은 증가된 칼슘 고갈 또는 재흡수와 관련되거나 골 형성의 촉진 및 골에서의 칼슘 고정이 바람직 골 질병의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 본 발명의 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 및 절단 가능한 에스테르 또는 산 부가염을 투여하는, 증가된 칼슘 고갈 또는 재흡수와 관련되거나 골 형성의 촉진 및 골에서의 칼슘 고정이 요구되는 골 질병을 예방 또는 치료하는 방법을 포함한다.

[0218] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 및 절단가능한 에스테르 또는 산 부가염을 제약상 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 증가된 칼슘 고갈 또는 재흡수와 관련되거나 골 형성의 촉진 및 골에서의 칼슘 고정이 요구되는 골 질병을 예방 또는 치료하기 위한 제약 조성물을 포함한다.

[0219] 추가의 측면에서, 본 발명은 골 질병의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 작용제의 용도를 포함한다.

[0220] 하기 실시예의 모든 화합물은 10 μ M 미만, 전형적으로는 1 μ M 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다. 예를 들면, 하기 실시예는 언급된 IC₅₀ 값을 갖는다.

실시예	IC ₅₀ (μ M)
1.1	0.004
1.5	0.008
1.9	0.086
1.13	0.055
1.17	0.076
1.23	0.077
1.30	0.047
1.46	0.052
2.2	0.108
2.7	0.281
2.12	0.147
2.18	0.057
2.20	0.097

[0221]

[0222] ALK5의 키나제 활성은 일반적 기질인 카제인으로의 방사성표지된 인산염 [³³P] 혼입을 측정함으로써 평가한다.

인간 ALK5의 키나제 도메인 (아미노산 200-503)은 N-말단 히스티딘 태그에 융합된다. ALK5의 키나제 활성은 아미노산 204에서의 점 돌연변이 (트레오닌에서 아스파르테이트로의 변형, ALK5 T204D)를 통해 구조화되고, 상기 키나제 작제물은 곤충 세포에서의 바큇로바이러스 발현 작제물로부터 발현되도록 조작된다. 정제되고 재조합적으로 발현된 히스티딘-태그가 부착된 ALK5 T204D 단백질을 50 mM 트리스-HCl (pH 8.0), 150 mM NaCl, 5 mM DTT 중에 5.4 mg/ml로 용해시킨다. ALK5 T204D를 사용일에 분석 완충액 (분석 완충액: 20 mM 트리스-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂) 중에 2.5 µg/ml로 용해시킨다.

[0223] 시험 화합물 및 참고 화합물을 DTT가 없는 5 % (v/v) DMSO 함유 분석 완충액 중에 용해시킨다. 시험 및 참고 화합물의 원액을 DTT (1.25 mM)를 포함하는 4.5 % (v/v) DMSO 함유 분석 완충액 중에 희석한다. 시험 또는 참고 화합물 10 µl를 96 웰 U-바닥 플레이트의 적절한 웰에 첨가한다. ALK5 키나제 억제제 참고 화합물의 부재하에 ALK5 T204D 활성을 측정하여 총 효소 활성을 결정한다. ALK5 키나제 억제제 참고 화합물의 존재하에 ALK5 T204D 활성을 측정하여 비-특이적 결합 (NSB)을 결정한다. 탈인산화된 카제인 원액 (탈인산화된 카제인을 ddH₂O 중에 20 mg/ml로 용해시킴) 10 µl를 웰 당 (200 µg/웰 최종 분석 농도) 첨가한다. ALK5 T204D (2.5 µg/ml 용액) 20 µl를 웰 당 (50 ng/웰 최종 분석 농도) 첨가한다. 플레이트를 10분 동안 실온에서 인큐베이션한다.

[0224] ATP 믹스 10 µl를 웰에 첨가하여 반응을 개시한다 (0.66 nM [³³P]ATP/1 µM 비표지된 ATP/웰 최종 분석 농도). ATP 믹스를 하기와 같이 제조한다: 비표지된 ATP (3 mM)를 ddH₂O 중에 용해시키고, pH를 7.4로 조정한다. [³³P]ATP의 원액 농도는 10 µCi/µl이다. 웰 당 최종 분석 농도가 0.1 µCi이 되도록 적절한 부피의 [³³P]ATP를 비표지된 ATP 용액에 첨가한다. ATP 믹스의 첨가 후, 플레이트를 실온에서 50분 동안 인큐베이션한다. 50 µl 정지 완충액 (20 mM 트리스-HCl (pH 7.4), 10 mM EDTA)을 첨가하여 키나제 반응을 종결시킨다.

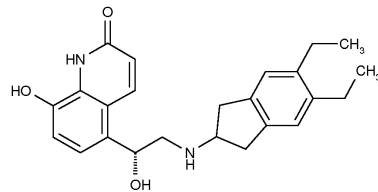
[0225] 반응 플레이트로부터 75 µl/웰을 멀티스크린 (Multiscreen)-IP 플레이트로 옮긴다 (멀티스크린-IP 플레이트는 웰 당 70 % (v/v) 에탄올 50 µl를 첨가하고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션하여 제조함. 에탄올을 멀티스크린 HTS 배قم 매니폴드 (Vacuum Manifold) 유닛 (밀리포어 (Millipore), 카탈로그 번호: MSVMT500)를 통해 흡인 제거함. 200 µl/웰 ddH₂O를 첨가함으로써 플레이트를 2회 세척함). 멀티스크린-IP 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하여, 카제인이 플레이트에 결합되도록 한다. 100 mM 인산 용액 200 µl/웰을 첨가함으로써 멀티스크린-IP 플레이트를 3회 세척하고, 멀티스크린-IP 플레이트의 후방으로부터 개스킷을 조심스럽게 제거하고, 플레이트를 오븐에서 30분 동안 건조시킨다. 멀티스크린-IP 플레이트를 후방밀봉하고, 마이크로신티 (Microscint; 상표명) 20 50 µl를 첨가한 후, 플레이트를 상부밀봉하고, 방사성표지된 카제인을 검출하고, ³³P 섬광 프로토콜을 이용하여 탑카운트 (TopCount; 상표명) 플레이트-관독기로 정량화한다.

[0226] 또한, 본 발명의 작용제는, 특히 상기 언급된 바와 같은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료시, 소염제, 기관지 확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 또는 진해성 약물과 같은 다른 약물과 함께 사용되는 공통 치료제로서 유용하며, 예를 들어 상기 약물들의 치료적 활성 강화제로서, 또는 상기 약물들의 필요 투여량 또는 잠재적인 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 작용제는 1종 이상의 다른 약물과 함께 고정된 제약 조성물로 혼합될 수 있거나, 또는 다른 약물(들)과 별도로, 전에 또는 후에 투여될 수 있다.

[0227] 상기 소염성 약물에는 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드 또는 모메타손 푸로에이트, 또는 WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 [노바티스 (Novartis)] (특히 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 스테로이드), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 및 WO 04/66920에 기재된 스테로이드; 비-스테로이드성 글루코코르티코이드 수용체 효능제, 예컨대 DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 및 WO 05/05452에 기재된 것들; LTB₄ 길항제, 예컨대 BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ 에탄올아미드, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228, 및 US 5451700 및 WO 04/108720에 기재된 것들; LTD₄ 길항제, 예컨대 몬테루카스트, 프란루카스트, 자피르루카스트, 아콜레이트, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 및 L-648051; 도파민 수용체 효능제, 예컨대 카베르골린, 브로모크립틴, 로피니롤 및 4-히드록시-7-[2-[[3-(2-페닐에톡시)-프로필]술폰]에틸]아미노에틸]-2(3H)-벤조티아졸론 및 그의 제약상 허용되는 염 (염산염은 비오잔 (Viozan; 등록상표) - 아스트라제네카 (AstraZeneca)); PDE4 억제제, 예컨대 실로밀라스트 (글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)의 아리플로 (Ariflo; 등록상표)), 로플루

밀라스트 (빅 굴덴 (Byk Gulden)), V-11294A (나프 (Napp)), BAY19-8004 (바이엘 (Bayer)), SCH-351591 (쉐링-프라우 (Schering-Plough)), 아로필린 (Arofyline; 알미랄 프로데스파르마 (Almirall Prodesfarma)), PD189659 / PD168787 (파크-데이비스 (Parke-Davis)), AWD-12-281 (아스타 메디카 (Asta Medica)), CDC-801 (셀진 (Celgene)), SelCID(TM) CC-10004 (셀진), VM554/UM565 (베르날리스 (Vernalis)), T-440 (다나베 (Tanabe)), KW-4490 (교와 하코 고교 (Kyowa Hakko Kogyo)), GRC 3886 (오글레밀라스트 (Oglemilast)), 글렌마크 (Glenmark)), WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 및 WO 04/005258 (머크 (Merck)), WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05/012252, WO 05/012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 및 WO 05/090345, 뿐만 아니라 WO 98/18796 및 WO 03/39544에 기재된 것들; A2a 효능제, 예컨대 EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 및 WO 04/046083에 기재된 것들; 및 A2b 길항제, 예컨대 WO 02/42298 및 WO 03/042214에 기재된 것들이 포함된다.

[0228] 상기 기관지확장 약물에는 베타-2 아드레날린 수용체 효능제가 포함된다. 적합한 베타-2 아드레날린 수용체 효능제에는 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테롤, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤, 카르모테롤, GSK159797 및 이들의 제약상 허용되는 염, 및 WO 0075114 (이 문헌은 이 거명에 의해 본원에 포함됨)의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 WO 00/75114의 실시예의



화합물, 특히 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 뿐만 아니라 WO 04/16601의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태) 또는 WO 04/087142의 화학식 I의 화합물 (유리 형태, 염 형태 또는 용매화물 형태)이 포함된다. 적합한 추가의 β -2-아드레날린 수용체 효능제에는 EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 또는 WO 06/8173의 화합물 및 거기에 기재된 것들과 같은 화합물이 포함된다.

[0229] 상기 기관지확장 약물에는 또한 여타 항콜린제 또는 항무스카린제, 특히 이프라트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 티오토로피움 염, 글리코피롤레이트, CHF 4226 (치에시 (Chiesi)) 및 SVT-40776, 또한 EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 및 WO 06/48225에 기재된 것들이 포함된다.

[0230] 적합한 이중 소염제 및 기관지확장 약물에는 이중 베타-2 아드레날린 수용체 효능제 / 무스카린성 길항제, 예컨대 US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 및 WO 06/23475에 기재된 것들이 포함된다.

[0231] 적합한 항히스타민 약물에는 세티리진 히드로클로라이드, 레보세티리진, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이

트, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜히드라민 및 펙소페나딘 히드로클로라이드, 악티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 디메틴텐, 에바스틴, 에피나스틴, 레보카바스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘 뿐만 아니라 WO 03/099807, WO 04/026841 및 JP 2004107299에 기재된 것들이 포함된다.

[0232] 본 발명의 추가의 실시양태에 따라, 본 발명의 작용제는 다른 요법, 예컨대 골 재흡수 억제제를 사용하는 요법, 예를 들어 골다공증 요법, 특히 칼슘, 칼시토닌 또는 그의 유사체 또는 유도체, 예컨대 연어, 뱀장어 또는 인간 칼시토닌, 스테로이드 호르몬, 예컨대 에스트로겐, 부분 에스트로겐 효능제 또는 에스트로겐-게스타겐 조합물, SERM (선택적 에스트로겐 수용체 조절제), 예컨대 탈록시펜, 라소폭시펜, TSE-424, FC1271, 티볼론 (Tibolone) (리비알 (Livial) A), 비타민 D 또는 그의 유사체 또는 PTH, PTH 단편 또는 PTH 유도체, 예컨대 PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ 또는 PTS 893을 사용하는 요법에 대한 부가제 또는 보조제로 사용할 수 있다.

[0233] 상기 내용에 따라, 본 발명은 또한 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료가 필요한 대상체, 특히 인간 대상체에 게 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 작용제, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료 방법을 제공한다. 또다른 측면에서, 본 발명은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환 치료용 의약을 제조하는데 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 작용제, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0234] 본 발명의 작용제는 적절한 경로에 의해, 예를 들어 경구로 (예컨대, 정제 또는 캡슐의 형태); 비경구로, 예를 들어 정맥내로; (예를 들어, 건선 치료시) 피부에 국소적으로; (예를 들어, 고초열 치료시) 비강내로; 또는 바람직하게는, (특히, 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환 치료시) 흡입에 의해 투여될 수 있다. 특히, 본 발명의 작용제는 COPD 및 천식의 치료를 위해 흡입가능한 제제로서 전달될 수 있다.

[0235] 추가의 측면에서, 본 발명은 또한, 유리 형태, 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 형태의 본 발명의 작용제를, 임의로 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 통상적인 희석제 또는 부형제, 및 생약 분야에 공지된 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 경구 투여 형태에는 정제 및 캡슐이 포함될 수 있다. 국소 투여용 제제는 크림, 연고, 겔 또는 경피 전달 시스템 (예를 들어, 패치)의 형태를 취할 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 여타 분무가능한 (atomizable) 제제, 또는 건조 분말 제제를 포함할 수 있다.

[0236] 활성 성분의 흡입가능한 형태가 에어로졸 조성물인 경우, 흡입 장치는 계량된 용량 (예를 들어, 10 내지 100 μ l, 예컨대 25 내지 50 μ l)의 조성물을 전달하도록 설계된 밸브와 함께 제공되는 에어로졸 바이알, 즉 계량 용량 흡입기로 공지된 장치일 수 있다. 적합한 상기 에어로졸, 및 가압하에서 그의 내부에 에어로졸 조성물을 함유시키는 절차는 흡입 요법의 당업자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 에어로졸 조성물은 예를 들어 EP-A-0642992에 기재된 바와 같이 코팅된 캔으로부터 투여될 수 있다. 활성 성분의 흡입가능한 형태가 연무가능한 (nebulizable) 수성, 유기 또는 수성/유기 분산액인 경우, 흡입 장치는 공지된 연무제, 예를 들어 통상적인 공기 연무제, 예컨대 에어젯 연무제, 또는 초음파 연무제 (이는, 예를 들어 분산액 1 내지 50 ml, 통상적으로 1 내지 10 ml를 함유할 수 있음); 또는 때때로 소프트 미스트 또는 소프트 스프레이 흡입기로 언급되는 휴대용 연무제, 예를 들어 전기 제어식 장치, 예컨대 AERx (아라다임 (Aradigm), US) 또는 에어로도즈 (Aerodose) (에어로젠 (Aerogen)), 또는 기계적 장치, 예컨대 레스피마트 (RESPIMAT) (베링거 잉겔하임 (Boehringer Ingelheim)) 연무제 (이는 통상적인 연무제보다 훨씬 적은 연무 용량, 예컨대 10 내지 100 μ l을 가능하게 함)일 수 있다. 활성 성분의 흡입가능한 형태가 미분된 미립자 형태인 경우, 흡입 장치는 예를 들어 (A) 및/또는 (B)의 투여량 단위를 포함하는 건조 분말을 함유하는 캡슐 또는 블리스터로부터 건조 분말을 전달하도록 설계된 건조 분말 흡입 장치, 또는 예를 들어 작동 당 (A) 및/또는 (B)의 투여량 단위를 포함하는 건조 분말 3 내지 25 mg을 전달하도록 설계된 다중용량 건조 분말 흡입 (MDPI) 장치일 수 있다. 건조 분말 조성물은 바람직하게는 희석제 또는 담체, 예컨대 락토스, 및 수분으로 인한 제품 성능 악화에 대해 보호하도록 도와주는 화합물, 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 함유한다. 이러한 적합한 건조 분말 흡입 장치에는 US 3991761 (에어로라이저 (AEROLIZER; 상표명) 장치 포함), WO 05/113042, WO 97/20589 (서티할러 (CERTIHALER; 상표명) 장치 포함), WO 97/30743 (트위스트할러 (TWISTHALER; 상표명) 장치 포함) 및 WO 05/37353 (자이로할러 (GYROHALER; 상표명) 장치 포함)에 개시된 장치가 포함된다.

[0237] 또한, 본 발명에는 (A) 흡입가능한 형태의, 유리 형태의 본 발명의 작용제, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물; (B) 흡입가능한 형태의 상기 화합물을 흡입가능한 형태의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 흡입가능한 의약; (C) 흡입가능한 형태의 상기 화합물을 흡입 장치와 함께 포함하는 약품; 및 (D) 흡입가능한 형

태의 상기 화합물을 함유하는 흡입 장치가 포함된다.

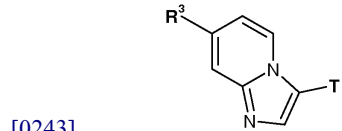
[0238] 물론, 본 발명의 실시를 위해 사용되는 본 발명의 작용제의 투여량은, 예를 들어 치료할 특정 질병, 원하는 효과 및 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입에 의한 투여에 적합한 1일 투여량은 약 0.0001 내지 30 mg/kg 정도, 통상적으로는 환자 당 0.01 내지 10 mg 정도이며, 경구 투여에 적합한 1일 용량은 0.01 내지 100 mg/kg 정도이다.

[0239] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다.

[0240] **실시예**

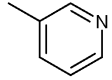
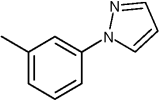
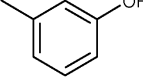
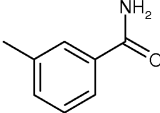
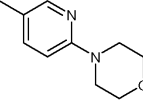
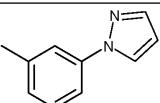
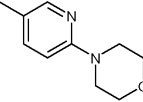
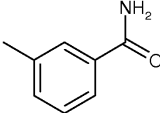
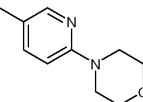
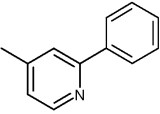
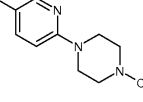
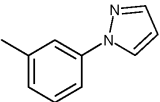
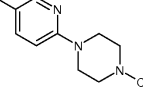
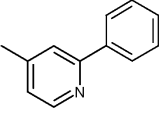
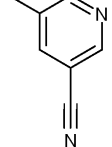
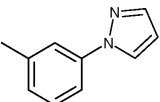
[0241] 본 발명의 실시예 화합물은 하기 화학식 X의 화합물을 포함한다.

[0242] <화학식 X>



[0244] 상기 식에서, R³ 및 T는 하기 표 1에 나타낸 바와 같다. 제조 방법은 하기 기재되어 있다.

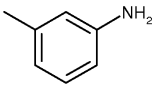
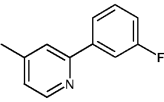
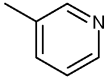
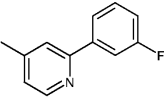
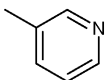
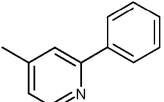
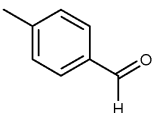
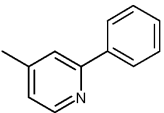
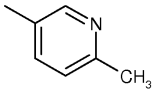
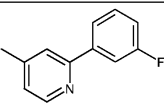
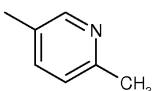
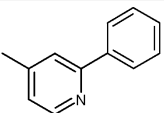
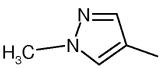
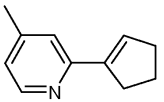
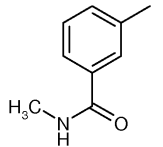
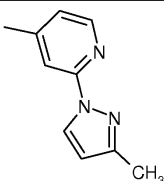
표 1

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.1			338	A
1.2			330	A
1.3			350	A
1.4			400	A
1.5			434	A
1.6			436	A
1.7			447	A
1.8			362	A


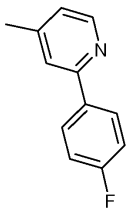

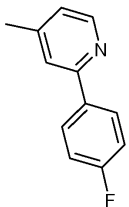
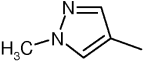
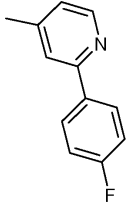
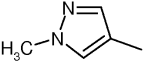
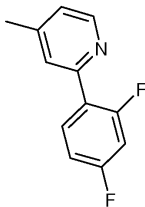
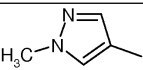
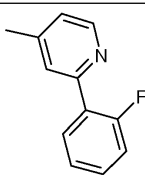
[0245]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.9			365	A
1.10			409	A
1.11			409	A
1.12			420	A
1.13			423	A
1.14			405	A
1.15			419	A

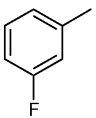
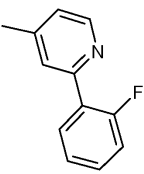

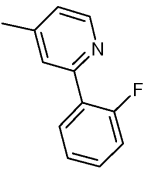
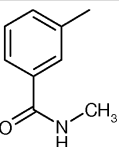
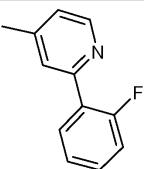
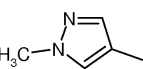
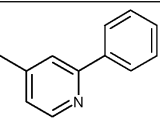
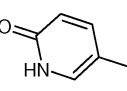
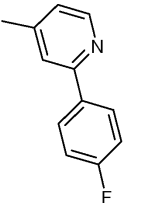
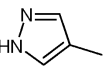
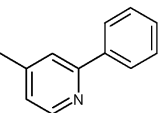
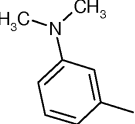
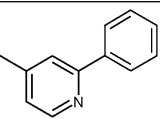
[0246]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.16			381	A
1.17			367	A
1.18			349	A
1.19			376	A
1.20			381	A
1.21			363	A
1.22			342	A
1.23			409	A

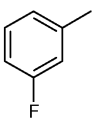
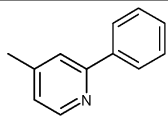
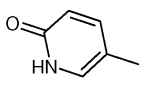
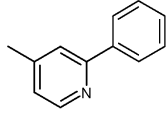
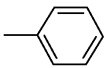
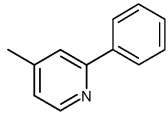
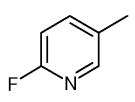
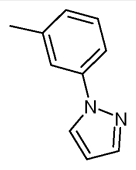
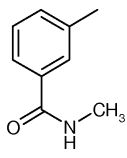
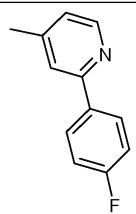
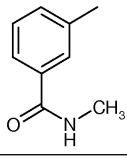
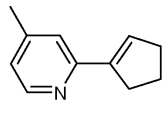

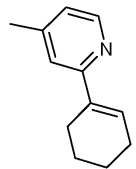
[0247]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.24			367	A
1.25			367	A
1.26			370	A
1.27			388	A
1.28			370	A

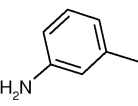
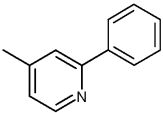
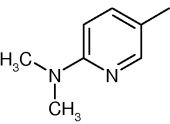
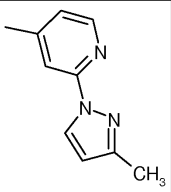
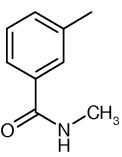
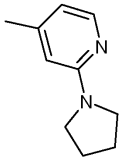
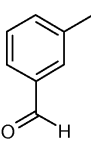
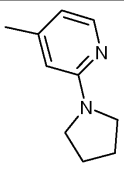
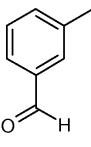
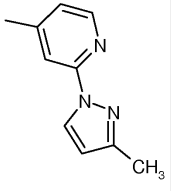
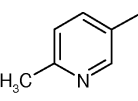
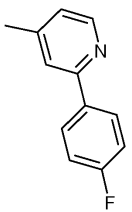
[0248]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.29			384	A
1.30			367	A
1.31			423	A
1.32			352	A
1.33			383	A
1.34			338	A
1.35			391	A

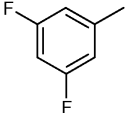
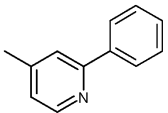
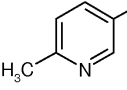
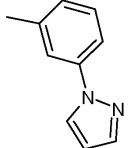
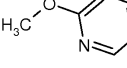
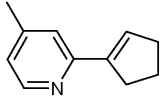
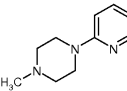
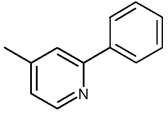
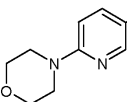
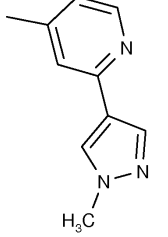
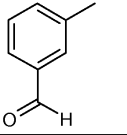
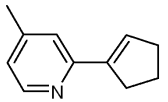
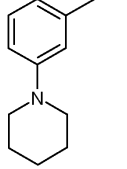
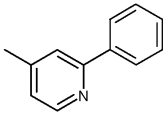
[0249]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.36			366	A
1.37			365	A
1.38			348	A
1.39			356	A
1.40			423	A
1.41			395	A
1.42			353	A

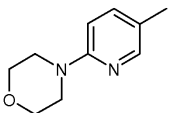
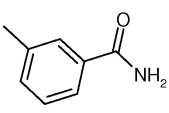
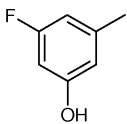
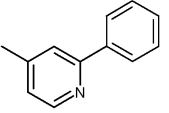
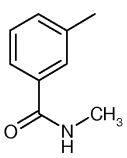
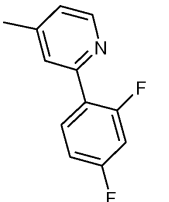

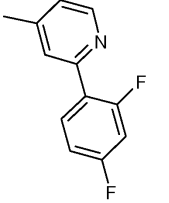

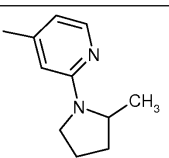
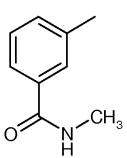
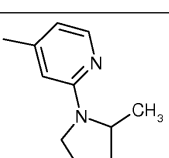
[0250]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.43			363	A
1.44			396	A
1.45			398	A
1.46			369	A
1.47			380	A
1.48			381	A

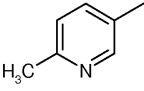
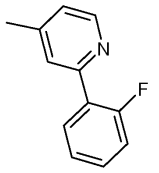
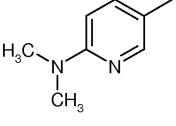
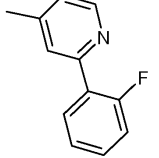
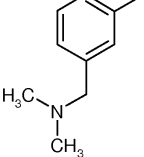
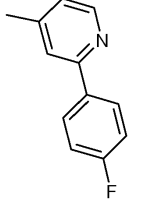
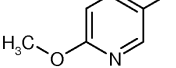
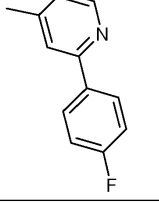
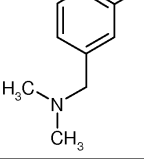
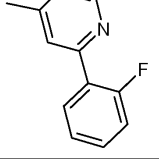
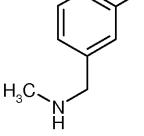
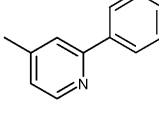
[0251]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.49			384	A
1.50			352	A
1.51			369	A
1.52			447	A
1.53			438	A
1.54			366	A
1.55			431	A

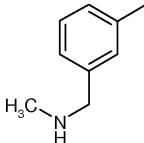
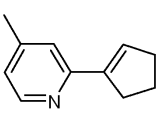
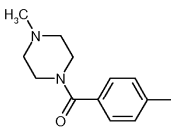
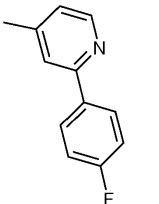
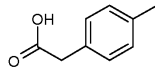
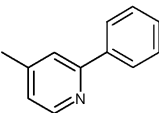
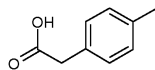
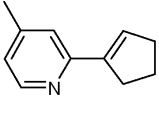

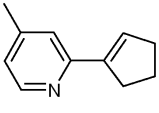

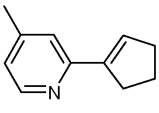

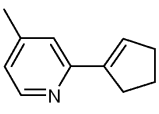
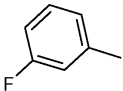
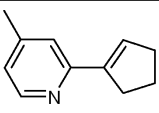
[0252]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.56			400	A
1.57			382	A
1.58			441	A
1.59			385	A
1.60			356	A
1.61			412	A

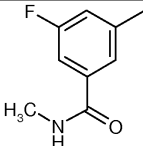
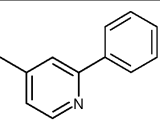
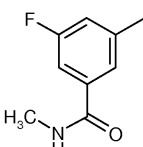
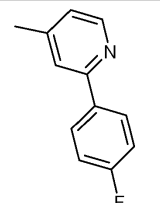
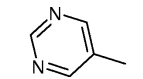
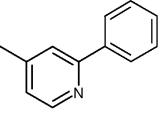
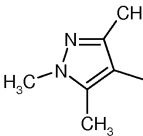
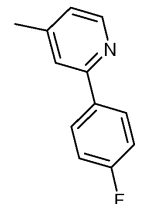
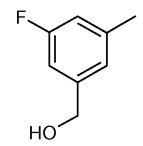
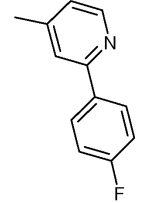
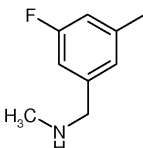
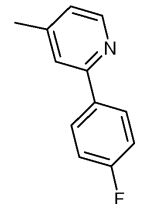
[0253]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.62			381	A
1.63			410	A
1.64			423	A
1.65			397	A
1.66			423	A
1.67			391	A

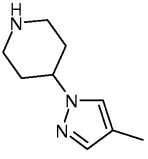
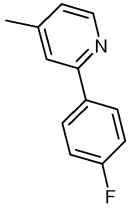
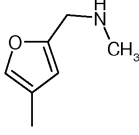
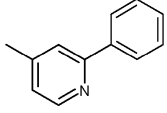
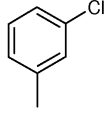
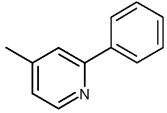
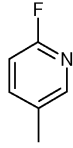
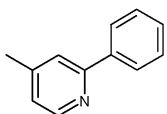
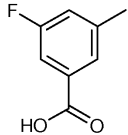
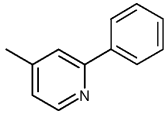
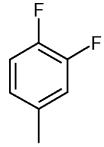
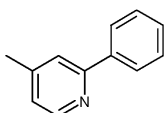
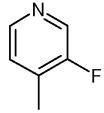
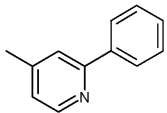
[0254]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.68			381	A
1.69			492	A
1.70			406	A
1.71			396	A
1.72			328	A
1.73			328	A
1.74			344	A
1.75			356	A


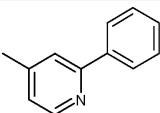
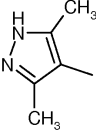
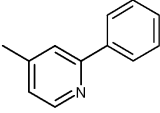
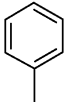
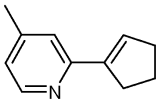
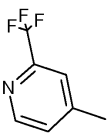
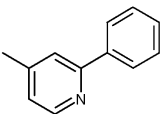

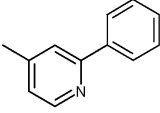
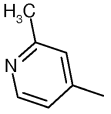
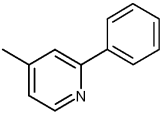
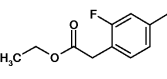
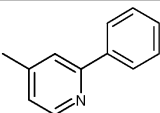
[0255]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.76			423	A
1.77			441	A
1.78			350	A
1.79			398	A
1.80			414	A
1.81			427	A

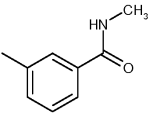
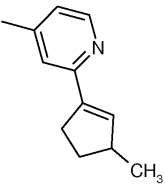
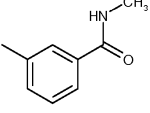
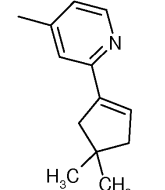
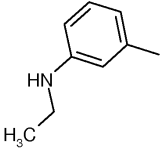
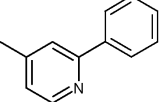
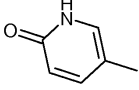
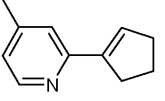
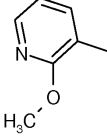
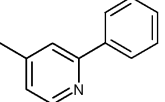
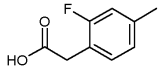
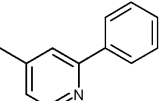
[0256]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.82			439	A
1.83			381	A
1.84			382	A
1.85			367	A
1.86			410	A
1.87			384	A
1.88			367	A

[0257]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.89			367	A
1.90			366	A
1.91			338	A
1.92			417	A
1.93			349	A
1.94			363	A
1.95			452	A

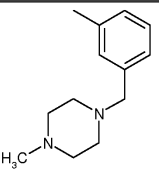
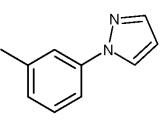
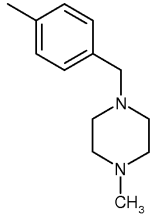
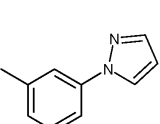
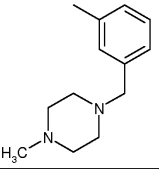
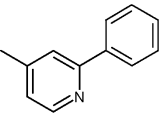
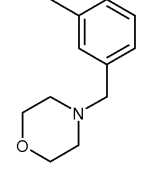
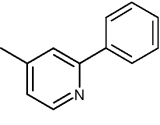
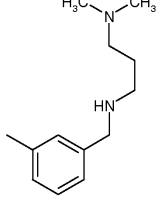
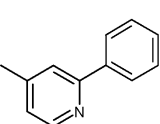
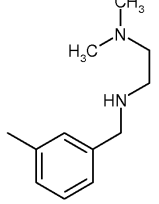
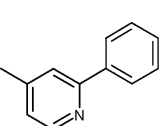
[0258]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.96			409	A
1.97			423	A
1.98			391	A
1.99			355	A
1.100			379	A
1.101			424	A

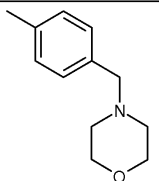
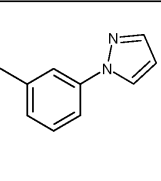
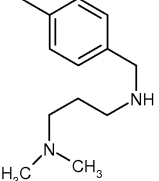
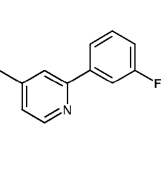
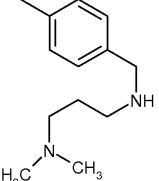
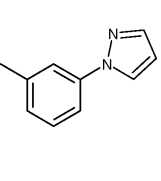
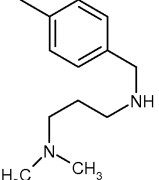
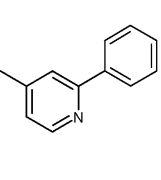
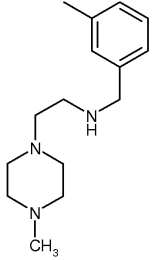
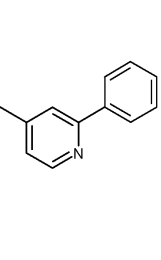
[0259]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.102			382	A
1.103			453	A
1.104			443	A
1.105			394	B
1.106			338	B
1.107			315	B
1.108			318	B
1.109			349	B

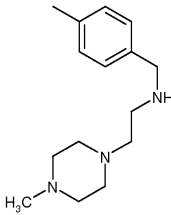
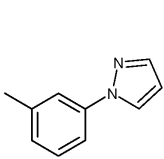
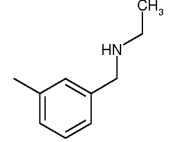
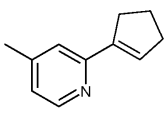
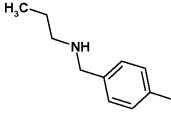
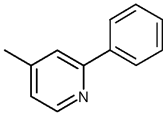
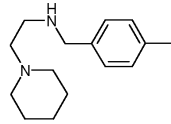
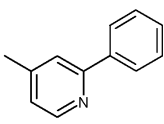
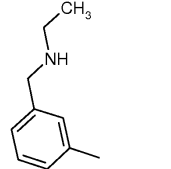
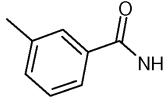
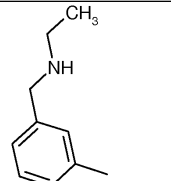
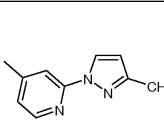
[0260]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.110			449	C
1.111			449	C
1.112			460	C
1.113			447	C
1.114			462	C
1.115			448	C

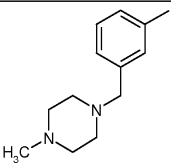
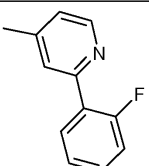
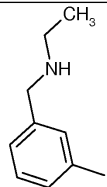
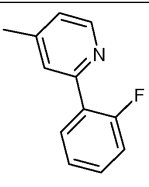
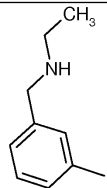
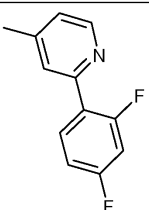
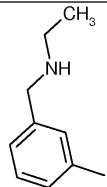
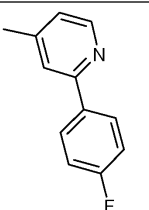
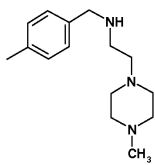
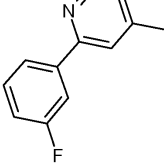
[0261]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.116			436	C
1.117			480	C
1.118			451	C
1.119			462	C
1.120			503	C

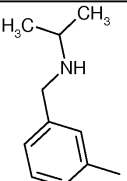
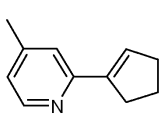
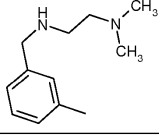
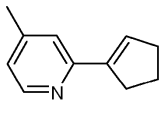
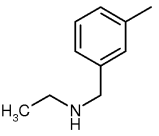
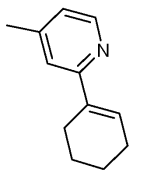
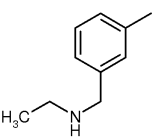
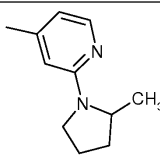
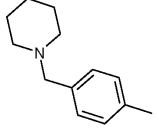
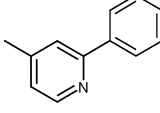
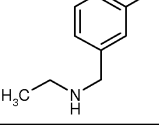
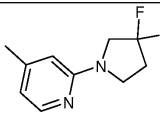
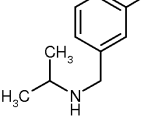
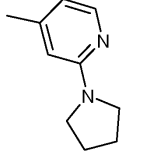
[0262]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.121			492	C
1.122			395	C
1.123			419	C
1.124			488	C
1.125			371	C
1.126			409	C

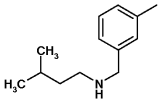
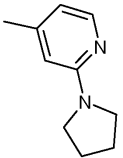
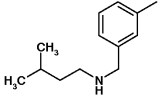
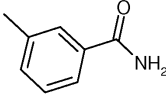
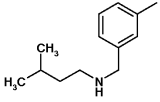
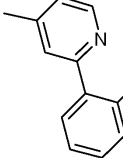
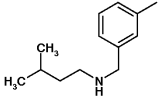
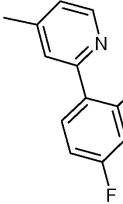
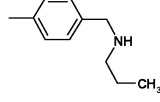
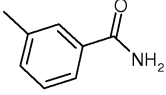
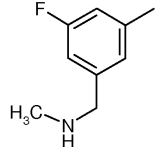
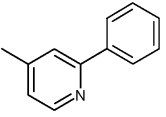
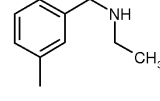
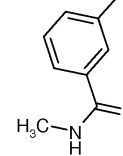
[0263]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.127			478	C
1.128			423	C
1.129			441	C
1.130			423	C
1.131			521	C

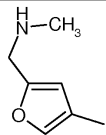
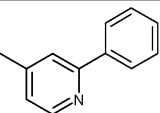
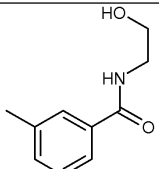
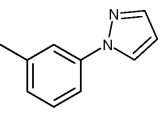
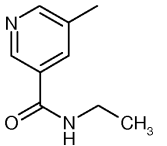
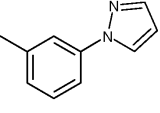
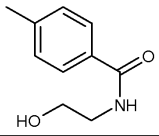
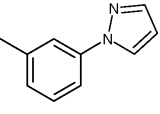
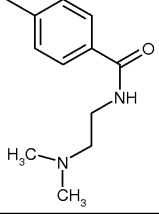
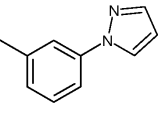
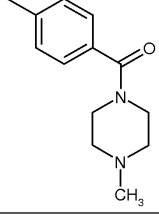
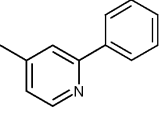
[0264]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.132			409	C
1.133			438	C
1.134			409	C
1.135			412	C
1.136			445	C
1.137			434	C
1.138			412	C

[0265]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.139			440	C
1.140			413	C
1.141			465	C
1.142			484	C
1.143			385	C
1.144			409	C
1.145			385	C

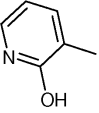
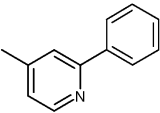
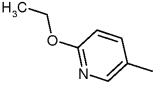
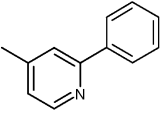
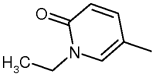
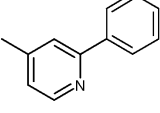
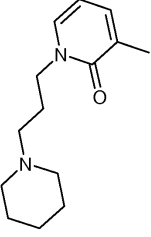
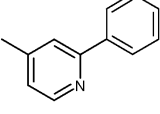
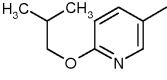
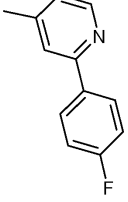
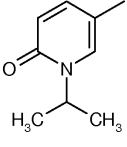
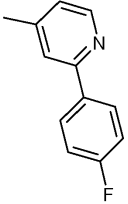
[0266]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.146			395	C
1.147			424	D
1.148			409	D
1.149			424	E
1.150			451	E
1.151			474	E

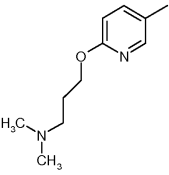
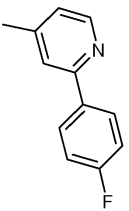
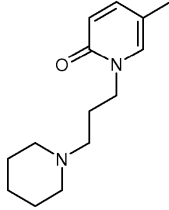
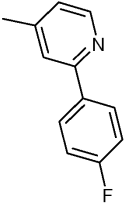
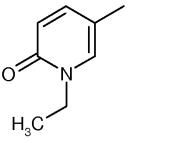
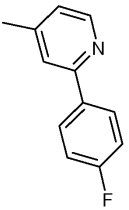
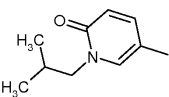
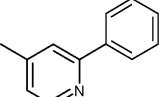
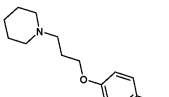
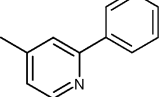
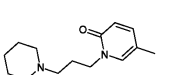
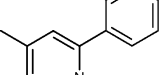
[0267]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.152			489	E
1.153			535	E
1.154			520	E
1.155			480	E
1.156			381	F
1.157			392	F

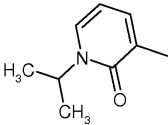
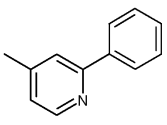
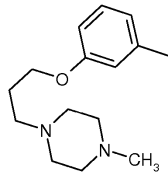
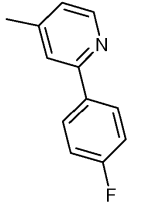
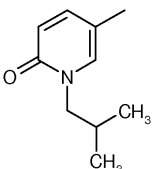
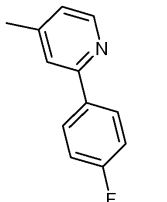
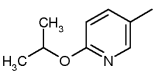
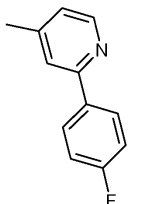
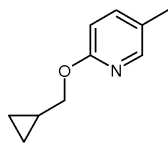
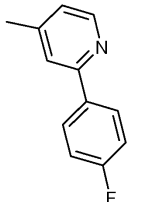
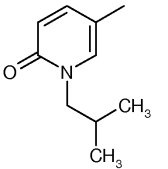
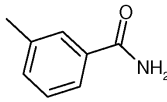
[0268]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.158			365	H
1.159			393	I
1.160			393	I
1.161			490	I
1.162			439	I
1.163			425	I

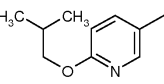
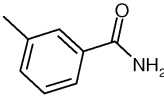
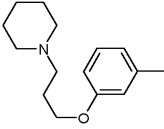
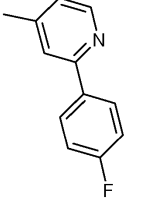
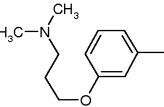
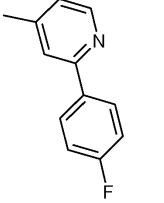
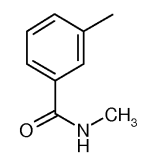
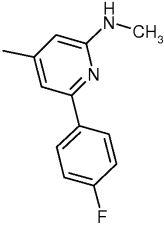
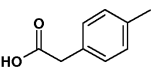
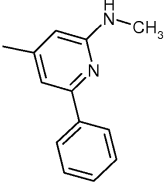
[0269]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.164			468	I
1.165			508	I
1.166			411	I
1.167			421	I
1.168			490	I
1.169			490	I

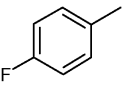
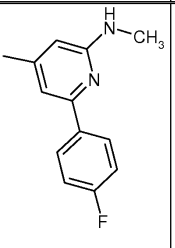

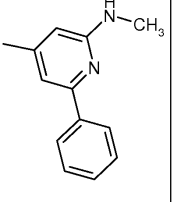
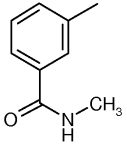
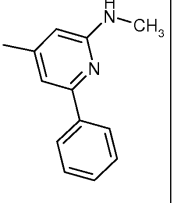
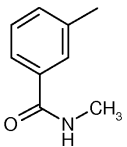
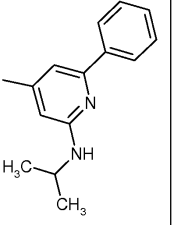

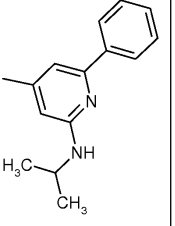
[0270]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.170			407	I
1.171			522	I
1.172			439	I
1.173			425	I
1.174			437	I
1.175			387	I

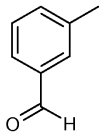
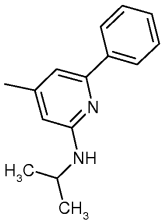
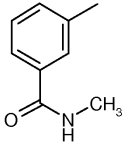
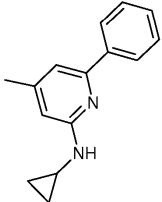

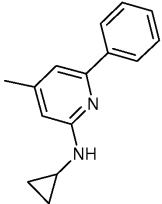
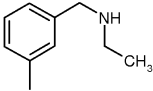
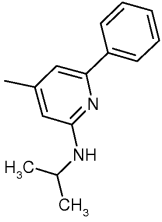
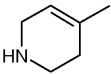
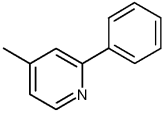
[0271]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.176			387	I
1.177			507	J
1.178			467	J
1.179			452	K
1.180			435	K

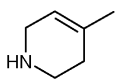
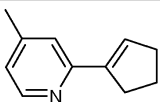
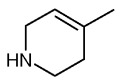
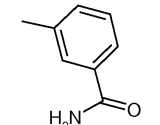
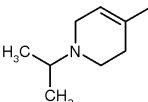
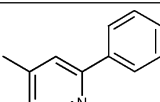
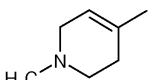
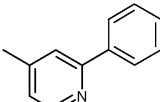
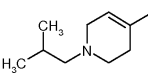
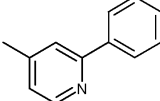
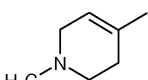
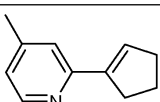
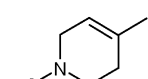
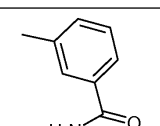
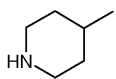
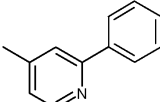
[0272]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.181			413	K
1.182			377	K
1.183			434	K
1.184			462	K
1.185			405	K

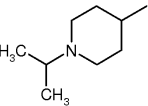
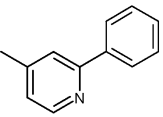
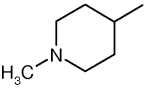
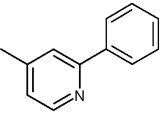
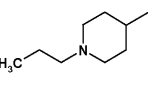
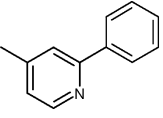
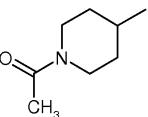
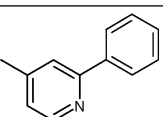
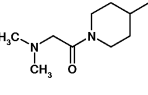
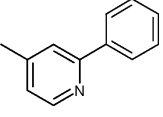
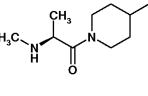
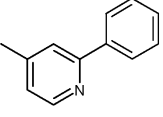
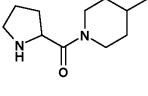
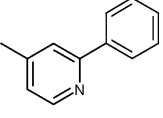
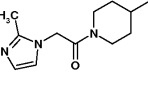
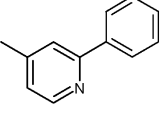
[0273]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.186			433	K
1.187			460	K
1.188			403	K
1.189			462	L
1.190			353	M

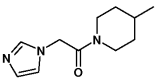
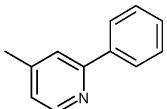
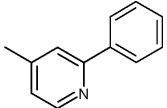
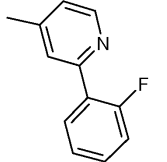
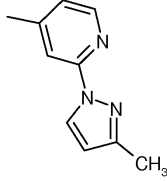
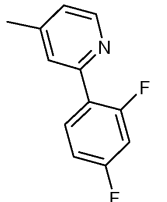
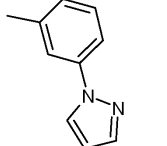
[0274]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.191			343	M
1.192			319	M
1.193			395	N
1.194			367	N
1.195			409	N
1.196			357	N
1.197			333	N
1.198			391	O

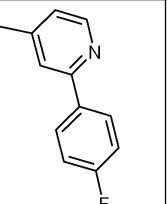
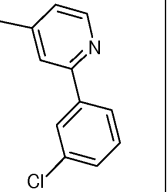
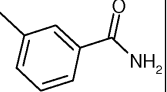
[0275]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.199			397	P
1.200			369	P
1.201			397	P
1.202			397	Q
1.203			440	Q
1.204			440	Q
1.205			452	Q
1.206			477	Q

[0276]

실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.207			463	Q
1.208	Cl		306	중간체 D
1.209	Cl		324	중간체 H
1.210	Cl		310	중간체 C
1.211	Cl		342	중간체 O
1.212	Cl		295	중간체 A

[0277]

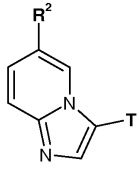
실시예	R ³	T	[M+H] ⁺	경로
1.213	Cl		324	중간체 E
1.214	Cl		341	중간체 S
1.215	Cl		272	중간체 B

[0278]

[0279]

본 발명의 추가의 실시예 화합물은 하기 화학식 Y의 화합물을 포함한다.

[0280] <화학식 Y>



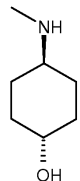
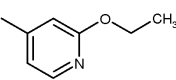
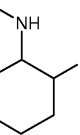
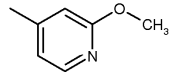

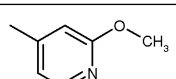
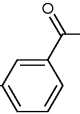
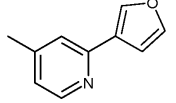
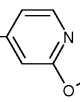
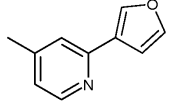

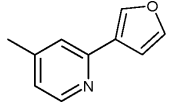

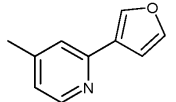

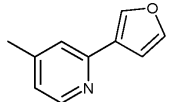

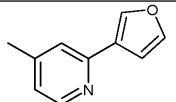
[0281]

[0282] 상기 식에서, R² 및 T는 하기 표 2에 나타낸 바와 같다. 제조 방법은 하기 기재되어 있다.

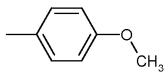
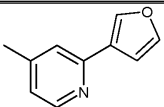
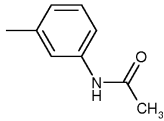
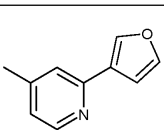
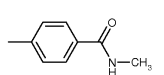
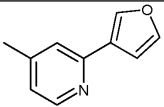
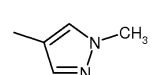
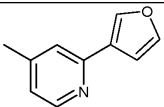
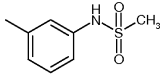
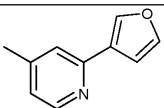
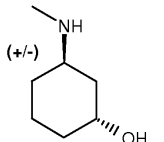
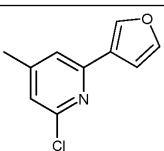
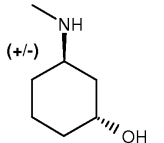
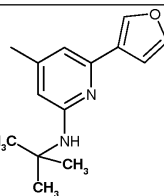
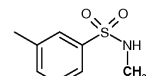
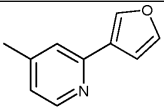
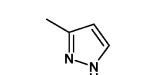
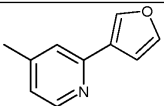
표 2

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.1			343(345)
2.2			339
2.3			375
2.4			385
2.5			375
2.6			375

[0283]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.7			353
2.8			339
2.9			333
2.10			395
2.11			369
2.12			328
2.13			339
2.14			339
2.15			368

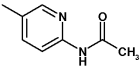
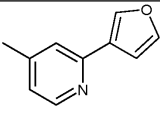
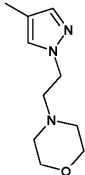
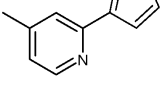
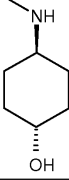
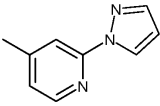
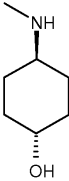
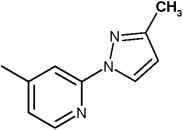
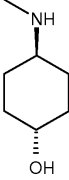
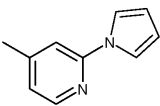
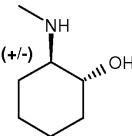
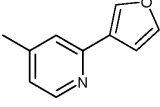
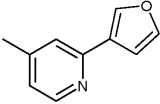
[0284]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.16			368
2.17			395
2.18			395
2.19			342
2.20			431
2.21			409
2.22			446
2.23			431
2.24			327


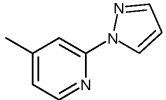
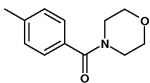
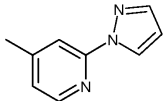
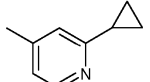
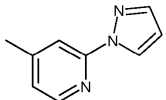
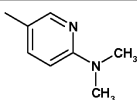
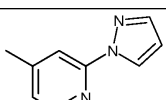
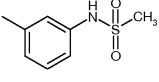
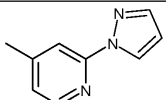

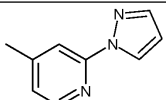
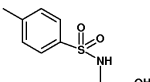
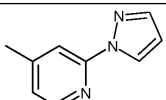
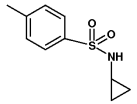
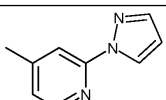
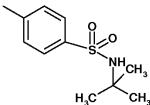
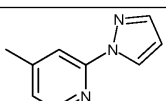
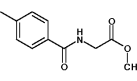
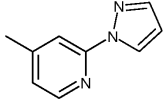
[0285]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.25			380
2.26			421
2.27			394
2.28			385
2.29			453
2.30			399
2.31			423
2.32			437
2.33			423
2.34			425

[0286]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.35			396
2.36			441
2.37			375
2.38			389
2.39			374
2.40			375
2.41	CF ₃		330

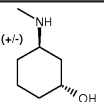
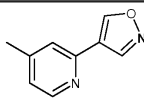
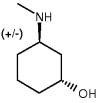
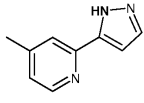
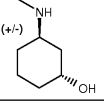
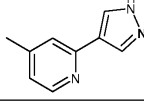
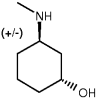
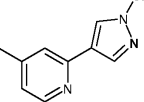
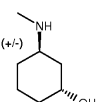
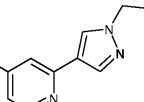
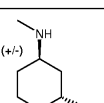
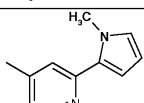
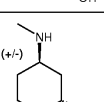
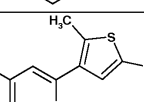
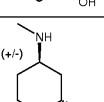
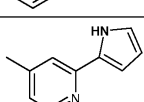
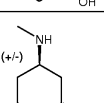
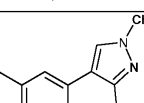
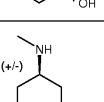
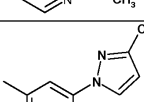
[0287]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.42			340
2.43			451
2.44			379
2.45			382
2.46			431
2.47			328
2.48			461
2.49			457
2.50			473
2.51			452

[0288]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.52			381
2.53			395
2.54			320
2.55			405
2.56			437
2.57			393
2.58			375
2.59			389
2.60			389
2.61			443

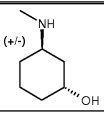
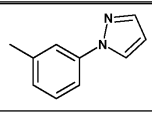
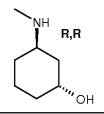
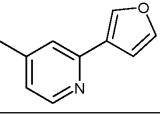
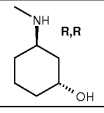
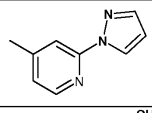
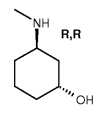
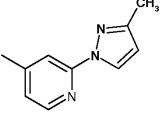
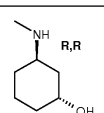
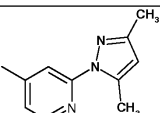
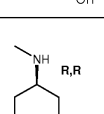
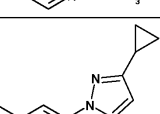
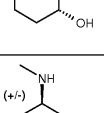
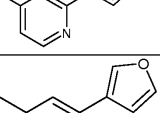
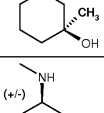
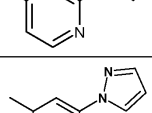
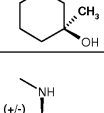
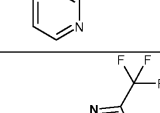
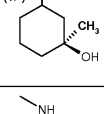
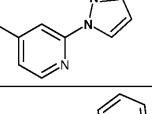
[0289]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.62			376
2.63			375
2.64			375
2.65			389
2.66			403
2.67			388
2.68			419
2.69			374
2.70			403
2.71			409(411)

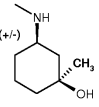
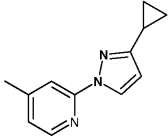
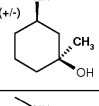
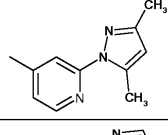
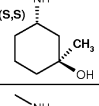
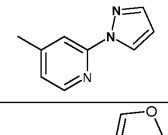
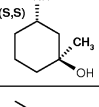
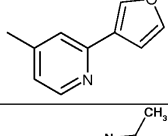
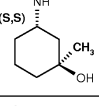
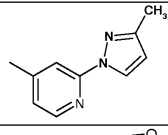
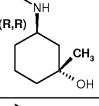
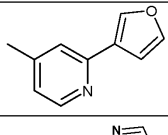
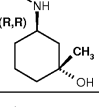
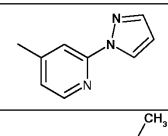
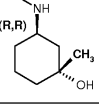
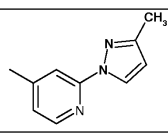
[0290]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.72			375
2.73			375
2.74			409(411)
2.75			393
2.76			375
2.77			375
2.78			389
2.79			415
2.80			403

[0291]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.81			373
2.82			375
2.83			375
2.84			389
2.85			403
2.86			415
2.87			389
2.88			389
2.89			457
2.90			399

[0292]

실시예	R ²	T	[M+H] ⁺
2.91			429
2.92			417
2.93			389
2.94			389
2.95			403
2.96			389
2.97			389
2.98			403

[0293]

[0294]

일반적 조건:

[0295]

질량 스펙트럼을 대기압 화학 이온화를 이용하여 개방 애질런트 (Agilent) 1100 HPLC/질량 분석계 시스템 상에서, 또는 전자분무 이온화를 이용하여 개방 워터스 (Waters) 600/ZQ HPLC/질량 분석계 시스템 상에서 수행하였다. [M+H]⁺는 단일-동위원소 분자량을 나타낸다.

[0296]

달리 언급하지 않는 한, 모든 출발 물질을 상업적 공급자로부터 입수하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0297]

약어:

[0298]

BOP는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트이고, DCM은 디클로로메탄이고, DIBAL-H은 디이소부틸알루미늄 히드라이드이고, DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민이고, DME는 디메톡시에탄이고, DMF는 디메틸포름아미드이고, Et₃N는 트리에틸아민이고, EtOAc는 에틸 아세테이트이고, EtOH는 에탄올이고, H₂O는 물이고, HATU는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트이고, HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피이고, MgSO₄는 황산마그네슘이고, MeOH는 메탄올이고, NaOH는 수산화나트륨이고, Na₂CO₃은 탄산나트륨이고, NBS는 N-브로모숙신이미드이고, NH₃(g)은 암모니아 (기체)이고, NMP는 N-메틸피롤리디논이고, Pd₂(dba)₃은 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐(0)이고, Pd는 팔라듐이고, K₂CO₃은 탄산칼륨이고, RT는 실온이다.

[0299]

실시예 화합물의 제조

[0300]

경로 A

[0301]

실시예 1.1

- [0302] 3-(3-피라졸-1-일-페닐)-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0303] 7-클로로-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 AA) (1 당량, 0.214 mmol, 70 mg) 및 3-피리딘 보론산 (1 당량, 0.214 mmol, 26.1 mg)을 DME (3 ml), EtOH (1 ml) 및 물 (1.5 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (2 당량, 0.427 mmol, 53.0 mg)을 첨가하였다. Pd(PPh₃)₄ (0.06 당량, 0.01 mmol, 15 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 (radiation)를 이용하여 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 3-(3-피라졸-1-일-페닐)-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 338.
- [0304] 이들 실시예, 즉
- [0305] 3-[7-(3-히드록시-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.2),
- [0306] 7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a] 피리딘 (실시예 1.3),
- [0307] 3-[7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.4),
- [0308] 7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a] 피리딘 (실시예 1.5),
- [0309] 7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.6),
- [0310] 7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.7),
- [0311] 5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-니코티노니트릴 (실시예 1.8),
- [0312] 3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드 (실시예 1.9),
- [0313] 3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르 (실시예 1.10),
- [0314] 4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르 (실시예 1.11),
- [0315] 4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르 (실시예 1.12),
- [0316] 3-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.13),
- [0317] N-메틸-3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.14),
- [0318] N-메틸-3-[3-(2-m-톨릴-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.15),
- [0319] 3-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-페닐아민 (실시예 1.16),
- [0320] 3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.17),
- [0321] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.18),
- [0322] 4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드 (실시예 1.19),
- [0323] 3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(6-메틸-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.20),
- [0324] 7-(6-메틸-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.21),
- [0325] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.22),
- [0326] N-메틸-3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤즈아미드 (실시예 1.23),
- [0327] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.24),
- [0328] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.25),
- [0329] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.26),
- [0330] 3-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.27),
- [0331] 3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.28),
- [0332] 7-(3-플루오로-페닐)-3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.29),

- [0333] 3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.30),
- [0334] 3-{3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.31),
- [0335] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.32),
- [0336] 5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.33),
- [0337] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.34),
- [0338] 디메틸-{3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-아민 (실시예 1.35),
- [0339] 7-(3-플루오로-페닐)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.36),
- [0340] 5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.37),
- [0341] 7-페닐-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.38),
- [0342] 7-(6-플루오로-피리딘-3-일)-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.39),
- [0343] 3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.40),
- [0344] 3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.41),
- [0345] 3-(2-시클로헥스-1-에닐-피리딘-4-일)-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.42),
- [0346] 3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐아민 (실시예 1.43),
- [0347] 디메틸-(5-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-피리딘-2-일)-아민 (실시예 1.44),
- [0348] N-메틸-3-[3-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.45),
- [0349] 3-[3-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드 (실시예 1.46),
- [0350] 3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤즈알데히드 (실시예 1.47),
- [0351] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(6-메틸-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.48),
- [0352] 7-(3,5-디플루오로-페닐)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.49),
- [0353] 7-(6-메틸-피리딘-3-일)-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.50),
- [0354] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.51),
- [0355] 7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.52),
- [0356] 3-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.53),
- [0357] 3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드 (실시예 1.54),
- [0358] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(3-피페리딘-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.55),
- [0359] 3-[7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.56),
- [0360] 3-플루오로-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페놀 (실시예 1.57),
- [0361] 3-{3-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.58),
- [0362] 3-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.59),
- [0363] 3-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일]-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.60),
- [0364] N-메틸-3-{3-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤즈아미드 (실시예 1.61),
- [0365] 3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(6-메틸-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.62),
- [0366] (5-{3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-피리딘-2-일)-디메틸-아민 (실시예 1.63)

1.63),

- [0367] (3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤질)-디메틸-아민 (실시예 1.64),
- [0368] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.65),
- [0369] (3-{3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤질)-디메틸-아민 (실시예 1.66),
- [0370] 메틸-{3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-아민 (실시예 1.67),
- [0371] {3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-메틸-아민 (실시예 1.68),
- [0372] (4-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올 (실시예 1.69),
- [0373] {4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-아세트산 (실시예 1.70),
- [0374] {4-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-아세트산 (실시예 1.71),
- [0375] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-푸란-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.72),
- [0376] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-(1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.73),
- [0377] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-티오펜-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.74),
- [0378] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-(3-플루오로-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.75),
- [0379] 3-플루오로-N-메틸-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.76),
- [0380] 3-플루오로-5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.77),
- [0381] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피리미딘-5-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.78),
- [0382] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(1,3,5-트리메틸-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.79),
- [0383] (3-플루오로-5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-페닐)-메탄올 (실시예 1.80),
- [0384] 3-플루오로-5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤질)-메틸-아민 (실시예 1.81),
- [0385] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(1-피페리딘-4-일-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.82),
- [0386] 메틸-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-푸란-2-일메틸}-아민 (실시예 1.83),
- [0387] 7-(3-클로로-페닐)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.84),
- [0388] 7-(6-플루오로-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.85),
- [0389] 3-플루오로-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 (실시예 1.86),
- [0390] 7-(3,4-디플루오로-페닐)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.87),
- [0391] 7-(3-플루오로-피리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.88),
- [0392] 7-(2-플루오로-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.89),
- [0393] 7-(3,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.90),
- [0394] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.91),
- [0395] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.92),
- [0396] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피리딘-2-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.93),

- [0397] 7-(2-메틸-피리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.94),
- [0398] {2-플루오로-4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-아세트산 에틸 에스테르 (실시예 1.95),
- [0399] N-메틸-3-{3-[2-(3-메틸-시클로펜트-1-에닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤즈아미드 (실시예 1.96),
- [0400] 3-{3-[2-(4,4-디메틸-시클로펜트-1-에닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.97),
- [0401] 에틸-{3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-아민 (실시예 1.98),
- [0402] 5-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.99),
- [0403] 7-(2-메톡시-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.100),
- [0404] {2-플루오로-4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-아세트산 (실시예 1.101),
- [0405] 3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-페놀 (실시예 1.102),
- [0406] 4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 1.103) 및
- [0407] 4-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 1.104)
- [0408] 를 적절한 중간체로부터 출발하고, 3-피리딘 보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 3-(3-피라졸-1-일-페닐)-7-피리딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.1)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0409] **경로 B**
- [0410] **실시예 1.105**
- [0411] N-메틸-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드
- [0412] 3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-메틸-벤즈아미드 (중간체 EA) (1 당량, 0.303 mmol, 100 mg) 및 3-(1H-피라졸릴)-페닐보론산 (1.3 당량, 0.394 mmol, 74 mg)을 DME (3 ml) 및 물 (0.8 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (3 당량, 0.909 mmol, 96.3 mg)을 첨가하였다. PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 당량, 0.015 mmol, 10.6 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 120 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, N-메틸-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 395.
- [0413] 이들 실시예, 즉
- [0414] 3-(3-피라졸-1-일-페닐)-7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.106),
- [0415] 3-(7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤즈아미드 (실시예 1.107),
- [0416] 2-메톡시-4-(7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-페놀 (실시예 1.108) 및
- [0417] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.109)
- [0418] 를 적절한 중간체를 사용하고, 3-(1H-피라졸릴)-페닐보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 N-메틸-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.105)와 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0419] **경로 C**
- [0420] **실시예 1.110**
- [0421] 7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘
- [0422] DCM (2 ml) 중 3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드 (실시예 1.9) (1 당량, 0.110 mmol, 40 mg)의 용액에 메틸 피페라진 (2 당량, 0.220, 0.24 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2

시간 동안 교반하였다. 상기 시간 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.5 당량, 0.165 mmol, 36.7 mg) 및 아세트산 (0.1 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 유기상을 NaHCO₃으로 세척하였다. 수성층을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘을 황색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 449.

- [0423] 이들 실시예, 즉
- [0424] 7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘 (실시예 1.111),
- [0425] 7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘 (실시예 1.112),
- [0426] 7-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘 (실시예 1.113),
- [0427] N,N-디메틸-N'-(3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-프로판-1,3-디아민 (실시예 1.114),
- [0428] N,N-디메틸-N'-(3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-에탄-1,2-디아민 (실시예 1.115),
- [0429] 7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘 (실시예 1.116),
- [0430] N'-(4-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-N,N-디메틸-프로판-1,3-디아민 (실시예 1.117),
- [0431] N,N-디메틸-N'-(4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-프로판-1,3-디아민 (실시예 1.118),
- [0432] N,N-디메틸-N'-(4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-프로판-1,3-디아민 (실시예 1.119),
- [0433] [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-{3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-아민 (실시예 1.120),
- [0434] [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-{4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-아민 (실시예 1.121),
- [0435] {3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-에틸-아민 (실시예 1.122),
- [0436] {4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-프로필-아민 (실시예 1.123),
- [0437] {4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아민 (실시예 1.124),
- [0438] 3-[7-(3-에틸아미노메틸-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.125),
- [0439] 에틸-(3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-아민 (실시예 1.126),
- [0440] 3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.127),
- [0441] 에틸-(3-{3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-아민 (실시예 1.128),
- [0442] (3-{3-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-에틸-아민 (실시예 1.129),
- [0443] 에틸-(3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-아민 (실시예 1.130),
- [0444] (4-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-아민 (실시예 1.131),
- [0445] {3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-이소프로필-아민 (실시예 1.132),

- [0446] N'-(3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질)-N,N-디메틸-에탄-1,2-디아민 (실시예 1.133),
- [0447] {3-[3-(2-시클로헥스-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-에틸-아민 (실시예 1.134),
- [0448] 에틸-(3-{3-[2-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤질)-아민 (실시예 1.135),
- [0449] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.136),
- [0450] (3-{3-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤질)-에틸-아민 (실시예 1.137),
- [0451] 이소프로필-{3-[3-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-아민 (실시예 1.138),
- [0452] (3-메틸-부틸)-{3-[3-(2-피롤리딘-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-아민 (실시예 1.139),
- [0453] 3-(7-{3-[(3-메틸-부틸아미노)-메틸]-페닐}-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤즈아미드 (실시예 1.140),
- [0454] (3-{3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤질)-(3-메틸-부틸)-아민 (실시예 1.141),
- [0455] N'-(3-{3-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤질)-N,N-디메틸-에탄-1,2-디아민 (실시예 1.142),
- [0456] 3-[7-(4-프로필아미노메틸-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.143),
- [0457] {3-플루오로-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤질}-메틸-아민 (실시예 1.144),
- [0458] 3-[7-(3-에틸아미노메틸-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.145) 및
- [0459] 에틸-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-푸란-2-일메틸}-아민 (실시예 1.146)
- [0460] 을 적절한 중간체를 사용하고, 메틸 피페라진을 적절한 아민으로 대체하여 7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘 (실시예 1.110)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0461] **경로 D**
- [0462] **실시예 1.147**
- [0463] N-(2-히드록시-에틸)-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드
- [0464] 3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르 (실시예 1.10) (1 당량, 0.098 mmol, 40 mg) 및 에탄올 아민 (10 당량, 0.98 mmol, 0.06 ml)을 EtOH (2 ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (1.5 당량, 0.147 mmol, 20.3 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 반응물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, N-(2-히드록시-에틸)-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 424.
- [0465] N-에틸-5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-니코틴아미드 (실시예 1.148)를 적절한 에스테르 화합물을 사용하고, 에탄올 아민을 적절한 아민으로 대체하여 N-(2-히드록시-에틸)-4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.147)와 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0466] **경로 E**
- [0467] **실시예 1.149**
- [0468] N-(2-히드록시-에틸)-4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드
- [0469] 4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤조산 에틸 에스테르 (실시예 1.11) (1 당량, 0.086 mmol, 35 mg) 및 에탄올 아민 (10 당량, 0.86 mmol, 0.05 ml)을 EtOH (2 ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (1.5 당량, 0.128 mmol, 17.7 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하

에 제거하고, 반응물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, N-(2-히드록시-에틸)-4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-벤즈아미드를 백색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 424.

[0470] 이들 화합물, 즉

[0471] N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.150),

[0472] (4-메틸-피페라진-1-일)-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-페닐}-메타논 (실시예 1.151),

[0473] N-(4-히드록시-시클로헥실)-4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.152),

[0474] 4-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-벤즈아미드 (실시예 1.153),

[0475] 4-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드 (실시예 1.154) 및

[0476] N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-벤즈아미드 (실시예 1.155)

[0477] 를 적절한 에스테르 화합물을 사용하고, 에탄올 아민을 적절한 아민으로 대체하여 N-(2-히드록시-에틸)-4-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.149)와 유사한 방법으로 제조하였다.

[0478] **경로 F**

[0479] **실시예 1.156**

[0480] 5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-니코틴아미드

[0481] 5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-니코티노니트릴 (실시예 1.8) (1 당량, 0.099 mmol, 40 mg) 및 수산화칼륨 (10 당량, 0.99 mmol, 64.8 mg)을 tBuOH (2 ml) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 85 °C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 NaHCO₃으로 희석하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 반응 혼합물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH 9/1로 용출)로 정제하여, 5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-니코틴아미드를 황색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 381.

[0482] 5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-니코틴아미드 (실시예 1.157)를 적절한 중간체를 사용하여 5-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-7-일]-니코틴아미드 (실시예 1.156)와 유사한 방법으로 제조하였다.

[0483] **경로 H**

[0484] **실시예 1.158**

[0485] 3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피리딘-2-올

[0486] 7-(2-메톡시-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.100) (1 당량, 0.38 mmol, 145 mg)을 EtOH (0.5 ml) 중에 용해시키고, HCl (H₂O 중 37 %, 0.04 당량, 0.015 mmol, 0.5 ml)을 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 환류 온도에서 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후, H₂O를 첨가하였다. NaOH (4 N)를 첨가하여 pH를 7로 조정하고, 현탁액을 여과하였다. 고체를 H₂O/EtOH의 4:1 혼합물로 세척하고, 진공하에 건조시켜, 3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피리딘-2-올을 밝은 황색 오일로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 365.

[0487] **경로 I**

- [0488] 실시예 1.159 및 1.160
- [0489] 7-(6-에톡시-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 및 1-에틸-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온
- [0490] 5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.37) (1 당량, 0.096 mmol, 35 mg), 요오도에탄 (1.5 당량, 0.144 mmol, 22.5 mg), 요오드화나트륨 (1.5 당량, 0.155 mmol, 21.5 mg) 및 탄산세슘 (2.99 당량, 0.287 mmol, 93.6 mg)을 DMF (2 ml) 중에 용해시키고, 60 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, Na_2CO_3 으로 세척하였다. 유기상을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 반응 혼합물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH 8/2로 용출)로 정제하여, 7-(6-에톡시-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘을 황색 고체로서 수득하고; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$, 1-에틸-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온을 황색 고체로서 수득하였다; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$.
- [0491] 이들 화합물, 즉
- [0492] 3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-(3-피페리딘-1-일-로필)-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.161),
- [0493] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(6-이소부톡시-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.162),
- [0494] 5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-1-이소프로필-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.163),
- [0495] [3-(5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-피리딘-2-톡시)-프로필]-디메틸-아민 (실시예 1.164),
- [0496] 5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-1-(3-피페리딘-1-일-프로필)-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.165),
- [0497] 1-에틸-5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.166),
- [0498] 1-이소부틸-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.167),
- [0499] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-[6-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-피리딘-3-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.168),
- [0500] 5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1-(3-피페리딘-1-일-프로필)-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.169),
- [0501] 1-이소프로필-3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.170),
- [0502] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-{3-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-페닐}-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.171),
- [0503] 5-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-1-이소부틸-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.172),
- [0504] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-(6-이소프로폭시-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.173),
- [0505] 7-(6-시클로프로필메톡시-피리딘-3-일)-3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.174),
- [0506] 3-[7-(1-이소부틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.175) 및
- [0507] 3-[7-(6-이소부톡시-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.176)
- [0508] 를 적절한 중간체 및 적절한 알킬 할로젠화물을 사용하여 7-(6-에톡시-피리딘-3-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 및 1-에틸-5-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-1H-피리딘-2-온 (실시예 1.159 및 실시예 1.160)과 유사한 방법으로 제조하였다.

- [0509] **경로 J**
- [0510] **실시예 1.177**
- [0511] 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0512] 3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-페놀 (실시예 1.102) (1 당량, 0.131 mmol, 50 mg), 1-(3-클로로프로필)피페리딘 모노히드로클로라이드 (2.0 당량, 0.262 mmol, 53.7 mg) 및 탄산칼륨 (3.0 당량, 0.394 mmol, 54.4 mg)을 DMF (4 ml) 중에 용해시키고, 60 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 반응 혼합물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH 7/3으로 용출)로 정제하여, 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘을 황색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 507.
- [0513] [3-(3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-페녹시)-프로필]-디메틸-아민 (실시예 1.178)을 1-(3-클로로프로필)피페리딘 모노히드로클로라이드 대신에 3-디메틸아미노-1-프로필클로라이드 · HCl을 사용하여 3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-7-[3-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.177)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0514] **경로 K**
- [0515] **실시예 1.179**
- [0516] 3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-6-메틸아미노-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드
- [0517] [4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-(4-플루오로-페닐)-피리딘-2-일]-메틸-아민 (중간체 YE) (1 당량, 0.093 mmol, 46 mg) 및 3 메틸 아미노카르보닐페닐 보론산 (1.1 당량, 0.103 mmol, 18.4 mg)을 디옥산 (1 ml), EtOH (1 ml) 및 물 (0.5 ml) 중에 용해시키고, K₂CO₃ (2 당량, 0.187 mmol, 25.8 mg)을 첨가하였다. Pd(PPh₃)₄ (0.1 당량, 0.009 mmol, 10.8 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 140 °C에서 20분 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-6-메틸아미노-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드를 밝은 황색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 592.
- [0518] 이들 실시예, 즉
- [0519] {4-[3-(2-메틸아미노-6-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-페닐}-아세트산 (실시예 1.180),
- [0520] {6-(4-플루오로-페닐)-4-[7-(4-플루오로-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-피리딘-2-일}-메틸-아민 (실시예 1.181),
- [0521] 메틸-[6-페닐-4-(7-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-아민 (실시예 1.182),
- [0522] N-메틸-3-[3-(2-메틸아미노-6-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈아미드 (실시예 1.183),
- [0523] 3-[3-(2-이소프로필아미노-6-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.184),
- [0524] 이소프로필-[6-페닐-4-(7-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-아민 (실시예 1.185),
- [0525] 3-[3-(2-이소프로필아미노-6-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드 (실시예 1.186),
- [0526] 3-[3-(2-시클로프로필아미노-6-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.187) 및
- [0527] 시클로프로필-[6-페닐-4-(7-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-아민 (실시예 1.188)
- [0528] 을 적절한 중간체로부터 출발하고, 3 메틸 아미노카르보닐페닐 보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 3-{3-[2-(4-플루오로-페닐)-6-메틸아미노-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 1.179)와 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0529] **경로 L**

- [0530] **실시예 1.189**
- [0531] {4-[7-(3-에틸아미노메틸-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-페닐-피리딘-2-일}-이소프로필-아민
- [0532] MeOH (2 ml) 중 3-[3-(2-이소프로필아미노-6-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-벤즈알데히드 (실시예 1.186) (1 당량, 0.055 mmol, 30 mg)의 용액에 에틸 아민 (10 당량, 0.55, 0.27 ml) 및 아세트산 (2 당량, 0.11 mmol, 6.59 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 시간 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (5 당량, 0.27 mmol, 58.2 mg)를 반응 혼합물에 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 유기상을 NaHCO_3 으로 세척하였다. 수성층을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, {4-[7-(3-에틸아미노메틸-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-6-페닐-피리딘-2-일}-이소프로필-아민을 밝은 황색 고체로서 수득하였다; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462$.
- [0533] **경로 M**
- [0534] **실시예 1.190**
- [0535] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0536] 4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 1.103) (1.0 당량, 0.2 mmol, 90 mg)를 디옥산/MeOH (1 ml, 1 ml) 중에 용해시키고, HCl (디옥산 중 4 M, 10.0 당량, 2.0 mmol, 0.5 ml)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여, 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘을 황색 고체로서 수득하였다; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353$.
- [0537] 이들 실시예, 즉
- [0538] 3-(2-시클로헥트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.191) 및
- [0539] 3-[7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.192)
- [0540] 를 적절한 중간체로부터 출발하여 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.190)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0541] **경로 N**
- [0542] **실시예 1.193**
- [0543] 7-(1-이소프로필-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0544] MeOH (2 ml) 중 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.190) (1.0 당량, 0.2 mmol, 90 mg)의 용액에 아세톤 (10 당량, 1.04 mmol, 0.76 ml) 및 아세트산 (2 당량, 0.21 mmol, 0.1 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 시간 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (5 당량, 0.52 mmol, 116 mg)를 반응 혼합물에 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 유기상을 NaHCO_3 으로 세척하였다. 수성층을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-(1-이소프로필-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘을 밝은 황색 고체로서 수득하였다; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395$.
- [0545] 이들 실시예, 즉
- [0546] 7-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.194),
- [0547] 7-(1-이소부틸-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.195),

- [0548] 3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-7-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.196) 및
- [0549] 3-[7-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-벤즈아미드 (실시예 1.197)
- [0550] 를 적절한 중간체로부터 출발하고, 아세톤을 적절한 시약으로 대체하여, 7-(1-이소프로필-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.193)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0551] **경로 O**
- [0552] **실시예 1.198**
- [0553] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피페리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0554] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.190) (1.0 당량, 1.15 mmol, 0.51 g)을 MeOH (20 ml) 및 Pd/C (10 %, 1.15 당량, 1.32 mmol, 140 mg) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 수소화시켰다 (4 bar 압력). 고체를 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발 건조시켜, 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피페리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (임의의 추가 정제를 필요로 하지 않음); [M+H]⁺ = 391.
- [0555] **경로 P**
- [0556] **실시예 1.199**
- [0557] 7-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0558] MeOH (2 ml) 중 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피페리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.198) (1.0 당량, 0.16 mmol, 80 mg)의 용액에 아세톤 (10 당량, 1.6 mmol, 0.12 ml) 및 아세트산 (2 당량, 0.33 mmol, 0.19 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 시간 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (5 당량, 0.82 mmol, 183 mg)를 반응 혼합물에 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 유기상을 NaHCO₃으로 세척하였다. 수성층을 추가로 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘을 밝은 황색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 397.
- [0559] 이들 실시예, 즉
- [0560] 7-(1-메틸-피페리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.200) 및
- [0561] 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-(1-프로필-피페리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.201)
- [0562] 을 적절한 중간체로부터 출발하고, 아세톤을 적절한 시약으로 대체하여 7-(1-이소프로필-피페리딘-4-일)-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.199)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0563] **경로 Q**
- [0564] **실시예 1.202**
- [0565] 1-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-에탄논
- [0566] CH₂Cl₂ (2 ml) 중 3-(2-페닐-피리딘-4-일)-7-피페리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.198) (1.0 당량, 0.20 mmol, 80 mg)의 용액에 트리에틸아민 (3 당량, 0.61 mmol, 0.09 ml) 및 아세틸 클로라이드 (1.5 당량, 0.31 mmol, 0.02 ml)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ (50 ml)에 붓고, 유기상을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 1-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-에탄논을 백색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 397.
- [0567] 이들 실시예, 즉
- [0568] 2-디메틸아미노-1-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-에탄논 (실시예

1.203),

[0569] (S)-2-메틸아미노-1-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-프로판-1-온 (실시예 1.204),

[0570] {4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-피롤리딘-2-일-메탄논 (실시예 1.205),

[0571] 2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-1-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-에탄논 (실시예 1.206) 및

[0572] 2-이미다졸-1-일-1-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-에탄논 (실시예 1.207)

[0573] 을, 아세틸 클로라이드를 적절한 아실 클로라이드로 대체하여 1-{4-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]-피페리딘-1-일}-에탄논 (실시예 1.202)과 유사한 방법으로 제조하였다.

[0574] **실시예 1.208 내지 1.215**

[0575] 이들 화합물 즉,

[0576] 7-클로로-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.208 = 중간체 DA),

[0577] 7-클로로-3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.209 = 중간체 DD),

[0578] 7-클로로-3-[3-(3-메틸-피라졸-1-일)-페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.210 = 중간체 AC),

[0579] 7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.211 = 중간체 DK),

[0580] 7-클로로-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.212 = 중간체 AA),

[0581] 7-클로로-3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.213 = 중간체 DB),

[0582] 7-클로로-3-[2-(3-클로로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 1.214 = 중간체 DN) 및

[0583] 3-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤즈아미드 (실시예 1.215 = 중간체 AB)

[0584] 를 중간체 부분에 기재한 방법에 따라 제조하였다.

[0585] **실시예 2.1**

[0586] [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0587] 단계 1: 4-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올

[0588] 이소프로필 알코올 (200 ml) 중 3-브로모-6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 F) (25 g, 77 mmol, 1 당량), 에틸렌 글리콜 (2 당량, 0.153 mol, 8.5 ml) 및 최종적으로 트랜스-4-아미노시클로헥산올 (2 당량, 17.5 g, 153 mmol)을 첨가하면서, 요오드화구리(I) (0.1 당량, 1.45 g, 7.68 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (2 당량, 0.153 mol, 32.5 g)를 실온에서 아르곤 분위기하에 교반하였다. 반응물을 80 °C에서 40시간 동안 가열하였다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 (500 mL)로 희석하고, EtOAc (500 ml씩 3회)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-15 % MeOH로 용출)로 정제하여, 4-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올을 수득하였다; [M+H]⁺ = 310 (312).

[0589] 단계 2: [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0590] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (45 ml) 및 물 (13.5 ml) 중 4-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 (1 당량, 9.6 mmol, 3 g), 3-클로로피리딘-4-일 보론산 (1.05 당량, 10.1 mmol, 1.6 g), Na₂CO₃ (2 당량, 19 mmol, 2 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 0.96 mmol, 679 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다;

[M+H]⁺ = 343/345.

[0591] **실시예 2.2**

[0592] [4-[3-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0593] 상기 화합물을, 3-클로로피리드-4-일 보론산 (단계 2)을 적절한 보론산으로 대체하여 실시예 2.1과 유사하게 제조하였다.

[0594] **실시예 2.3**

[0595] 4-(3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올

[0596] 불활성 분위기하에, 에탄올 (2 ml) 및 H₂O (0.7 ml) 중 [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올 (실시예 2.1) (1 당량, 100 mg, 0.29 mmol), 3-푸릴 보론산 (1.05 당량, 0.3 mmol, 34 mg), Na₂CO₃ (2 당량, 0.58 mmol, 62 mg)에 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0.1 당량, 0.029 mmol, 21 mg)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (5 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-2.5 % 메탄올로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 375.

[0597] **실시예 2.4 내지 2.6**

[0598] 이들 실시예, 즉

[0599] 4-(3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 (실시예 2.4),

[0600] 4-(3-(2-푸라닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 (실시예 2.5) 및

[0601] 4-{3-[2-(1H-피라졸-3-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산올 (실시예 2.6)

[0602] 을, 3-푸릴 보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 실시예 2.3과 유사하게 제조하였다.

[0603] **실시예 2.7**

[0604] [4-[3-(2-에톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0605] Cs₂CO₃ (5 당량, 1.45 mmol, 480 mg) 및 4A 분자체 (400 mg)를 DMSO (5 ml)와 에탄올 (5 당량, 0.8 ml)의 혼합물 중에서 교반하였다. 상기 현탁액에 [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올 (실시예 2.1) (1 당량, 100 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 120 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (20 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켜, 청색 오일을 수득하였다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % 메탄올로 용출)로 정제하였다. 생성된 잔류물을 SCX-2 카트리지 상에 로딩하여 (수지 로딩 0.67 mmol/g), MeOH에 이어서 MeOH 중 2 M NH₃으로 용출시켰다. 메탄올성 암모니아 분획을 진공하에 농축시키고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 353.

[0606] **실시예 2.8**

[0607] [2-[3-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0608] 6-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 G) (1 당량, 200 mg, 0.769 mmol), 나트륨 tert-부톡사이드 (2.4 당량, 1.8 mmol, 177 mg), 팔라듐 아세테이트 (17 mg, 0.1 당량), (R)-1-[(1S)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디시클로헥실포스핀 (43 mg, 0.1 당량)을 실온에서 아르곤의 불활성 분위기하에 DME (3 ml) 중에서 교반하고, 완전히 탈기시킨 후, 2-아미노시클로헥산올 (2 당량, 1.53 mmol, 176 mg)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 100 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 SCX-2 카트리지 상에 로딩하여 (수지 로딩 0.67 mmol/g), MeOH에 이어서 MeOH 중 2 M NH₃으로 용출시켰다. 메탄올성 암모니아 분획을 진공하에 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (10 % MeOH/EtOAc)로 추가 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 339.

[0609] 실시예 2.9

[0610] 3,6-비스-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘

[0611] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (45 ml) 및 물 (13.5 ml) 중 3-브로모-6-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 H) (1 당량, 0.72 mmol, 0.2 g), 3-메톡시피리딘-4-일 보론산 (1.0 당량, 0.72 mmol, 0.11 g), Na₂CO₃ (2 당량, 1.44 mmol, 152 mg)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 0.07 mmol, 50 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (이소-헥산 중 25-75 % 에틸 아세테이트로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 333.

[0612] 실시예 2.10

[0613] 3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-N-메틸벤즈아미드

[0614] 아르곤의 불활성 분위기하에, 6-클로로-3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 I) (50 mg, 0.169 mmol, 1 당량), 3-(N-메틸아미노카르보닐) 페닐 보론산 (91 mg, 0.51 mmol, 3 당량), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0.0169 mmol, 0.1 당량) 및 트리-tert-부틸포스포늄테트라플루오로보레이트 (9.8 mg, 0.0338 mmol, 0.2 당량)를 에탄올 (1.5 ml) 및 2 M 수성 탄산나트륨 (0.4 ml) 중에 용해시켰다. 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 100 °C에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (1.5 ml) 및 에틸 아세테이트 (1.5 ml)로 희석하였다. 유기상을 분리하고, SCX-2 카트리지 상에 로딩하여 (1 g 수지 0.67 mmol/g), MeOH에 이어서 MeOH 중 2 M NH₃으로 용출시켰다. 메탄올성 암모니아 분획을 진공하에 농축시키고, 진공하에 건조시켜, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 395.

[0615] 실시예 2.11 내지 2.20 및 2.23 내지 2.36

[0616] 이들 실시예, 즉

[0617] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.11),

[0618] 6-푸란-3-일-3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.12),

[0619] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.13),

[0620] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.14),

[0621] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(3-메톡시페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.15),

[0622] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(4-메톡시페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.16),

[0623] N-{3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-페닐}-아세트아미드 (실시예 2.17),

[0624] 4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-메틸-벤즈아미드 (실시예 2.18),

[0625] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(메틸-1H-피라졸-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.19) 및

[0626] N-{3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-페닐}-메탄술폰아미드 (실시예 2.20),

[0627] 3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드 (실시예 2.23),

[0628] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(1H-피라졸-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.24),

[0629] 4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤즈아미드 (실시예 2.25),

[0630] N-시클로프로필-4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤즈아미드 (실시예 2.26),

[0631] N-{4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-페닐}-아세트아미드 (실시예 2.27),

[0632] {4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-피라졸-1-일}-아세트산 (실시예 2.28),

[0633] {4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤조일아미노}-아세트산 메틸 에스테르 (실시예 2.29),

- [0634] {4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-피라졸-1-일}-아세트산 메틸 에스테르 (실시예 2.30),
- [0635] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-(6-피페라진-1-일-피리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.31),
- [0636] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.32),
- [0637] 4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-이소프로필-벤즈아미드 (실시예 2.33),
- [0638] 4-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-N-(2-히드록시-에틸)-벤즈아미드 (실시예 2.34),
- [0639] N-{5-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-피리딘-2-일}피리딘-2-일} 아세트아미드 (실시예 2.35),
- [0640] [3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-[1-(2-모르폴린-4-일-에틸)-1H-피라졸-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.36)
- [0641] 을, 3-(N-메틸아미노카르보닐) 페닐 보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-N-메틸벤즈아미드 (실시예 2.10)와 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0642] **실시예 2.21**
- [0643] (1RS,3RS)-3-[3-(2-클로로-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0644] 상기 화합물을, [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.1)을 1-(RS/RS)-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을 (중간체 J)로 대체하여 4-(3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을 (실시예 2.3)과 유사하게 제조하였다; [M+H]⁺ = 409.
- [0645] **실시예 2.22**
- [0646] (1RS,3RS)-3-[3-(2-tert-부틸아미노-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0647] 단계 1: (1RS,3RS)-3-[3-(2-tert-부틸아미노-6-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0648] t-부틸아민 (2 ml) 중 1-(RS/RS)-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을 (중간체 J) (34 mg)의 용액을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 180 °C에서 60시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다.
- [0649] 단계 2: (1RS,3RS)-3-[3-(2-tert-부틸아미노-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0650] 표제 화합물을, [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.1)을 (1RS,3RS)-3-[3-(2-tert-부틸아미노-6-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (단계 1)로 대체하여 4-(3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을 (실시예 2.3)과 유사하게 제조하였다; [M+H]⁺ = 446.
- [0651] **실시예 2.37**
- [0652] [4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0653] DMF (25 ml) 중에 [4-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.1) (1 당량, 0.29 mmol, 100 mg), 피라졸 (5 당량, 1.45 mmol, 99 mg) 및 탄산세슘 (3 당량, 0.87 mmol, 284 mg)을 포함하는 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 145 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 SCX-2 카트리지 상에 로딩하여, MeOH에 이어서 MeOH 중 2 M NH₃으로 용출시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 중에서 분쇄하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 375.

- [0654] 실시예 2.38 내지 2.39
- [0655] 이들 실시예, 즉
- [0656] 4-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.38) 및
- [0657] [4-[3-(2-피롤-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.39)
- [0658] 을, 피라졸을 적절한 헤테로사이클로 대체하여 [4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.37)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0659] 실시예 2.40
- [0660] (1SR,2SR)-2-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0661] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (1SR,2SR)-2-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 K) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0662] 실시예 2.41
- [0663] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0664] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 3-(2-클로로-피리딘-4-일)-6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 L) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0665] 실시예 2.42
- [0666] 3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일-6-피리미딘-5-일)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0667] 표제 화합물을 실시예 2.10에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 6-클로로-3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 M) 및 5-피리미딜 보론산으로부터 제조하였다.
- [0668] 실시예 2.43 내지 2.53, 및 2.56
- [0669] 하기 화합물, 즉
- [0670] 모르폴린-4-일-{4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-페닐]}메탄은 (실시예 2.43),
- [0671] 6-(2-시클로프로필-피리딘-4-일)-3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.44),
- [0672] 디메틸-{5-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-피리딘-2-일}-아민 (실시예 2.45),
- [0673] N-{3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-페닐}-메탄술폰아미드 (실시예 2.46),
- [0674] 6-(1H-피라졸-3-일)-3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.47),
- [0675] N-(2-히드록시에틸)-4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤젠술폰아미드 (실시예 2.48),
- [0676] N-(시클로프로필)-4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤젠술폰아미드 (실시예 2.49),
- [0677] N-(tert-부틸)-4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤젠술폰아미드 (실시예 2.50),
- [0678] {4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤조일아미노}-아세트산 메틸 에스테르 (실시예 2.51),
- [0679] 4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-벤즈아미드 (실시예 2.52),
- [0680] N-{4-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-페닐}-아세트아미드 (실시예 2.53) 및
- [0681] 6-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (실시예 2.56)
- [0682] 을, 5-피리미딜 보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일-6-피리미딘-5-일)-이미다조

[1,2-a]피리딘 (실시예 2.42)과 유사한 방법으로 제조하였다.

실시예 2.54

2-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-프로판올-2-올

3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르 (중간체 N) (20 mg, 0.063 mmol)을 THF (6 ml) 중에 용해시키고, 에테르 중 3.0 M 메틸 마그네슘 브로마이드 (0.2 ml, 10 당량)로 처리하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 수성 염화암모늄을 첨가하여 반응물을 쉐킹하고, 에테르로 희석시켰다. 유기 부분을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 2.55

(1SR,3SR)-3-[3-(2-푸란-3-일-6-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을

표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (1SR,3SR)-3-[3-(2-클로로-6-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 O) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 2.57

(1SR,3SR)-3-[3-(2-플루오로-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을

표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (1SR,3SR)-3-[3-(2-클로로-6-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 P) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 2.58

(1SR,3SR)-3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을

표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (1SR,3SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 Q) 및 시클로펜트-1-에닐 보론산으로부터 제조하였다.

실시예 2.59 내지 2.60 및 2.62 내지 2.70

하기 화합물, 즉

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2-메틸-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.59),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(5-메틸-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.60),

(1SR,3SR)-3-[3-(2-이소옥사졸-4-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.62),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2H-피라졸-3-일)-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.63),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.64),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.65),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.66),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.67),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2,5-디메틸-티오펜-3-일)-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.68),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-피롤-2-일)-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예

2.69) 및

- [0707] (1SR,3SR)-3-{3-{2-(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일}-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.70)
- [0708] 을, 시클로펜트-1-에닐 보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 (1SR,3SR)-3-[3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.58)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0709] **실시예 2.61**
- [0710] (1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일}-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을
- [0711] 표제 화합물을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 과정을 이용하여 (1SR,3SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 Q) 및 3-트리플루오로메틸피라졸로부터 제조하였다.
- [0712] **실시예 2.71 및 2.72**
- [0713] 하기 화합물, 즉
- [0714] (1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-클로로-피라졸-1-일)-피리딘-4-일}-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.71) 및
- [0715] (1SR,3SR)-3-[3-(2-[1,2,3]-트리아졸-2-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.72)
- [0716] 을, 3-트리플루오로메틸피라졸을 적절한 헤테로사이클로 대체하여 (1SR,3SR)-3-{3-{2-(3-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일}-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.61)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0717] **실시예 2.73**
- [0718] (1SR,3RS)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0719] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (1SR,3RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 R) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0720] **실시예 2.74**
- [0721] (1SR,3RS)-3-[3-(2-클로로-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0722] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (1SR,3RS)-3-[3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 S) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0723] **실시예 2.75**
- [0724] (1SR,3RS)-3-[3-(2-플루오로-6-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0725] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (1SR,3RS)-3-[3-(2-클로로-6-플루오로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 T) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0726] **실시예 2.76**
- [0727] (1S,3S)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0728] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (S/S)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 U) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0729] **실시예 2.77**
- [0730] (1S,3S)-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0731] 표제 화합물을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (S/S)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 U) 및 피라졸로부터 제조하였다.
- [0732] **실시예 2.78 내지 2.80**

- [0733] 하기 화합물, 즉
- [0734] (1S,3S)-3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.78),
- [0735] (1S,3S)-3-{3-[2-(3-시클로프로필-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.79) 및
- [0736] (1S,3S)-3-{3-[2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.80)
- [0737] 을, 피라졸을 적절한 헤테로사이클로 대체하여 (1S,3S)-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.77)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0738] **실시예 2.81**
- [0739] (1RS,3RS)-3-[3-(3-피라졸-1-일-페닐)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0740] 상기 화합물을 (1RS,3RS)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을 (중간체 J [단계 1]) 및 3-(1H-피라졸-1-일)-페닐보론산으로부터 실시예 2.1 (단계 2)과 유사하게 제조하였다.
- [0741] **실시예 2.82**
- [0742] (1R,3R)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0743] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (R/R)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 V) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0744] **실시예 2.83**
- [0745] (1R,3R)-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0746] 표제 화합물을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 -(R/R)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (중간체 V) 및 피라졸로부터 제조하였다.
- [0747] **실시예 2.84 내지 2.86**
- [0748] 하기 화합물, 즉
- [0749] (1R,3R)-3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.84),
- [0750] (1R,3R)-3-{3-[2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.85) 및
- [0751] (1R,3R)-3-{3-[2-(3-시클로프로필-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.86)
- [0752] 을, 피라졸을 적절한 헤테로사이클로 대체하여 (1S,3S)-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.77)과 유사한 방법으로 제조하였다.
- [0753] **실시예 2.87**
- [0754] (1SR,3RS)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을
- [0755] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 W) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하였다.
- [0756] **실시예 2.88**
- [0757] (1SR,3RS)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0758] 표제 화합물을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 W) 및 피라졸로부터 제조하였다.

- [0759] **실시예 2.89**
- [0760] (1SR,3RS)-1-메틸-3-{3-[2-(3-트리플루오로메틸피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을
- [0761] 표제 화합물을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 W) 및 3-트리플루오로메틸 피라졸로부터 제조하였다.
- [0762] **실시예 2.90**
- [0763] (1SR,3RS)-1-메틸-3-[3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0764] 표제 화합물을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 W) 및 페닐 보론산으로부터 제조하였다.
- [0765] **실시예 2.91**
- [0766] (1RS,3RS)-3-{3-[2-(3-시클로프로필-피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-1-메틸-시클로헥산을
- [0767] 표제 화합물을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 X) 및 3-시클로프로필 피라졸로부터 제조하였다.
- [0768] **실시예 2.92**
- [0769] (1RS,3RS)-3-{3-[2-(3,5-디메틸-피라졸-1-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-1-메틸-시클로헥산을
- [0770] 표제 화합물을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 X) 및 3,5-디메틸 피라졸로부터 제조하였다.
- [0771] **실시예 2.93 및 2.97**
- [0772] (1S,3S)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.93) 및 (1R,3R)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.97)
- [0773] (1RS,3RS)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 X) 및 피라졸로부터 제조하고, 후속으로 키랄 크로마토그래피 {이동상: 40 % 메탄올 + 0.1 % DEA / 60 % CO₂; 컬럼: 키랄팩 AD-H, 250 x 10 mm id, 5 μm}로 분리하여, (1S,3S)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.93) 및 (1R,3R)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을 (실시예 2.97)을 수득하였다.
- [0774] **실시예 2.94 및 2.96**
- [0775] (1S,3S)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (실시예 2.94) 및 (1R,3R)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (실시예 2.96)
- [0776] (1RS,3RS)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을을 실시예 2.3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 X) 및 3-푸릴 보론산으로부터 제조하고, 후속으로 키랄 크로마토그래피 {이동상: 40 % 메탄올 + 0.1 % DEA / 60 % CO₂; 컬럼: 키랄팩 AD-H, 250 x 10 mm id, 5 μm}로 분리하여, (1S,3S)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (실시예 2.94) 및 (1R,3R)-3-[3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (실시예 2.96)을 수득하였다.

- [0777] 실시예 2.95 및 2.98
- [0778] (1S,3S)-1-메틸-3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.95) 및 (1R,3R)-1-메틸-3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.98)
- [0779] (1RS,3RS)-1-메틸-3-{3-[2-(3-메틸-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 실시예 2.37에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 (RS/RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산을 (중간체 X) 및 3-메틸피라졸로부터 제조하고, 후속으로 키랄 크로마토그래피 {이동상: 40 % 메탄올 + 0.1 % DEA / 60 % CO₂; 컬럼: 키랄팩 AD-H, 250 x 10 mm id, 5 μ m}로 분리하여, (1S,3S)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.95) 및 (1R,3R)-1-메틸-3-[3-(2-피라졸-1-일-피리딘-4-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노}-시클로헥산을 (실시예 2.98)을 수득하였다.
- [0780] **중간체 화합물의 제조**
- [0781] **중간체 AA**
- [0782] 7-클로로-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0783] 단계 AA1: 7-클로로-이미다조-[1,2-a]-피리딘
- [0784] 4-클로로-피리딘-2-일아민 (1 당량, 38.9 mmol, 5 g)을 EtOH (60 ml) 중 클로로아세트산 알데히드 (3 당량, 117 mmol, 15.1 ml)의 용액에 첨가하였다. NaHCO₃ (2 당량, 77.8 mmol, 6.53 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류온도에서 17시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-클로로-이미다조-[1,2-a]-피리딘을 적색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 153.
- [0785] 단계 AA2: 3-브로모-7-클로로-이미다조-[1,2-a]-피리딘
- [0786] 7-클로로-이미다조-[1,2-a]-피리딘 (1 당량, 38.9 mmol, 5.93 g)을 0 °C에서 DMF (20 ml) 중에 용해시키고, NBS (1.1 당량, 42.8 mmol, 7.61 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 3-브로모-7-클로로-이미다조-[1,2-a]-피리딘을 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 232.
- [0787] 단계 AA3: 7-클로로-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0788] 3-브로모-7-클로로-이미다조-[1,2-a]-피리딘 (1 당량, 2.59 mmol, 600 mg) 및 3-(1H-피라졸릴)-페닐보론산 (1.2 당량, 1.04 mmol, 195 mg)을 DME (5 ml) 및 물 (1.5 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (0.65 당량, 1.68 mmol, 209 mg)을 첨가하였다. PdCl₂(PPh₃)₂ (0.04 당량, 0.104 mmol, 72.8 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 120 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-클로로-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘을 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 295.
- [0789] 이들 실시예, 즉
- [0790] 3-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-벤즈아미드 (중간체 AB)
- [0791] 7-클로로-3-[3-(3-메틸-피라졸-1-일)-페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 AC) 및
- [0792] 7-클로로-3-[2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 AD)
- [0793] 을, 3-1H-피라졸릴-페닐보론산 (단계 AA3)을 적절한 보론산으로 대체하여 7-클로로-3-(3-피라졸-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 AA)과 유사하게 제조하였다.
- [0794] **중간체 DA**
- [0795] 7-클로로-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0796] 단계 DA1: 7-클로로-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘

- [0797] 3-브로모-7-클로로-이미다조-[1,2-a]-피리딘 (1 당량, 6.48 mmol, 1.5 g) 및 2-클로로-피리딘-4-보론산 (1 당량, 6.48 mmol, 1.02 g)을 DME (6 ml) 및 물 (2 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (2 당량, 13.0 mmol, 1.61 g)을 첨가하였다. PdCl₂(PPh₃)₂ (0.06 당량, 0.389 mmol, 273 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 120 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-클로로-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘을 오렌지색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 265.
- [0798] 단계 DA2: 7-클로로-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0799] 7-클로로-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 1.136 mmol, 300 mg) 및 페닐 보론산 (1 당량, 1.136 mmol, 138 mg)을 DME (3 ml) 및 물 (1 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (2 당량, 2.27 mmol, 282 mg)을 첨가하였다. PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 당량, 0.114 mmol, 79.7 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 120 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-클로로-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘을 황색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 306.
- [0800] 이들 실시예, 즉
- [0801] 7-클로로-3-[2-(4-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DB),
- [0802] 7-클로로-3-(2-m-톨릴-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DC),
- [0803] 7-클로로-3-[2-(2-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DD),
- [0804] 7-클로로-3-(2-시클로헥스-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DE),
- [0805] 7-클로로-3-[3-(2-메틸-피롤리딘-1-일)-페닐]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DF),
- [0806] 7-클로로-3-[2-(4,4-디메틸-시클로펜트-1-에닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DG),
- [0807] 7-클로로-3-[2-(3-클로로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DH),
- [0808] 7-클로로-3-[2-(3-플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DI),
- [0809] 7-클로로-3-(2-시클로펜트-1-에닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DJ),
- [0810] 7-클로로-3-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DK),
- [0811] 7-클로로-3-(3-피롤리딘-1-일-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DL),
- [0812] 7-클로로-3-[2-(3-메틸-시클로펜트-1-에닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DM) 및
- [0813] 7-클로로-3-[2-(3-클로로-페닐)-피리딘-4-일]-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DN)
- [0814] 을, 페닐보론산을 적절한 보론산으로 대체하여 7-클로로-3-(2-페닐-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 DA)과 유사하게 제조하였다.
- [0815] **중간체 EA**
- [0816] 3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-메틸-벤즈아미드
- [0817] 단계 EA1: 7-브로모-이미다조-[1,2-a]-피리딘
- [0818] 4-브로모-피리딘-2-일아민 (1 당량, 5.78 mmol, 1 g)을 EtOH (25 ml) 중 클로로아세트산 알데히드 (5 당량, 28.9 mmol, 5 ml)의 용액에 첨가하였다. 이어서, NaHCO₃ (2 당량, 11.6 mmol, 971 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 17시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하고, 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-브로모-이미다조-[1,2-a]-피리딘을 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 198.
- [0819] 단계 EA2: 3-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일-N-메틸-벤즈아미드
- [0820] 7-브로모-이미다조-[1,2-a]-피리딘 (1 당량, 0.5 mmol, 100 mg) 및 (3-메틸아미노 카르보닐페닐)보론산 (1.1

당량, 0.558 mmol, 99.9 mg)을 DME (3 ml) 및 물 (0.8 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (3 당량, 1.52 mmol, 161 mg)을 첨가하였다. 이어서, PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 당량, 0.025 mmol, 17.8 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이 크로웨이브 조사를 이용하여 120 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 3-이미다조[1,2-a]피리 딘-7-일-N-메틸-벤즈아미드를 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 252.

[0821] 단계 EA3: 3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-메틸-벤즈아미드

[0822] 3-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일-N-메틸-벤즈아미드 (1 당량, 0.398 mmol, 100 mg)를 0 °C에서 DMF (4 ml) 중에 용해시키고, NBS (1.1 당량, 0.438 mmol, 77.9 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하 고, 이어서 EtOAc로 희석하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하 고, 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 3-(3-브로모-이미 다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-메틸-벤즈아미드를 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 331.

[0823] **중간체 EB**

[0824] 3-브로모-7-피리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘

[0825] 상기 화합물을, (3-메틸아미노카르보닐페닐)보론산 (단계 EA2)을 4-피리딘 보론산으로 대체하여 3-(3-브로모-이 미다조[1,2-a]피리딘-7-일)-N-메틸-벤즈아미드 (중간체 EA)와 유사하게 제조하였다.

[0826] **중간체 F**

[0827] 3-브로모-6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘

[0828] 단계 F1: 6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘

[0829] 에탄올 (625 ml) 중 50 % 수성 클로로아세트알데히드 (1.5 당량, 125 mmol, 16 ml)의 용액에 2-아미노-5-요오 도-피리딘 (1 당량, 113 mmol, 25 g)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열 하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 물 (400 ml) 중에 용해시켰다. 수용액을 중탄산나트륨을 사 용하여 pH = 8로 처리하고, DCM (250 ml씩 3회)으로 추출하였다. 유기 부분을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 베이지색 고체의 표제 화합물을 수득하였다. ¹H nmr (CDCl₃) 8.44 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 9.4 Hz), 및 7.33 (1H, d, J = 9.58 Hz).

[0830] 단계 F2: 3-브로모-6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘

[0831] 아르곤의 불활성 분위기하에, 아세트산 (220 ml) 중에 6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 95 mmol, 23.3 g)을 포함하는 혼합물에 브롬 (1 당량, 95 mmol, 4.8 ml)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 생성된 고체를 DCM (1 % MeOH) (500 ml) 중에 현탁시키고, 4 N 수산화나트륨 (100 m l)으로 세척하였다. 고체가 용해되면, 유기층을 분리하고, 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 베이지색 고체를 수 득하였다; [M+H]⁺ = 323 (325).

[0832] **중간체 G**

[0833] 6-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘

[0834] 단계 G1: 6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘

[0835] 에탄올 (700 ml) 50 % 수성 클로로아세트알데히드 (1.1 당량, 291 mmol, 37 ml)의 용액에 3-아미노-6-클로로- 피리딘 (1 당량, 264 mmol, 34 g)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 용매를 진 공하에 제거하고, 조 생성물을 물 (400 ml) 중에 용해시켰다. 수용액을 중탄산나트륨을 사용하여 pH = 8로 처 리하고, DCM (250 ml씩 3회)으로 추출하고, 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 갈색 고체 (39.2 g)의 6- 클로로-이미다조[1,2-a]피리딘을 수득하였다; [M+H]⁺ = 153(155).

[0836] 단계 G2: 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘

[0837] 불활성 분위기하에, 아세트산 (500 ml) 중 6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 253 mmol, 39 g)에 브롬 (1 당량, 253 mmol, 13 ml)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하여, 베이지색

고체 (64 g)의 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘 히드로브로마이드를 수득하였다; [M+H]⁺ = 232 (234).

[0838] 단계 G3: 6-클로로-3-(2-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘

[0839] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (0.6 ml) 및 물 (0.2 ml) 중 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 0.72 mmol, 0.2 g), 2-메톡시피리딘-4-일 보론산 (1.0 당량, 0.72 mmol, 0.11 g), Na₂CO₃ (2 당량, 1.44 mmol, 0.152 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (50 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 100 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (이소-헥산 중 0-25 % EtOAc로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 260 (262).

[0840] **중간체 H**

[0841] 3-브로모-6-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘

[0842] 단계 H1: 6-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘

[0843] 실온에서, 에탄올 (625 ml) 중 50 % 수성 클로로아세트알데히드 (1.1 당량, 158 mmol, 20 ml)의 용액에 3-아미노-6-브로모-피리딘 (1 당량, 143 mmol, 25 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 물 (400 ml) 중에 용해시켰다. 수용액을 중탄산나트륨을 사용하여 pH = 8로 처리하고, DCM (250 ml씩 3회)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0844] 단계 H2: 3-브로모-6-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘

[0845] 아르곤의 불활성 분위기하에, 아세트산 (200 ml) 중 6-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 96 mmol, 19 g)에 브롬 (1 당량, 96 mmol, 4.9 ml)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 275/277/278.

[0846] **중간체 I**

[0847] 6-클로로-3-(2-푸라닐-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘

[0848] 단계 I1: 6-클로로-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘

[0849] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (30 ml) 및 물 (10 ml) 중 3-브로모-6-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 18.1 mmol, 4.2 g), 2-클로로피리딘-4-일 보론산 (1.05 당량, 19 mmol, 3 g), Na₂CO₃ (2 당량, 36.2 mmol, 3.84 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (1.23 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (이소-헥산 중 0-50 % EtOAc로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 264 (266).

[0850] 단계 I2: 6-클로로-3-(2-푸라닐-3-일-피리딘-4일)-이미다조[1,2-a]피리딘

[0851] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (25 ml) 및 물 (9 ml) 중 6-클로로-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 8.75 mmol, 2.31 g), 3-푸릴 보론산 (1.05 당량, 9.1 mmol, 1.02 g), Na₂CO₃ (2 당량, 17.5 mmol, 1.84 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (614 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 SCX-2 카트리지를 (20 g 수지 0.67 mmol/g)를 통해 통과시켜, 메탄올 중 2 M 암모니아를 함유하는 염기성 분획을 용출시킴으로써 정제하였다. 염기성 분획을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc 중 50 % 이소-헥산으로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 295 (297).

[0852] **중간체 J**

[0853] 1-(RS/RS)-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을

[0854] 단계 J1: (1SR,3SR)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을

- [0855] 이소프로필 알코올 (75 ml) 중 3-브로모-6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 F) (7 g, 21.7 mmol, 1 당량), 에틸렌 글리콜 (2 당량, 43.4 mmol, 2.4 ml) 및 최종적으로 트랜스-(RS/RS)-3-아미노시클로헥산을 (2 당량, 5 g, 43.4 mmol)을 첨가하면서, 요오드화구리(I) (0.1 당량, 0.8 g, 0.43 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (2 당량, 43.4 mmol, 9.2 g)을 실온에서 아르곤 분위기하에 교반하였다. 반응물을 95 °C에서 40시간 동안 가열 하였다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 (500 mL)로 희석하고, EtOAc:메탄올 (9:1) (500 ml 씩 3회)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 SCX (고체-지지된 술폰산) 수지 (95 g)를 통해 통과시켜, MeOH에 이 어서 MeOH 중 2 M NH₃ (250 ml)으로 용출시켰다. 염기성 암모니아 세척액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실 리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 310 (312).
- [0856] 단계 J2: 1-(RS/RS)-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노-시클로헥산을
- [0857] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (45 ml) 및 물 (13.5 ml) 중 3-트랜스-RS/RS (3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을 (1 당량, 10.1 mmol, 3.4 g), 2,6-디클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘피리드-4-일 (1.05 당량, 10.1 mmol, 2.9 g), Na₂CO₃ (2 당량, 19 mmol, 2 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 0.96 mmol, 679 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그 래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 343/345.
- [0858] **중간체 K**
- [0859] (1SR,2SR)-2-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산을
- [0860] 표제 화합물을, 단계 1에서 트랜스-(RS/RS)-3-아미노시클로헥산을을 트랜스-(SR/SR)-2-아미노시클로헥산으로 대 체하여 1-(RS/RS)-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산을 (중간체 J) 과 유사한 방식으로 제조하였다.
- [0861] **중간체 L**
- [0862] 3-(2-클로로-피리디닐)-6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0863] 단계 L1: 6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0864] 에탄올 (30 ml) 중 50 % 수성 클로로아세트알데히드 (1.1 당량, 6.8 mmol, 0.862 ml)의 용액에 3-아미노-6-트 리플루오로메틸-피리딘 (1 당량, 6.2 mmol, 1 g)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 물 (10 ml) 중에 용해시켰다. 수용액을 중탄산나트 률을 사용하여 pH = 8로 처리하고, DCM (25 ml씩 3회)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시 켜, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.
- [0865] 단계 L2: 3-브로모-6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0866] 아르곤의 불활성 분위기하에, 아세트산 (15 ml) 중 6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 6.2 mmol, 1.1 g)에 브롬 (1 당량, 6.2 mmol, 0.313 ml)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼 합물을 여과하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 266(268).
- [0867] 단계 L3: 3-(2-클로로-피리디닐)-6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0868] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (45 ml) 및 물 (13.5 ml) 중 3-브로모-6-트리플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 2.9 mmol, 0.77 g), 2-클로로피리드-4-일 보론산 (1.05 당량, 3.05 mmol, 0.478 g), Na₂CO₃ (2 당량, 5.81 mmol, 0.616 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 0.03 mmol, 200 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물 을 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 297/299.

[0869] **중간체 M**

[0870] 6-클로로-3-(2-피라졸릴-1-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘

[0871] DMF (25 ml) 중에 [6-클로로-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 I, 단계 1) (1 당량, 10 mmol, 2.67 g), 피라졸 (5 당량, 50 mmol, 3.44 g) 및 탄산세슘 (3 당량, 30 mmol, 9.9 g)을 포함하는 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 145 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 SCX-2 카트리지 상에 로딩하여, MeOH에 이어서 MeOH 중 2 M NH₃으로 용출시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 중에서 분쇄하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 296/298.

[0872] **중간체 N**

[0873] 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르

[0874] 단계 N1: 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르

[0875] 에탄올 (120 ml) 중 50 % 수성 클로로아세트알데히드 (1.1 당량, 36 mmol, 4.6 ml)의 용액에 6-아미노-니코틴산 메틸 에스테르 (1 당량, 33 mmol, 5 g)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 생성물을 물 (400 ml) 중에 용해시켰다. 수용액을 중탄산나트륨을 사용하여 pH = 8로 처리하고, DCM (250 ml씩 3회)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 증발시켜, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0876] 단계 N2: 3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르

[0877] 아르곤의 불활성 분위기하에, 아세트산 (60 ml) 중 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르 (1 당량, 33 mmol, 5.8 g)에 브롬 (1 당량, 33 mmol, 1.7 ml)을 적가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하여, 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 255/257.

[0878] 단계 N3: 3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르

[0879] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (40 ml) 및 물 (15 ml) 중 3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르 (1 당량, 23 mmol, 5.9 g), 2-클로로피리딘-4-일 보론산 (1.05 당량, 24 mmol, 3.8 g), Na₂CO₃ (2 당량, 46 mmol, 4.9 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 2.4 mmol, 1.6 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 287/289.

[0880] 단계 N4: 3-(2-푸란-3-일-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르

[0881] 불활성 분위기하에, 디옥산 (6 ml) 및 H₂O (3 ml) 중 3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 메틸 에스테르 (1 당량, 800 mg, 2.8 mmol), 3-푸릴 보론산 (1.05 당량, 3 mmol, 0.325 mg), Na₂CO₃ (2 당량, 5.6 mmol, 590 mg)에 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0.1 당량, 195 mg)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 80 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (5 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-2.5 % 메탄올로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 320.

[0882] **중간체 O**

[0883] (1SR,3SR)-3-[3-(2-클로로-6-메톡시-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0884] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (45 ml) 및 물 (13.5 ml) 중 3-트랜스-RS/RS (3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 [중간체 J 단계 2] (1 당량, 10.1 mmol, 3.4 g), 2-클로로-6-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 (1.05 당량, 10.1 mmol, 2.9 g), Na₂CO₃ (2 당량, 19 mmol, 2 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 0.96 mmol, 224 mg)를

첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 343/345.

[0885] **중간체 P**

[0886] (1SR,3SR)-3-[3-(2-클로로-6-플루오로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0887] 아르곤의 불활성 분위기하에, 에탄올 (2 ml) 및 물 (0.2 ml) 중 3-트랜스-RS/RS (3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 [중간체 J 단계 2] (1 당량, 0.1 g), 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 (1.05 당량, 82 mg), Na₂CO₃ (2 당량, 68 mg)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 0.96 mmol, 22 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 360.

[0888] **중간체 Q**

[0889] (1SR,3SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0890] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (125 ml) 및 물 (22 ml) 중 3-트랜스-RS/RS (3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 [중간체 J 단계 2] (1 당량, 13.7 mmol, 4.25 g), 3-클로로피리딘-4-일 보론산 (1.05 당량, 15 mmol, 2.37 g), Na₂CO₃ (1 당량, 13.7 mmol, 1.4 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 560 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 343/345.

[0891] **중간체 R**

[0892] (1SR,3RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0893] 단계 R1: (1SR,3RS)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올

[0894] 표제 화합물을 중간체 J의 단계 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차로 3-브로모-6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 F) 및 시스-(RS/SR)-3-아미노시클로헥산올 (2 당량, 5 g, 43.4 mmol)로부터 제조하였다.

[0895] 단계 R2: (1SR,3RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0896] 아르곤의 불활성 분위기하에, 디옥산 (5 ml) 및 물 (1 ml) 중 (1SR,3RS)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 (1 당량, 1 mmol, 0.34 g), 3-클로로피리딘-4-일 보론산 (1.05 당량, 1.05 mmol, 0.29 g), Na₂CO₃ (2 당량, 1.9 mmol, 0.2 g)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 II 클로라이드 (0.1 당량, 70 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 H₂O (50 ml)로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피 (EtOAc 중 0-10 % MeOH로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 343/345.

[0897] **중간체 S**

[0898] (1SR,3RS)-3-[3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올

[0899] 표제 화합물을 중간체 J (단계 2)와 유사한 절차로 2,6-디클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 및 (1SR,3RS)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 [중간체 R (단계 1)]로부터 제조하였다.

[0900] **중간체 T**

- [0901] (1SR,3RS)-3-[3-(2-클로로-6-플루오로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-시클로헥산올
- [0902] 표제 화합물을 중간체 J (단계 2)와 유사한 절차로 2-클로로-6-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 및 (1SR,3RS)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 [중간체 R (단계 1)]로부터 제조하였다.
- [0903] **중간체 U**
- [0904] (S/S)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올
- [0905] 단계 U1: (1S,3S)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올
- [0906] 이소프로필 알코올 (262 ml) 중 3-브로모-6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘 (중간체 F) (1.5 당량, 59.0 mmol, 19 g), 에틸렌 글리콜 (2 당량, 79 mmol, 4.39 ml) 및 삼염기성 인산칼륨 (2 당량, 79 mmol, 16.7 g)를 실온에서 아르곤 분위기하에 교반하였다. 트랜스-(S/S)-3-아미노시클로헥산올 (1.0 당량, 39 mmol, 4.5 g)에 이어서 요오드화구리(I) (0.1 당량, 3.93 mmol, 0.8 g)를 첨가하였다. 반응물을 85 °C에서 40시간 동안 가열하였다. 대부분의 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 (500 mL) 및 EtOAc (500 mL)로 희석하였다. 이상 (biphasic) 혼합물을 셀라이트 (Celite, 등록상표) 521의 패드를 통해 통과시켰다. 합한 유기 부분을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (이소-헥산 중 50-100 % EtOAc로 용출)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다; [M+H]⁺ = 310 (312).
- [0907] 단계 U2: (S/S)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올
- [0908] 표제 화합물을 중간체 Q에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 3-트랜스-S/S (3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 및 3-클로로피리딘-4-일 보론산으로부터 제조하였다; [M+H]⁺ = 343/345.
- [0909] **중간체 V**
- [0910] (R/R)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올
- [0911] 단계 V1: (1R,3R)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올
- [0912] 표제 화합물을, 트랜스-(S/S)-3-아미노시클로헥산올을 트랜스-(R/R)-3-아미노시클로헥산올로 대체하여 중간체 U (단계 1)와 유사하게 제조하였다.
- [0913] 단계 V2: -(R/R)-3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올
- [0914] 표제 화합물을 중간체 Q에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 3-트랜스-R/R (3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-시클로헥산올 및 3-클로로피리딘-4-일 보론산으로부터 제조하였다; [M+H]⁺ = 343/345.
- [0915] **중간체 W**
- [0916] (RS/SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산올
- [0917] 단계 W1: (1RS,3SR)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-1-메틸-시클로헥산올
- [0918] 표제 화합물을, 트랜스-(S/S)-3-아미노시클로헥산올을 시스-(1RS/3SR)-3-아미노-1-메틸-시클로헥산올로 대체하여 중간체 U (단계 1)와 유사하게 제조하였다.
- [0919] 단계 W2: (RS/SR)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산올
- [0920] 표제 화합물을 중간체 Q에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 (1RS,3SR)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-1-메틸-시클로헥산올 및 3-클로로피리딘-4-일 보론산으로부터 제조하였다; [M+H]⁺ = 343/345.
- [0921] **중간체 X**
- [0922] (RS/RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산올
- [0923] 단계 X1: (1RS,3RS)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-1-메틸-시클로헥산올
- [0924] 표제 화합물을, 트랜스-(S/S)-3-아미노시클로헥산올을 트랜스-(1RS/RS)-3-아미노-1-메틸-시클로헥산올로 대체하여 중간체 U (단계 1)와 유사하게 제조하였다.
- [0925] 단계 X2: (RS/RS)-3-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노]-1-메틸-시클로헥산올

- [0926] 표제 화합물을 중간체 Q에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 (1RS,3RS)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아미노)-1-메틸-시클로헥산을 및 3-클로로피리드-4-일 보론산으로부터 제조하였다; [M+H]⁺ = 343/345.
- [0927] **중간체 YA**
- [0928] [4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-페닐-피리딘-2-일]-메틸-아민
- [0929] 단계 YA1: 7-클로로-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘
- [0930] 3-브로모-7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘 (1 당량, 3.02 mmol, 700 mg) 및 2,6-디클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-피리딘 (1.1 당량, 3.32 mmol, 1.01 g)을 DME (4 ml) 및 물 (1 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (1.5 당량, 5.53 mmol, 562 mg)을 첨가하였다. PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 당량, 0.3 mmol, 212 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, 7-클로로-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘을 황색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 299.
- [0931] 단계 YA2: [6-클로로-4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-메틸-아민
- [0932] 7-클로로-3-(2,6-디클로로-피리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘 (1.0 당량, 0.64 mmol, 190 mg), 메틸 아민 (EtOH 중 8 M, 3.5 당량, 2.2 mmol, 0.28 ml) 및 Cs₂CO₃ (2.5 당량, 1.59 mmol, 518 mg)을 DMF (2 ml) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 160 °C에서 30분 동안 가열하고, 이를 CH₂Cl₂로 희석하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (8:2 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, [6-클로로-4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-메틸-아민을 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 294.
- [0933] 단계 YA3: [4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-페닐-피리딘-2-일]-메틸-아민
- [0934] [6-클로로-4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-메틸-아민 (1 당량, 0.19 mmol, 56 mg) 및 페닐보론산 (1.1 당량, 0.21 mmol, 25.6 mg)을 DME (2 ml) 및 물 (0.5 ml) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (1.5 당량, 0.29 mmol, 35.5 mg)을 첨가하였다. PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 당량, 0.019 mmol, 13.4 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사를 이용하여 120 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 시간의 완료 시점에, 용매를 진공하에 제거하고, 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 DCM/MeOH로 용출)로 정제하여, [4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-페닐-피리딘-2-일]-메틸-아민을 갈색 고체로서 수득하였다; [M+H]⁺ = 335.
- [0935] 이들 실시예, 즉
- [0936] 이소프로필-[6-페닐-4-(7-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-아민 (중간체 YB),
- [0937] 시클로프로필-[6-페닐-4-(7-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-피리딘-2-일]-아민 (중간체 YC)
- [0938] {6-(4-플루오로-페닐)-4-[7-(4-플루오로-페닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-피리딘-2-일}-메틸-아민 (중간체 YD) 및
- [0939] [4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-(4-플루오로-페닐)-피리딘-2-일]-메틸-아민 (중간체 YE)
- [0940] 을, 메틸 아민을 적절한 아민으로 (단계 YA2), 그리고 페닐 보론산을 적절한 보론산으로 (단계 YA3) 대체하여 [4-(7-클로로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-6-페닐-피리딘-2-일]-메틸-아민 (중간체 YA)과 유사한 방법으로 제조하였다.