



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0045308
(43) 공개일자 2017년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7008130
(22) 출원일자(국제) 2015년08월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년03월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/046648
(87) 국제공개번호 WO 2016/033009
국제공개일자 2016년03월03일
(30) 우선권주장
62/042,300 2014년08월27일 미국(US)

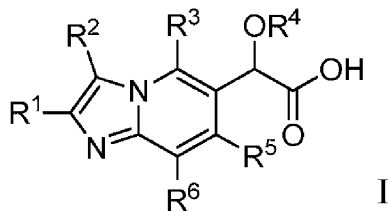
(71) 출원인
비브 헬스케어 유케이 (넘버5) 리미티드
영국 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드
980 (우: 티더블유8 9지에스)
(72) 발명자
나이두, 비. 나라심홀루
미국 06492 코네티컷 월링퍼드 리서치 파크웨이 5
브리스톨-마이어스 스퀵 컴퍼니 (내)
코놀리, 티모시 피.
미국 06492 코네티컷 월링퍼드 리서치 파크웨이 5
브리스톨-마이어스 스퀵 컴퍼니 (내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 인간 면역결핍 바이러스 복제의 억제제로서 이미다조[1,2-A]피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 조성물 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료하는 방법을 포함하는, 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 신규한 HIV의 억제제, 그러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 HIV 감염의 치료에 이러한 화합물을 이용하는 방법을 제공한다.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

(72) 발명자

이스트맨, 카일 제이.

미국 06492 코네티컷 윌링퍼드 리서치 파크웨이 5
브리스톨-마이언스 스쿼 컴퍼니 (내)

피즈, 케빈

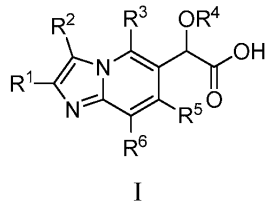
미국 06492 코네티컷 윌링퍼드 리서치 파크웨이 5
브리스톨-마이언스 스쿼 컴퍼니 (내)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R^1 은 1개의 Ar^1 치환기로 치환되고 또한 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 및 알케닐옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐이고;

R^2 는 수소 또는 알킬이고;

R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 또는 호모모르폴리닐이고, 이는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되거나;

R^5 은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 크로마닐, 옥사지닐, 또는 디하이드로피라노퀴놀리닐이고, 이는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;

R^4 는 알킬 또는 할로알킬이고;

R^5 는 수소 또는 알킬이고;

R^6 은 수소 또는 알킬이고;

Ar^1 은 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 이는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R^1 이 1개의 Ar^1 치환기로 치환된 페닐이고;

R^2 가 수소이고;

R^3 이 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐이거나;

R^5 이 페닐, 크로마닐, 또는 디하이드로피라노퀴놀리닐이고, 이는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되며;

R^4 가 알킬이고;

R^5 가 알킬이고;

R^6 이 수소이고;

Ar^1 이 페닐 또는 피라졸릴이고, 이는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되는 화합물 또는 이의 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제 1항에 있어서, R^1 이 1개의 Ar^1 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, R^2 가 수소이고, R^4 가 알킬이고, R^5 가 알킬이고, R^6 이 수소인 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서, R^3 이 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐인 화합물.

청구항 6

제 1항에 있어서, R^3 이 페닐, 크로마닐, 또는 디하이드로피라노퀴놀리닐이고, 이는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 화합물.

청구항 7

제 1항에 있어서, Ar^1 이 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, Ar^1 이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 9

제 1항에 있어서, Ar^1 이 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 이는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 화합물.

청구항 10

제 1항에 있어서, Ar^1 이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피라졸릴인 화합물.

청구항 11

치료량의 제 1항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 HIV 감염을 치료하는데 유용한 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 발아 또는 성숙화 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 작용제, 및 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 13

치료적 유효량의 제 1항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는 HIV 감염을 치료하는 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 발아 또는 성숙화 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 전후 참조

[0002] 본 출원은 2014년 8월 27일 출원된 미국 가특허 출원 제62/042,300호의 우선권을 주장하며, 이의 전문은 참조로서 포함된다.

배경 기술

[0003] 본 발명은 일반적으로 화합물, 조성물, 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 신규한 HIV의 억제제, 그러한 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 및 HIV 감염의 치료에 이러한 화합물을 이용하는 방법을 제공한다.

[0004] 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)는 면역 시스템의 파괴 및 생명을 위협하는 기회 감염에 대항할 능력이 없음을 특징으로 하는 치명적인 질병인 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)에 책임이 있는 원인균으로 확인되었다. 최근 통계에 따르면 전세계적으로 3530만 명의 사람들이 이 바이러스에 감염된 것으로 나타났다 (UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013). 많은 수의 개체가 이미 감염된 것 외에도, 바이러스는 계속 전염된다. 2012년부터 그 해에만 340만 건에 가까운 새로운 감염이 추정된다. 같은 해에 HIV 및 AIDS와 관련하여 약 160만 명이 사망하였다.

[0005] 현재 감염에 대항하는데 이용될 수 있는 수많은 항바이러스 약물이 존재한다. 이러한 약물은 이들이 목표로 하는 바이러스 단백질 또는 이들의 작용 방식에 기반한 부류로 나뉠 수 있다. 특히, 사퀴나버, 인디나버, 리토나버, 넬피나버 아타자나버 다루나버, 암프레나버, 포삼프레나버, 로피나버 및 티프라나버는 HIV에 의해 발현되는 아스파르트 프로테아제의 경쟁적 억제제이다. 지도부딘, 디다노신, 스타부딘, 라미부딘, 잘시타빈, 엠트리시티빈, 테노포버 및 아바카버는 바이러스 cDNA 합성을 정지시키기 위해 기질 모방체로서 행동하는 뉴클레오시(티)드 역 전사효소 억제제이다. 비-뉴클레오시드 역 전사효소 억제제 네비라핀, 텔라버딘, 에파비렌즈 및 에트라비린은 비-경쟁적 (또는 비경쟁적) 메커니즘을 통해 바이러스 cDNA의 합성을 억제한다. 엔푸버타이드 및 마라비록은 바이러스의 숙주 세포로의 진입을 억제한다. HIV 인테그라제 억제제, 랄테그라버 (MK-0518, Isentress[®])는 또한 치료 경험이 있는 환자에서의 사용을 위해 승인되었고, 이 억제제 부류는 다른 부류의 HIV 억제제를 함유하는 조합 요법의 일부로서 매우 효과적이라는 것이 분명하다.

[0006] 단독으로 사용되는 경우, 이러한 약물은 바이러스 복제를 감소시키는데 효과적이다: 그러나, 그 효과는 바이러스가 단일요법으로 사용되는 모든 알려진 작용제에 대한 내성을 용이하게 발생시키기 때문에 단지 일시적인 것이다. 반면, 조합 요법은 많은 환자에서 바이러스를 감소시키고 내성의 출현을 억제하는데 매우 효과적임이 입증되었다. US에서, 조합 요법이 널리 이용되는 곳에서는 HIV-관련 사망자 수가 급격히 감소하였다 (Palella, F.

J.; Delany, K. M.; Moorman, A. C.; Loveless, M. O.; Furher, J.; Satten, G. A.; Aschman, D. J.; Holmberg, S. D. *N. Engl. J. Med.* 1998, 338, 853-860).

[0007] 불행히도 모든 환자가 반응성인 것은 아니며 많은 환자가 이 치료에 실패한다. 사실, 초기 연구에 따르면 환자의 약 30-50%가 궁극적으로 억제성 조합에서 적어도 하나의 약물에 실패한다. 대부분의 경우 치료 실패는 바이러스 내성의 출현으로 인해 발생한다. 바이러스 내성은 결국 바이러스 폴리머라제와 관련된 상대적으로 높은 바이러스 돌연변이율과 함께 감염 과정에서의 HIV-1의 복제율 및 처방된 약물 복용시 HIV-감염된 개체의 순응도 부족에 의해 야기된다. 명백하게, 바람직하게는 현재 승인된 약물에 이미 내성인 바이러스에 대해 활성을 갖는 새로운 항바이러스제가 요구된다. 다른 중요한 요소는 현재 승인된 많은 약물보다 개선된 안전성 및 더욱 편리한 투약 요법을 포함한다.

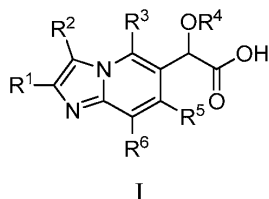
[0008] HIV 복제를 억제하는 화합물이 기재되었다. W02012033735, W02013123148, W02013134113, 및 W020140028384를 참조하라.

[0009] 본 발명은 기술적 이점을 제공하며, 예를 들어, 화합물은 신규하며 HIV의 치료에 유용하다. 추가로, 화합물은, 예를 들어, 작용 메커니즘, 결합, 억제 효능, 표적 선택성, 용해도, 안전성 프로파일 또는 생체이용가능성 중 하나 이상과 관련하여 약학적 응용에서 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 화학식 I의 약학적으로 허용되는 염, 이의 약학적 조성물 및 HIV 인테그라제를 억제하고 HIV에 감염된 개체 또는 AIDS를 치료하는데 있어서 이들의 용도를 포함하여, 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0011] 본 발명의 한 양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] R^1 은 Ar^1 치환기로 치환되고 또한 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 및 알케닐옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐이고;

[0015] R^2 는 수소 또는 알킬이고;

[0016] R^3 은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 호모피페리디닐, 호모피페라지닐, 또는 호모모르폴리닐이고, 이는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되거나;

[0017] R^3 은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 크로마닐, 옥사지닐, 또는 디하이드로피라노퀴놀리닐이고, 이는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;

[0018] R^4 는 알킬 또는 할로알킬이고;

[0019] R^5 는 수소 또는 알킬이고;

[0020] R^6 은 수소 또는 알킬이고;

[0021] Ar^1 은 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 이는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-

3개의 치환기로 치환된다.

- [0022] 본 발명의 또 다른 양태는 다음과 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:
- [0023] R^1 은 Ar^1 치환기로 치환된 페닐이고;
- [0024] R^2 는 수소이고;
- [0025] R^3 은 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐이거나;
- [0026] R^3 은 페닐, 크로마닐, 또는 디하이드로피라노퀴놀리닐이고, 이는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환되고;
- [0027] R^4 는 알킬이고;
- [0028] R^5 는 알킬이고;
- [0029] R^6 은 수소이고;
- [0030] Ar^1 은 페닐 또는 피라졸릴이고, 이는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 양태는 R^1 이 Ar^1 치환기로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 양태는 R^2 가 수소이고, R^4 가 알킬이고, R^5 가 알킬이고, R^6 이 수소인 화학식 I의 화합물이다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 양태는 R^3 이 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피페리디닐인 화학식 I의 화합물이다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 양태는 R^3 이 페닐, 크로마닐, 또는 디하이드로피라노퀴놀리닐이고, 이것이 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 페닐로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 화학식 I의 화합물이다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 양태는 Ar^1 이 페닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이고, 이것이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 화학식 I의 화합물이다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 양태는 Ar^1 이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물이다.
- [0037] 본 발명의 또 다른 양태는 Ar^1 이 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 또는 테트라졸릴이고, 이것이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 화학식 I의 화합물이다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 양태는 Ar^1 이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 벤질, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐옥시, 및 벤질옥시로부터 선택되는 0-3개의 치환기로 치환된 피라졸릴인 화학식 I의 화합물이다.
- [0039] 화학식 I의 화합물에 대하여, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 Ar^1 을 포함하는 가변적인 치환기의 임의의 예의 범위는 가변적인 치환기의 임의의 다른 예의 범위와 독립적으로 이용될 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 상이한 양태의 조합을 포함한다.
- [0040] 달리 명시되지 않는 한, 이들 용어는 다음의 의미를 갖는다. "알킬"은 1 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄 또는

분지쇄 알킬 기를 의미한다. "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 의미한다. "알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 이가 알킬 기를 의미한다. "알케닐렌"은 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 이가 알킬 기를 의미한다. "사이클로알킬"은 3 내지 7개의 탄소로 구성된 모노사이클릭 고리 시스템을 의미한다. "하이드록시알킬", "알콕시" 및 치환된 알킬 모이어티를 갖는 다른 용어는 알킬 모이어티에 대해 1 내지 6개의 탄소 원자로 구성된 직쇄 및 분지쇄 이성질체를 포함한다. "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함한다. "할로"는 할로로 정의된 치환기에서 모노할로 치환된 것부터 피할로 치환된 것까지의 모든 할로겐화된 이성질체, 예를 들어, "할로알킬" 및 "할로알콕시", "할로페닐", "할로페녹시"를 포함한다. "아릴"은 카르보사이클릭 및 헤테로사이클릭 방향족 치환기를 포함한다. 다수의 고리 시스템 (예를 들어 바이사이클릭 고리 시스템) 상의 가변 위치에 결합하도록 화학 도면에 의해 예시된 치환기는 부가되도록 도시된 고리에 결합할 것이 의도된다. 괄호(parenthetic) 및 다중괄호(multiparenthetic)는 당업자에게 결합 상관관계를 명확하게 하기 위한 것이다. 예를 들어, ((R)알킬)과 같은 용어는 치환기 R로 추가로 치환된 알킬 치환기를 의미한다. 기재된 구조는 당업자에 의해 이해되는 물리적으로 안정한 화합물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0041] 본 발명은 화합물의 모든 약학적으로 허용되는 염 형태를 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 반대 이온이 화합물의 생리학적 활성 또는 독성에 크게 기여하지 않고 그와 같이 약리학적 등가물로서 작용하는 것들이다. 이들 염은 시판되는 시약을 이용하여 일반적인 유기 기법에 따라 제조될 수 있다. 일부 음이온성 염 형태는 아세테이트, 아시스트레이트, 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코우로네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 아이오다이드, 락테이트, 말레이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 토실레이트, 및 시노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐사이클로헥실아민, 피페라진, 포타슘, 소듐, 트로메타민, 및 아연을 포함한다.

[0042] 본 발명의 화합물 중 일부는 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함하는 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포함한다. 입체이성질체를 제조하고 분리하는 방법은 당 분야에 공지되어 있다. 본 발명은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 본 발명은 회전장애이성질체 및 회전 이성질체를 포함한다.

[0043] 본 발명은 본 화합물에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자번호를 갖지만 질량 수가 다른 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 동위원소적으로-표지된 본 발명의 화합물은 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위 원소적으로-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적인 기술 또는 본원에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 일반적으로 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성을 결정하는데 있어서 표준 및 시약으로서, 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정한 동위원소의 경우, 그러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시킬 잠재력을 가질 수 있다.

[0044] 생물학적 방법

[0045] HIV 복제의 억제. NL4-3으로부터의 nef 유전자의 섹션이 *Renilla* 루시페라제 유전자로 대체된 재조합 NL-RLuc 바이러스가 작성되었다. NL-RLuc 바이러스는 2개의 플라스미드인 pNLRLuc 및 pVSVenv의 공-트랜스펙션에 의해 제조되었다. pNLRLuc는 *PvuII* 부위에 pUC18로 클로닝된 NL-RLuc DNA를 함유하는 한편, pVSVenv는 LTR 프로모터에 연결된 VSV G 단백질에 대한 유전자를 함유한다. 트랜스펙션은 제조업체에 따라 Invitrogen (Carlsbad, CA)으로부터의 LipofectAMINE PLUS 키트를 이용하여 293T 세포에서 1:3 비의 pNLRLuc 대 pVSVenv로 수행되었고, 생성된 슈도형 바이러스는 MT-2 세포에서 적정되었다. 감수성 분석을 위해, 적정된 바이러스를 사용하여 화합물의 존재 하에 MT-2 세포를 감염시키고, 배양 5일 후에, 세포를 처리하고 발현된 루시페라제의 양에 의해 바이러스 성장을 정량하였다. 이는 바이러스 성장의 정도 및 결과적으로, 시험 화합물의 항바이러스 활성을 정량하기 위한 간단하고 쉬운 방법을 제공한다. 루시페라제는 Promega (Madison, WI)로부터의 Dual Luciferase 키트를 이용하여 정량하였다.

[0046] 화합물에 대한 바이러스의 감수성은 화합물의 연속 희석액의 존재 하에 인큐베이션에 의해 결정되었다. 50% 유효 농도 (EC_{50})는 $(\text{Fa}) = 1/[1 + (\text{ED}_{50}/\text{약물 농도})^m]$ 인 중간 효과 방정식의 지수 형태를 사용하여 계산되었다

(Johnson VA, Byington RT. Infectivity Assay. In *Techniques in HIV Research*. ed. Aldovini A, Walker BD. 71-76. New York: Stockton Press.1990). 화합물의 항-바이러스 활성은 3개의 혈청 조건인 10% FBS, 15mg/ml 인간 혈청 알부민/10% FBS 또는 40% 인간 혈청/5% FBS 하에 평가되었고, 적어도 두 실험으로부터의 결과를 이용하여 EC₅₀ 값을 계산하였다. 결과는 표 1에 제시된다. A와 같은 활성은 EC₅₀ ≤ 100 nM을 갖는 화합물을 나타내고, B 및 C는 100 nM 내지 1μM (B) 또는 >1μM (C)의 EC₅₀을 갖는 화합물을 나타낸다.

표 1.

실시에	EC ₅₀ μM
1	0.051
2	0.032
3	0.026
4	0.021
5	0.029
6	0.021
7	0.006
8	0.022
9	0.006
10	0.007
11	0.021
12	0.019
13	0.398
14	0.020
15	0.175
16	0.004
17	0.159
18	0.007
19	0.095

약학적 조성물 및 이용 방법

본 발명의 화합물은 HIV 복제를 억제한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약학적으로 허용되는 담체와 함께 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 HIV 감염을 치료하는 방법이다.

본 발명의 또 다른 양태는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도이다.

본 발명의 또 다른 양태는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을, 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 부착 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 약동학 인핸서, 및 조합물 또는 이들 작용제로 구성된 군으로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 작용제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 인간 환자에서 HIV 감염을 치료하는 방법이다.

본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제인 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태는 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제가 아바카버, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포버, 잘시타빈, 및 지도부딘으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법이다.

본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제인 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태는 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제가 델라버딘, 에파비렌즈, 에트리비린, 네비라핀, 및 릴피비린

으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법이다.

- [0055] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 프로테아제 억제제인 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 프로테아제 억제제가 암프레나버, 아타자나버, 다루나버, 포삼프레나버, 인디나버, 로피나버, 넬피나버, 리토나버, 사퀴나버 및 티프라나버로 구성된 군으로부터 선택되는 방법이다.
- [0056] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 융합 억제제인 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 융합 억제제가 엔푸버타이드 또는 T-1249인 방법이다.
- [0057] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 진입 억제제인 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 진입 억제제가 마라비록인 방법이다.
- [0058] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 인테그라제 억제제인 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 인테그라제 억제제가 돌루테그라버, 엘비테그라버, 또는 랄테그라버인 방법이다.
- [0059] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 부착 억제제인 방법이다.
- [0060] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 발아(budding) 또는 성숙화 억제제인 방법이다.
- [0061] 본 발명의 또 다른 양태는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을, 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 발아 또는 성숙화 억제제, 및 HIV 인테그라제 억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 AIDS 또는 HIV 감염의 치료에 사용되는 적어도 하나의 다른 작용제, 및 약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물이다.
- [0062] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제인 조성물이다.
- [0063] 본 발명의 또 다른 양태는 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, HIV 융합 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 부착 억제제, HIV 인테그라제 억제제, 약동학 인핸서, 및 조합물 또는 이들 작용제로 구성된 군으로부터 선택되는 ADIS 및 HIV 감염의 치료에 사용되는 치료적 유효량의 적어도 하나의 다른 작용제를 갖는 약학적 조성물이다.
- [0064] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제인 약학적 조성물이다. 본 발명의 또 다른 양태는 뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제가 아바카버, 디다노신, 엠트리시타빈, 라미부딘, 스타부딘, 테노포버, 잘시타빈, 및 지도부딘으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법이다.
- [0065] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제인 약학적 조성물이다. 본 발명의 또 다른 양태는 비-뉴클레오시드 HIV 역 전사효소 억제제가 텔라버딘, 에파비렌즈, 에트리비린, 네비라핀, 및 릴피비린으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법이다.
- [0066] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 프로테아제 억제제인 약학적 조성물이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 프로테아제 억제제가 암프레나버, 아타자나버, 다루나버, 포삼프레나버, 인디나버, 로피나버, 넬피나버, 리토나버, 사퀴나버 및 티프라나버로 구성된 군으로부터 선택되는 방법이다.
- [0067] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 융합 억제제인 약학적 조성물이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 융합 억제제가 엔푸버타이드 또는 T-1249인 방법이다.
- [0068] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 진입 억제제인 약학적 조성물이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 진입 억제제가 마라비록인 방법이다.
- [0069] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 인테그라제 억제제인 약학적 조성물이다. 본 발명의 또 다른 양태는 HIV 인테그라제 억제제가 돌루테그라버, 엘비테그라버, 또는 랄테그라버인 방법이다.
- [0070] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 부착 억제제인 약학적 조성물이다.
- [0071] 본 발명의 또 다른 양태는 작용제가 HIV 발아 또는 성숙화 억제제인 약학적 조성물이다.
- [0072] 화학식 I의 화합물과 적어도 하나의 항-HIV 작용제의 투여를 지칭하는 "조합", "공투여", "동시발생" 및 유사한 용어는 구성요소가 AIDS 및 HIV 감염 분야의 종사자가 이해하는 바와 같이 조합 항레트로바이러스 요법 또는 고도로 활성인 항레트로바이러스 요법 (HAART)의 일부임을 의미한다.
- [0073] "치료적으로 유효한"은 AIDS 및 HIV 감염 분야의 종사자가 이해하는 바와 같이 의미있는 환자 혜택을 제공하기

위해 필요한 작용제의 양을 의미한다. 일반적으로, 치료 목적은 바이러스 부하의 억제, 면역 기능의 회복과 보존, 삶의 질 향상, HIV-관련 이환율 및 사망률의 감소이다.

[0074] "환자"는 AIDS 및 HIV 감염 분야의 종사자가 이해하는 바와 같이 HIV 바이러스에 감염되고 치료에 적합한 사람을 의미한다.

[0075] "치료", "요법", "처방", "HIV 감염", "ARC", "AIDS" 및 관련 용어는 AIDS 및 HIV 감염 분야의 종사자가 이해하는 바와 같이 사용된다.

[0076] 본 발명의 화합물은 일반적으로 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체로 구성되고 통상적인 부형제를 함유할 수 있는 약학적 조성물로서 제공된다. 치료적 유효량은 의미있는 환자 혜택을 제공하기 위해 필요한 양이다. 약학적으로 허용되는 담체는 허용되는 안전성 프로파일을 갖는 통상적으로 공지된 담체이다. 조성물은 캡슐, 정제, 로젠지, 및 분말 뿐만 아니라 액체 현탁액, 시럽, 엘릭서, 및 용액을 포함하는 모든 일반적인 고체 및 액체 형태를 포함한다. 조성물은 일반적인 제형화 기법을 이용하여 제조되고, 통상적인 부형제 (예컨대, 결합제 및 습윤제) 및 비히클 (예컨대, 물 및 알콜)이 조성물에 일반적으로 사용된다. 예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)]을 참조하라.

[0077] 고체 조성물은 보통 투여 단위로 제형화되고, 용량 당 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분을 제공하는 조성물이 바람직하다. 투여량의 일부 예는 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 및 1000 mg이다. 일반적으로, 다른 항레트로바이러스 작용제는 임상적으로 사용되는 그 부류의 작용제와 유사한 단위 범위로 존재할 것이다. 전형적으로, 이는 0.25-1000 mg/단위이다.

[0078] 액체 조성물은 일반적으로 투여 단위 범위로 존재한다. 일반적으로, 액체 조성물은 1-100 mg/mL의 단위 투여 범위일 것이다. 투여량의 일부 예는 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, 및 100 mg/mL이다. 일반적으로, 다른 항레트로바이러스 작용제가 임상적으로 사용되는 그 부류의 작용제와 유사한 단위 범위로 존재할 것이다. 전형적으로, 이는 1-100 mg/mL이다.

[0079] 본 발명은 모든 통상적인 투여 방식을 포함한다; 경구 및 비경구 방법이 바람직하다. 일반적으로, 투약 요법은 임상적으로 사용되는 다른 항레트로바이러스 작용제와 유사할 것이다. 전형적으로, 매일 용량은 하루에 1-100 mg/체중 kg일 것이다. 일반적으로, 경구적으로 더 많은 화합물이 필요하고 비경구적으로 덜 필요하다. 그러나 특정 투약 요법은 합리적인 의학적 판단을 이용하여 의사에 의해 결정될 것이다.

[0080] 본 발명은 또한 화합물이 조합 요법으로 제공되는 방법을 포함한다. 다시 말해, 화합물은 AIDS 및 HIV 감염을 치료하는데 유용한 다른 작용제와 함께, 그러나 별도로 이용될 수 있다. 이러한 작용제 중 일부는 HIV 부착 억제제, CCR5 억제제, CXCR4 억제제, HIV 세포 융합 억제제, HIV 인테그라제 억제제, HIV 뉴클레오시드 역 전사효소 억제제, HIV 비-뉴클레오시드 역 전사효소 억제제, HIV 프로테아제 억제제, 발아 및 성숙화 억제제, 면역조절제, 및 항-감염제를 포함한다. 이러한 조합 방법에서, 화학식 I의 화합물은 일반적으로 다른 작용제와 함께 하루에 1-100 mg/체중 kg의 매일 용량으로 제공될 것이다. 다른 작용제는 일반적으로 치료적으로 사용되는 양으로 제공될 것이다. 그러나, 특정 투약 제도는 합리적인 의학적 판단을 이용하여 의사에 의해 결정될 것이다.

[0081] 합성 방법

[0082] 본 발명의 화합물은 하기 반응식의 것들 및 특정 구체에 섹션을 포함하는 당 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 합성 반응식에 도시된 구조 넘버링 및 변수 넘버링은 청구범위 또는 명세서의 나머지 부분의 구조 또는 변수 넘버링과 별개이며, 혼동되어서는 안된다. 반응식의 변수는 단지 본 발명의 화합물 중 일부를 제조하는 방법을 예시하기 위한 것이다. 본 발명은 전술한 예시적인 실시예들에 제한되지 않으며, 실시예들은 모든 면에서 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 하며, 상기 실시예들보다는 오히려 첨부된 청구 범위를 참조하고, 따라서 청구범위와 균등한 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 포함되는 것으로 의도된다.

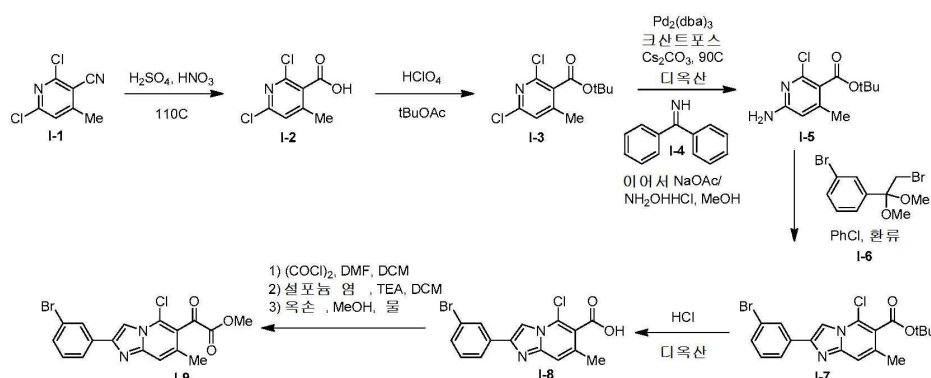
[0083] 반응식 및 실시예에서 사용된 약어는 일반적으로 당 분야에 사용된 관례를 따른다. 명세서 및 실시예에 사용된 화학 약어는 다음과 같이 정의된다: 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드에 대해 "KHMDS"; N,N-디메틸포름아미드에 대해 "DMF"; O-(t-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트에 대해 "HATU", 메탄올에 대해 "MeOH"; 아릴에 대해 "Ar"; 트리플루오로아세트산에 대해 "TFA", 디메틸설폭사이드에 대해 "DMSO"; 시간에 대해 "h"; 실온 또는 체류 시간에 대해 "rt" (문맥에서 지시될 것이다); 분에 대해 "min"; 에틸 아세테이트에 대해 "EtOAc"; 테트라하이드로푸란에 대해 "THF"; 디에틸 에테르에 대해 "Et₂O"; 4-디메틸아미노

피리딘에 대해 "DMAP"; 1,2-디클로로에탄에 대해 "DCE"; 아세토니트릴에 대해 "ACN"; 1,2-디메톡시에탄에 대해 "DME"; 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트에 대해 "HOBt"; 및 디이소프로필에틸아민에 대해 "DIEA".

[0084] 본원에서 사용된 바와 같은 약어는 다음과 같이 정의된다: 1회에 대해 "1 x", 2회에 대해 "2 x", 3회에 대해 "3 x", 섭씨 도에 대해 "°C", 당량 또는 당량들에 대해 "eq", 그램 또는 그램들에 대해 "g", 밀리그램 또는 밀리그램들에 대해 "mg", 리터 또는 리터들에 대해 "L", 밀리리터 또는 밀리리터들에 대해 "mL", 마이크로리터 또는 마이크로리터들에 대해 "μL", 노멀에 대해 "N", 몰(molar)에 대해 "M", 밀리몰 또는 밀리몰들에 대해 "mmol", 대기에 대해 "atm", 제곱 인치 당 파운드에 대해 "psi", 농축물에 대해 "conc.", 포화된에 대해 "sat" 또는 "sat'd", 분자량에 대해 "MW", 용융점에 대해 "mp", 거울상이성질체 과량에 대해 "ee", 질량 분광법에 대해 "MS" 또는 "Mass Spec", 전기분무 이온화 질량 분광법에 대해 "ESI", 고 분해능에 대해 "HR", 고 분해능 질량 분광법에 대해 "HRMS", 액체 크로마토그래피 질량 분광법에 대해 "LCMS", 고압력 액체 크로마토그래피에 대해 "HPLC", 역상 HPLC에 대해 "RP HPLC", 박막 크로마토그래피에 대해 "TLC" 또는 "tlc", 핵자기공명 분광법에 대해 "NMR", 양성자에 대해 "¹H", 델타에 대해 "δ", 싱글렛에 대해 "s", 더블렛에 대해 "d", 트리플렛에 대해 "t", 쿼테트에 대해 "q", 멀티플렛에 대해 "m", 브로드에 대해 "br", 헤르츠에 대해 "Hz", 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 당업자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

[0085] 본 발명의 일부 화합물은 반응식 I-III에 따라 적절하게 치환된 헤테로사이클 I-1로부터 합성될 수 있다. 니트릴 I-1의 산 매개된 가수분해는 카르복실산 I-2를 제공하고, 이는 tet-부틸 아세테이트 및 과염소산을 이용하여 에스테르화되어 에스테르 I-3을 제공한다. 이민 I-4의 I-3에 대한 팔라듐 매개된 커플링에 이어 하이드록실아민 및 암모늄 아세테이트를 이용한 벤조페논의 절단으로 아미노피리딘 I-5를 제공하였다. I-5와 브로마이드 I-6의 축합은 바이사이클릭 화합물 I-7을 제공하였고, 이를 HCl-디옥산으로 처리함에 의해 카르복실산 I-8로 변형시켰다. 카르복실산을 Bode et al (*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4253-4255)의 방법에 따라 케토에스테르 I-9로 전환시켰다.

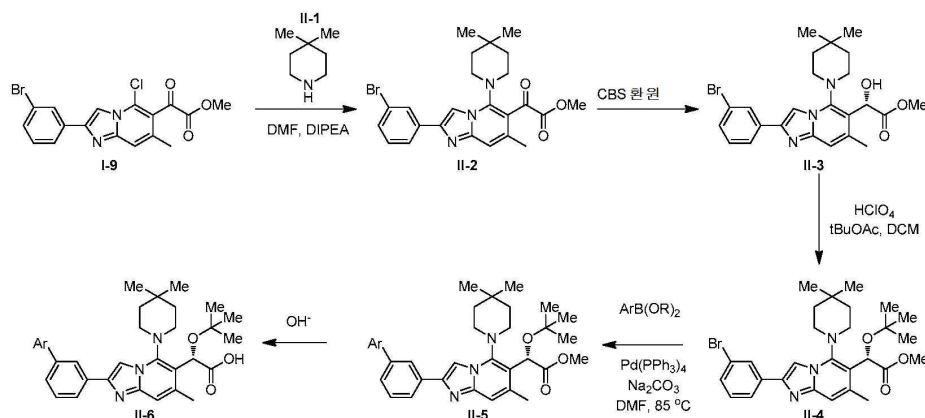
[0086] 반응식 I



[0087]

[0088] 피페리딘 II-1을 케토에스테르 I-9에 첨가하여 중간체 II-2를 제공하고, 이를 널리 공지된 조건을 이용하여 축매적 키랄 루이스 산의 존재 하에 키랄 알콜 II-3으로 환원시켰다. 알콜 II-3을 비제한적으로 이소부틸렌 및 과염소산을 포함하는 널리 공지된 조건에 의해 중간체 II-4로 전환시켰다. 문헌에 널리 공지된 조건을 이용하여 적절한 아릴 유도체와 커플링시킴에 의해 중간체 II-4를 중간체 화합물 II-5로 변형시켰다. 중간체의 사포닌화로 요망되는 카르복실산 II-6을 제공하였다.

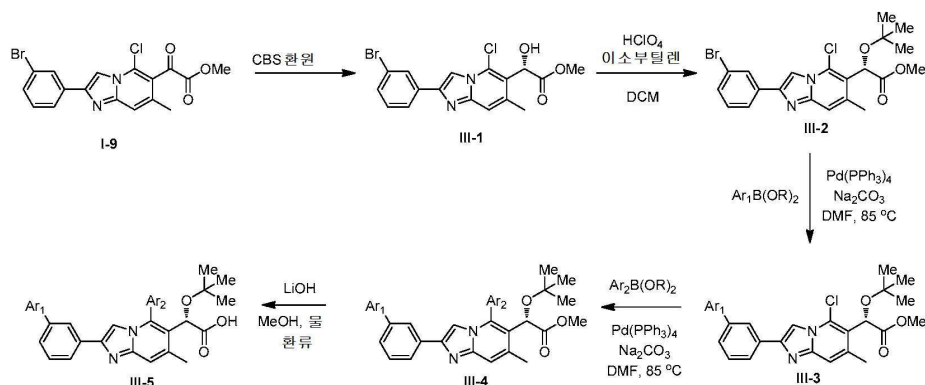
[0089] 반응식 II



[0090]

[0091] 케토에스테르 중간체 I-9를 널리 공지된 조건을 이용하여 촉매적 키랄 루이스 산의 존재 하에 키랄 알콜 III-1로 환원시켰다. 중간체 III-1을 비제한적으로 이소부틸렌 및 과염소산을 포함하는 널리 공지된 조건에 의해 중간체 III-2로 전환시켰다. 문헌에 널리 공지된 조건을 이용하여 아릴보로네이트 유도체의 반복 커플링에 의해 중간체 II-2를 중간체 II-4로 변형시켰다. 에스테르 III-4의 사포닌화로 최종 카르복실산 III-5를 제공하였다.

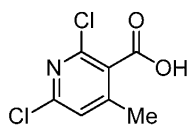
[0092] 반응식 III



[0093]

[0094] 본원에 기재된 화합물을 적절한 용매 시스템을 이용하여 실리카겔 컬럼 상에서 정상 컬럼 크로마토그래피에 의해 당업자에게 공지된 방법에 의해 정제시켰다. 본 실험 섹션에 언급된 분취용 HPLC 정제는 이동상 A: 9:1 H₂O/10 mM NH₄OAc를 갖는 아세토니트릴 및 이동상 B: A: 9:1 아세토니트릴/10 mM NH₄OAc를 갖는 H₂O 또는 이동상 A: 95:5 H₂O/20 mM NH₄OAc를 갖는 MeOH 및 이동상 B: 95:5 MeOH/20 mM NH₄OAc를 갖는 H₂O를 이용하여 C18 prep-컬럼 (5 μm) 상에서 구배 용리에 의해 수행되었다.

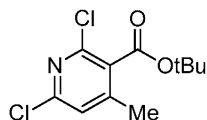
[0095] 중간체 1



[0096]

[0097] 2,6-디클로로-4-메틸니코틴산: 시판되는 2,6-디클로로-4-메틸니코티노니트릴로부터 US6677352 (2004)의 절차에 따라 제조됨.

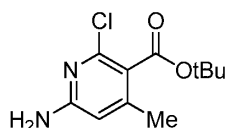
[0098] 중간체 2



[0099]

[0100] 3차-부틸 2,6-디클로로-4-메틸니코티네이트: 3차-부틸 아세테이트 (24 mL) 중 2,6-디클로로-4-메틸니코틴산 (1.00 g, 4.85 mmol, 1 equiv)의 용액에 70% 과염소산 (0.88 mL, 14.56 mmol, 3 equiv)을 첨가하였다. 1 h 후, 반응물을 DCM으로 희석시키고, 포화된 소듐 바이카르보네이트 수용액으로 조심스럽게 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켜 생성물 (1.21 g, 95%)을 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 1H), 2.37 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 1.62 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 262.1.

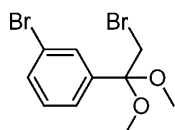
[0101] 중간체 3



[0102]

[0103] 3차-부틸 6-아미노-2-클로로-4-메틸니코티네이트: 3차-부틸 2,6-디클로로-4-메틸니코티네이트 (10.5 g, 40.1 mmol, 1 equiv), Pd₂(dba)₃ (1.84 g, 2.01 mmol, 0.05 equiv), 크산트포스 (2.32 g, 4.01 mmol, 0.1 equiv), 및 Cs₂CO₃를 디옥산에서 슬러리화하였다 (질소를 10분 동안 이를 통해 버블링시킴으로써 탈산소화하였다). 벤조 페논 이민 (8.0 mL, 48.1 mmol, 1.2 equiv)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 1 h 동안 가열시켰다. 주위 온도로 냉각 후, 반응물을 EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 MeOH (200 mL)에 취하고, NaOAc (9.87, 120 mmol, equiv) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (5.57 g, 80 mmol, 2 equiv)를 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 1 N NaOH에 첨가하고, DCM으로 추출하였다 (x2). 합친 DCM 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/hex)에 의해 정제하여 3차-부틸 6-아미노-2-클로로-4-메틸니코티네이트 (7.5 g, 77%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 2H), 2.27 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.60 (s, 9H); LCMS (ESI, M+1): 243.1.

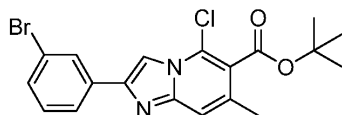
[0104] 중간체 4



[0105]

[0106] 1-브로모-3-(2-브로모-1,1-디메톡시에틸)벤젠: MeOH (200 mL) 중 2-브로모-1-(3-브로모페닐)에탄올 (48.23 g, 174 mmol)의 용액을 트리메틸 오르토포르메이트 (57.5 mL) 및 pTsOH (1.650 g, 8.68 mmol)로 처리하고, 환류에서 (75℃ 오일조) 질소 하에 2.5 hrs 동안 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 점성 오일로 농축시키고, Et₂O (250 mL)로 희석시키고, 2.0 M 수성 K₂CO₃ (100 mL)에 이어 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (56.43 g, 174 mmol, 100% 수율)을 이동성 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.43 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.24 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.0, 131.5, 130.6, 129.6, 125.9, 122.3, 100.8, 49.5, 35.0. LCMS (M+H-MeOH) = 291.97.

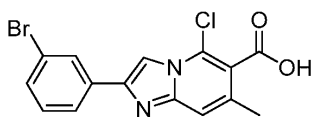
[0107] 중간체 5



[0108]

[0109] 3차-부틸 2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트: 클로로벤젠 (300 ml)을 담은 플라스크를 환류로 가열시키고 (140℃ 오일조), 여기에 오일로서 1-브로모-3-(2-브로모-1,1-디메톡시에틸)벤젠 (56.05 g, 173 mmol), 및 분말로서 3차-부틸 6-아미노-2-클로로-4-메틸니코티네이트 (33.91 g, 140 mmol)를, 이동을 촉진하기 위해 추가적인 클로로벤젠 (총 70 mL)으로 둘 모두를 세정하면서 순차적으로 첨가하였다. 반응을 환류로 되돌리고 90분 동안 가열시킨 다음, 냉각시키고, 강하게 교반된 Et₂O (1500 mL)에 천천히 부었다. 생성된 현탁액을 15분 동안 교반시킨 다음, 고형물을 진공 여과에 의해 수집하여 생성물 (47 g, 111 mmol, 64.4% 수율)을 황갈색 분말상 고형물로서 수득하였다. 생성물의 3 g 샘플을 먼저 biotage (80 g SiO₂, 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시킨 다음, 고온 아세토니트릴로부터 재결정화시켜 스펙트럼을 위한 고순도 샘플을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.89 (dq, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.39 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.65 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 145.6, 145.2, 135.3, 133.6, 131.3, 130.3, 129.2, 124.7, 123.9, 123.0, 121.7, 115.4, 107.6, 83.9, 28.1, 19.9. LCMS (M+H) = 421.3.

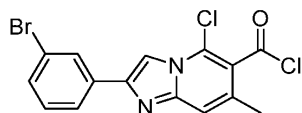
[0110] 중간체 6



[0111]

[0112] 2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산·HCl 염: 디옥산 (800 ml) 중 4.0 N HCl에서의 3차-부틸 2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (35.5 g, 84 mmol)의 현탁액을 48 hrs 동안 교반시켰다. 반응물을 걸쭉한 페이스트로 농축시킨 다음, 잔류물을 아세토니트릴로 분쇄하여, 진공 여과에 의해 고형물을 수집하고, 여러 소량 부분의 아세토니트릴로 세척하였다. 잔류물을 신선한 아세토니트릴에 재현탁시키고, 20분 동안 교반시킨 다음, 여과시켜 고형물을 수집하였다. 고형물을 회전 증발기에 의해 Et₂O로부터 1회 건조시켜, 생성물 (23.3 g, 58.0 mmol, 68.8% 수율)을 회백색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.35 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 165.9, 143.1, 132.6, 131.7, 129.2, 125.6, 125.1, 125.1, 124.3, 123.0, 113.2, 110.9, 66.8, 20.0. LCMS (M+H) = 367.1

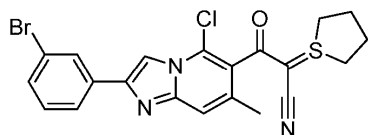
[0113] 중간체 7



[0114]

[0115] 2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보닐 클로라이드: 건조 디클로르메탄 (600 ml) 중 2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산, HCl 염 (22.03 g, 60.3 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (13 ml, 149 mmol)에 이어 DMF (1.5 mL)로 처리하였다. 현탁액을 3.5 hrs 동안 교반시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 산-클로라이드를 갈색 분말상 고형물로서 수득하였고, 이후 다음 단계에 직접 이용하였다.

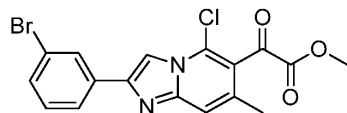
[0116] 중간체 8



[0117]

[0118] 3-[2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-3-옥소-2-[(1E)-1λ⁴-티올란-1-일리덴]프로판니트릴: 디클로로메탄 (600 ml) 중 2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르보닐 클로라이드 (23.16 g, 60.3 mmol)의 교반된 용액을 1-(시아노메틸)테트라하이드로-1H-티오펜-1-이움 브로마이드 (18.82 g, 90 mmol, 참고문헌: J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 4253)에 이어 후니그 염기(Hunig's Base)(31.6 ml, 181 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 16 hrs 동안 교반시킨 다음, 혼합물을 포화된 소듐 바이카르보네이트 용액으로 세척하고 (2 x 200 mL), 합친 수성층을 역 추출하였다 (2 x 50 mL). 합친 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에 감소된 부피로 농축시켰다. 농축된 용액을 biotage (330 g SiO₂, 헥산 중 10% (3 CV), 10-100% (10 CV), 100% (2 CV) EtOAc, 이어서 CH₂Cl₂ 중 0% (2 CV), 0-10% (10 CV), 10% (2 CV) MeOH)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (24.6 g, 51.8 mmol, 86% 수율)을 갈색 유리질 고형물로서 수득하였다. 이 물질을 그대로 다음 단계에 이용하였다. 별도로, 컬럼 정제된 생성물의 작은 샘플을 최소 아세토니트릴에 용해시킨 다음, 약 4 부피의 Et₂O로 추가 희석시켰다. 10분 후, 생성된 결정을 진공 여과에 의해 수집하고, Et₂O로 세척하여, 스펙트럼을 위한 고순도 샘플을 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.14 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 4H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H). LCMS (M+H) = 476.1.

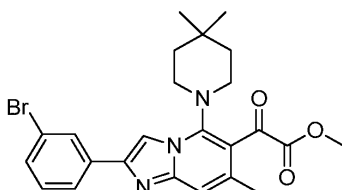
[0119] 중간체 9



[0120]

[0121] 메틸 2-[2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-2-옥소아세테이트: 무수 MeOH (660 ml) 중 3-[2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-3-옥소-2-[(1E)-1λ⁴-티올란-1-일리덴]프로판니트릴 (18.92 g, 39.8 mmol) 및 옥손 (39.2 g, 63.8 mmol)의 현탁액을 가열시키고 (75℃ 오일조), 공기에 노출된 채로 교반시켰다. 추가적인 옥손 (12.25 g, 19.92 mmol)을 각각 5 hrs 및 7.5 hrs 후에 각각 첨가하였다. 온도를 감소시키고 (40℃), 반응물을 16 hrs 동안 교반시킨 다음, 다시 가온시키고 (80℃), 20 hrs 동안 교반시켰다. 고형물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 작은 부피로 농축시켰다. 고형물을 수집하고, 여과액을 추가 농축시켜, 둘 모두가 유사한 순도를 갖는 고형물의 두 번째 수확물을 얻었고, 이를 합쳐 요망되는 생성물 (9 g, 22.08 mmol, 55.4% 수율)을 황색 분말상 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LCMS (ESI, M+1): 409.0.

[0122] 중간체 10



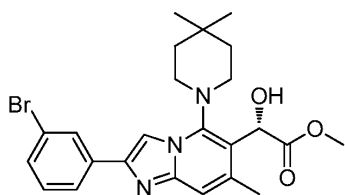
[0123]

[0124]

메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-옥소아세테이트: DMF (20 mL) 중 메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-옥소아세테이트 (1.97 g, 4.11 mmol)의 교반된 용액에 4,4-디메틸피페리딘 (0.558 g, 4.93 mmol)에 이어 DIEA (2.152 mL, 12.32 mmol)를 rt에서 첨가하였다. 생성된 짙은 반응 혼합물을 2 hrs 동안 교반시키고, 에테르 (150 mL)로 희석시키고, 물 (5 X 25 mL), 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 각각 10, 20 및 30% EtOAc/Hex인 1-lit를 이용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물 (1.66 g, 3.43 mmol, 83% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. 요망되는 생성물을 20-30% EtOAc/Hex에 의해 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (qd, J = 0.8, 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.1, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (br. s., 2H), 2.98 (br. s., 2H), 2.37 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.51-1.57 (m, 4H), 1.15 (br. s., 3H), 1.08 (br. s., 3H). LCMS (M+H) = 486.1.

[0125]

중간체 11



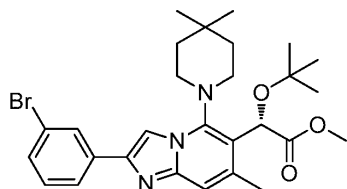
[0126]

[0127]

(S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-하이드록시아세테이트: 무수 톨루엔 (30 mL) 중 메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-옥소아세테이트 (1.58 g, 3.26 mmol)의 용액을 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (0.362 g, 1.305 mmol)로 처리하고, 혼합물을 냉각시키고 (-40°C, 드라이 아이스/아세토니트릴), 톨루엔 중 50% 카테콜보란의 용액 (1.119 mL, 4.57 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반시킨 다음, -15°C로 천천히 가온시키고, 90분 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc (75 mL) 및 포화된 수성 Na₂CO₃ (75 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 30분 동안 강하게 교반시키고, 유기상을 포화 Na₂CO₃로 세척하고 (5 x 75 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 그대로 다음 단계에 이용하였다. 이 생성물은 다음 단계에서 미반응 출발 물질로서 부분적으로 회수되며, 정제된 물질은 고품질의 분석 스펙트럼을 위해 사용되었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 3.02 (dt, J = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 2.90 (dt, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.3, 146.8, 143.7, 142.2, 136.8, 135.9, 130.8, 130.2, 129.0, 124.6, 122.9, 120.6, 115.8, 106.6, 68.2, 52.9, 45.3, 44.6, 38.5, 38.4, 30.6, 28.3, 25.6, 20.1. LCMS (M+H) = 488.1.

[0128]

중간체 12



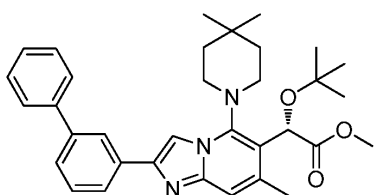
[0129]

[0130]

(S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: CH₂Cl₂ (100 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-하이드록시아세테이트 (1.050 g, 2.159 mmol)의 용액을 70% 수성 HClO₄ (0.204 mL, 2.375 mmol)로 처리하고, 냉각시킨 다음 (0°C 얼음조), 이소부틸렌 가스로 5분 동안 살포시켰다. 반응물을 밀봉

하고, 냉각시키면서 30분 동안 교반시킨 다음, 16 hrs에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온되게 하였다. 반응물을 포화된 수성 Na_2CO_3 (50 mL)로 켄칭시키고, 10분 동안 교반시켰다. 층들을 분리시키고, 유기층을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 biotage (80 g SiO_2 , 헥산 중 10% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, Et_2O 로부터 2회 건조 후에 생성물 (1.05 g, 1.935 mmol, 90% 수율)을 백색 유리질 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.55 (td, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 147.0, 143.6, 141.0, 137.9, 136.3, 130.7, 130.2, 128.9, 124.6, 122.9, 122.2, 115.9, 106.7, 75.8, 69.1, 52.3, 45.3, 44.0, 39.3, 38.7, 32.0, 28.5, 28.1, 24.7, 20.7. LCMS (M+H) = 544.2.

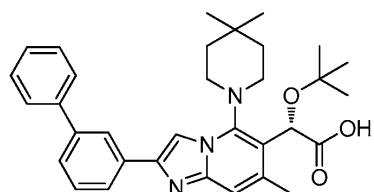
[0131] 중간체 13



[0132]

[0133] (S)-메틸 2-(2-((1,1'-바이페닐)-3-일)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: DMF (1.0 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.0515 g, 0.095 mmol), 페닐보론산 (0.023 g, 0.190 mmol) 및 2.0 M 수성 Na_2CO_3 (0.142 mL, 0.285 mmol)의 용액에 질소를 5분 동안 살포시킨 다음, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.68 mg, 6.65 μmol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포시켰다. 플라스크를 밀봉하고, 2 hrs 동안 가열시켰다 (85°C 오일조). 반응물을 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석하고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et_2O 로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO_2 , 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.030 g, 0.056 mmol, 58.6% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (td, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 147.0, 145.1, 141.7, 141.2, 141.0, 137.5, 134.6, 129.0, 128.7, 127.3, 127.3, 126.7, 125.1, 124.9, 121.9, 115.9, 106.5, 75.7, 69.1, 52.2, 45.2, 43.9, 39.2, 38.7, 32.1, 28.5, 28.1, 24.6, 20.6. LCMS (M+H) = 540.4.

[0134] 실시예 1

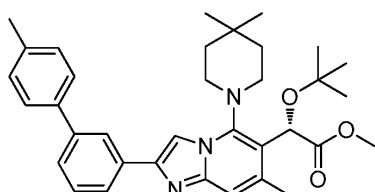


[0135]

[0136] (S)-2-(2-((1,1'-바이페닐)-3-일)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세트산: MeOH (0.5 mL) 및 THF (0.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-((1,1'-바이페닐)-3-일)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.030 g, 0.056 mmol)의 용액을

1.0 M 수성 LiOH (0.30 mL, 0.300 mmol)로 처리하고, 혼합물을 2 hrs 동안 가열시켰다 (85°C 가열 블록). 반응물을 냉각시키고, 여과하고 (0.45 μ m 시린지 텃 필터), 분취용-HPLC에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 폴링시키고, 농축하고, 남아 있는 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 15 mL). 합친 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켜, Et₂O로부터 1회 건조 후 생성물 (0.022g, 0.042 mmol, 74.9% 수율)을 백색 분말로 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 6.01 (br. s., 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.59 (td, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 147.0, 145.1, 142.0, 141.8, 141.1, 134.2, 129.1, 128.7, 127.4, 127.3, 126.9, 125.2, 125.1, 115.9, 106.7, 69.2, 45.8, 43.8, 38.7, 32.5, 28.4, 28.3, 24.2, 20.7. LCMS (M+H) = 526.4.

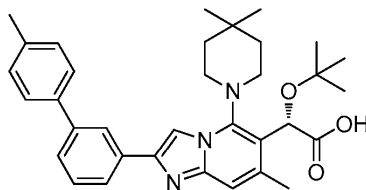
[0137] 중간체 14



[0138]

[0139] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.0 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.0514 g, 0.095 mmol), p-톨릴보론산 (0.026 g, 0.189 mmol) 및 2.0 M 수성 Na₂CO₃ (0.142 mL, 0.284 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, Pd(Ph₃P)₄ (7.66 mg, 6.63 μ mol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉하고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85°C 가열 블록), 냉각시켰다. 반응물을 물 (3 mL)로 희석시키고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et₂O로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO₂, 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 폴링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.047 g, 0.085 mmol, 90% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ¹³C NMR (126MHz, CDCl₃) δ 173.4, 146.9, 145.1, 141.7, 141.0, 138.3, 137.6, 137.1, 134.5, 129.4, 129.0, 127.2, 126.6, 124.9, 124.8, 122.0, 115.9, 106.6, 75.8, 69.1, 52.3, 45.2, 43.9, 39.3, 38.8, 32.1, 28.5, 28.2, 24.6, 21.2, 20.7. LCMS (M+H) = 554.3.

[0140] 실시예 2

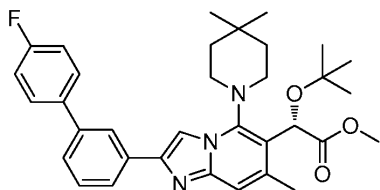


[0141]

[0142] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: EtOH (2 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.047 g, 0.085 mmol)의 용액을 리튬

하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.019 g, 0.453 mmol)로 처리하고, 가열시키고 (85°C 가열 블록), 1 hr 동안 교반시켰다. 반응물을 MeOH (1 mL)로 처리하고, 3.5 hrs 동안 가열시킨 다음, 냉각시키고, 여과하고 (0.45 μ m 시린지 텃 필터), 여과액을 분취용 LCMS에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 생성물 (0.0381 g, 0.071 mmol, 83% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.93 (br. s., 1H), 3.77 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.19 (s, 12H), 1.04 (s, 3H). LCMS (M+H) = 540.4.

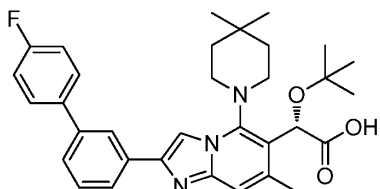
[0143] 중간체 15



[0144]

[0145] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.0 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.0512 g, 0.094 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (0.026 g, 0.189 mmol) 및 2.0 M 수성 Na_2CO_3 (0.142 mL, 0.283 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포시킨 다음, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.63 mg, 6.61 μ mol)로 처리하고, 2분 동안 살포시켰다. 플라스크를 밀봉시키고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85°C 가열 블록), 냉각시켰다. 반응물을 물 (3 mL)로 희석하고, 1.0 N HCl (1 mL)로 처리하고, Et_2O 로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO_2 , 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.0273 g, 0.049 mmol, 51.9% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (td, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.14 (dt, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (126MHz, CDCl_3) δ 173.4, 163.5, 161.6, 147.0, 145.0, 141.0, 140.8, 137.6, 137.3, 137.3, 134.7, 129.1, 129.0, 128.9, 126.5, 125.0, 124.8, 122.0, 115.9, 115.6, 115.5, 106.6, 75.8, 69.1, 52.3, 45.2, 43.9, 39.3, 38.7, 32.1, 28.5, 28.1, 24.6, 20.7. LCMS (M+H) = 558.3.

[0146] 실시예 3

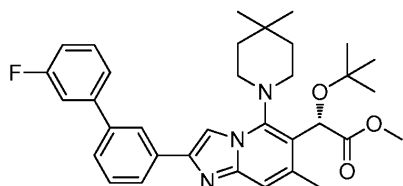


[0147]

[0148] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.032 g, 0.057 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.0162 g, 0.386 mmol)로 처리하고, 2 hrs 동안 가열시키고 (85°C 가열 블록), 냉각하고, 여과시켰다 (0.45 μ m 시린지 텃 필터). 여과액을 분취용 LCMS에 의해 정제시키고, 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0283 g, 0.052 mmol, 91%

수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 175.7, 163.9, 161.4, 145.8, 145.8, 142.7, 142.6, 141.3, 141.3, 140.7, 140.7, 137.1, 137.1, 133.0, 129.1, 128.6, 128.5, 126.5, 124.8, 124.5, 124.3, 115.3, 115.1, 113.0, 107.1, 75.4, 69.5, 45.4, 43.9, 43.7, 39.1, 38.6, 30.8, 28.1, 27.2, 23.9, 19.8. LCMS (M+H) = 544.3.

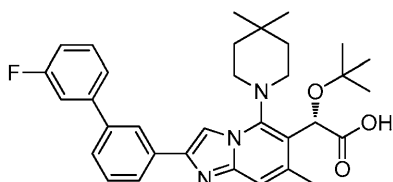
[0149] **중간체 16**



[0150]

[0151] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.0 ml) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.0532 g, 0.098 mmol), (3-플루오로페닐)보론산 (0.032 g, 0.229 mmol) 및 2.0 M 수성 Na_2CO_3 (0.150 ml, 0.300 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포시킨 다음, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.0102 g, 8.83 μmol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포시켰다. 플라스크를 밀봉시키고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85 $^\circ\text{C}$ 가열 블록), 반응물을 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석시키고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et_2O 로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO_2 , 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.037 g, 0.066 mmol, 67.7% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 - 8.17 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.76 - 3.67 (m, 4H), 3.58 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.3, 164.1, 162.2, 147.0, 144.8, 143.5, 143.4, 141.0, 140.5, 140.5, 137.6, 134.8, 130.1, 130.1, 129.1, 126.5, 125.6, 124.8, 123.0, 123.0, 122.0, 115.9, 114.3, 114.1, 114.1, 114.0, 106.5, 75.8, 69.1, 52.2, 45.2, 43.9, 39.2, 38.7, 32.0, 28.5, 28.1, 24.6, 20.6. LCMS (M+H) = 558.3.

[0152] **실시예 4**

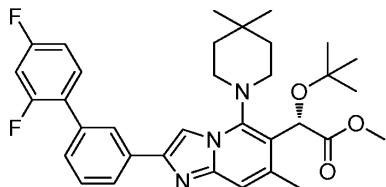


[0153]

[0154] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(3'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.037 g, 0.066 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.021 g, 0.500 mmol)로 처리하고, 2 hrs 동안 가열시켰다 (85 $^\circ\text{C}$ 가열 블록). 반응물을 냉각시키고, 여과하고 (0.45 μm 시린지 팁 필터), 분취용 LCMS에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0394 g, 0.069 mmol, 70.3% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 -

8.87 (m, 1H), 8.45 - 8.29 (m, 5H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.48 (br, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.48 - 2.28 (m, 3H), 2.20 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 9H), 1.84 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 183.5, 182.5, 173.5, 171.1, 155.5, 152.6, 152.5, 152.4, 149.4, 148.8, 148.7, 148.1, 144.7, 140.5, 140.4, 138.8, 135.5, 135.2, 134.7, 133.5, 132.6, 132.6, 123.9, 123.7, 123.3, 123.0, 116.6, 83.7, 80.5, 54.7, 53.2, 38.1, 37.7, 32.1, 30.3. LCMS (M+H) = 544.3.

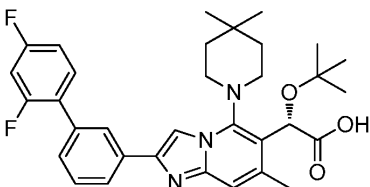
[0155] **중간체 17**



[0156]

[0157] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(2-(2',4'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.5 ml) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.0532 g, 0.098 mmol), (2,4-디플루오로페닐)보론산 (0.031 g, 0.196 mmol) 및 2.0 M 수성 Na₂CO₃ (0.147 ml, 0.294 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, Pd(Ph₃P)₄ (7.93 mg, 6.86 μmol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포시켰다. 플라스크를 밀봉하고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85°C 가열 블록), 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석하고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et₂O로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO₂, hexan 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물을 수득하였고, 이후 다음 단계에 직접 이용하였다. LCMS (M+H) = 576.3.

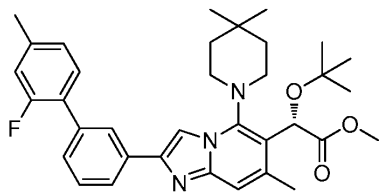
[0158] **실시예 5**



[0159]

[0160] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(2-(2',4'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(2-(2',4'-디플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.056 g, 0.098 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.032 g, 0.763 mmol)로 처리하고, 2 hrs 동안 가열시켰다 (85°C 가열 블록). 반응물을 냉각시킨 다음 여과하고 (0.45 μm 시린지 팁 필터), 분취용 LCMS에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 화합물 (0.0376 g, 0.067 mmol, 68.3% 수율)을 연회색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.95 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.53 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 178.7, 177.4, 165.3, 165.2, 162.9, 162.7, 162.6, 162.5, 160.2, 160.0, 147.9, 147.8, 144.5, 144.4, 142.4, 142.3, 142.0, 137.0, 135.1, 133.3, 133.2, 133.2, 133.1, 130.2, 129.8, 129.8, 127.7, 127.7, 126.7, 114.6, 113.0, 112.9, 112.8, 112.7, 108.4, 105.6, 105.3, 105.0, 76.5, 71.8, 46.9, 45.4, 45.3, 40.7, 40.3, 32.2, 29.6, 28.8, 25.6, 22.3, 21.4. LCMS (M+H) = 562.3.

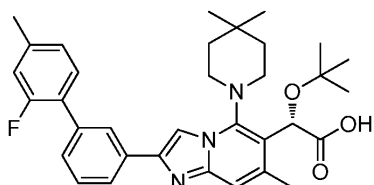
[0161] 중간체 18



[0162]

[0163] (S)-메틸 2-(2-(3-(부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(2'-플루오로-4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트: DMF (1.0 ml) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-(부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3-(부톡시)아세트레이트 (0.0532 g, 0.098 mmol), (2-플루오로-4-메틸페닐)보론산 (0.030 g, 0.196 mmol) 및 2.0 M 수성 Na₂CO₃ (0.147 ml, 0.294 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, Pd(Ph₃P)₄ (7.93 mg, 6.86 μmol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉하고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85℃ 가열 블록), 냉각시켰다. 반응물을 물 (3 mL)로 희석하고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et₂O로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO₂, 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 황색 필름을 수득하였다. LCMS (M+H) = 572.3.

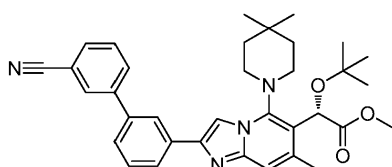
[0164] 실시예 6



[0165]

[0166] (S)-2-(2-(3-(부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(2'-플루오로-4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-(부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-2-(2'-플루오로-4'-메틸-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트 (0.056 g, 0.098 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.036 g, 0.858 mmol)로 처리하고, 2 hrs 동안 가열시키고 (85℃ 가열 블록), 냉각시키고, 여과시켰다 (0.45 μm 시린지 팁 필터). 여과액을 분취용 LCMS에 의해 정제시키고, 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0463 g, 0.083 mmol, 85% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.91 (br. s., 1H), 3.74 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 4.4 Hz, 6H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 12H), 1.03 (s, 3H). LCMS (M+H) = 558.4.

[0167] 중간체 19

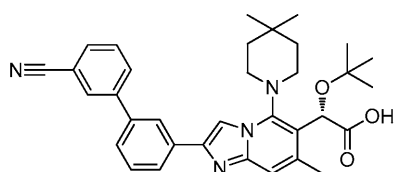


[0168]

[0169] (S)-메틸 2-(2-(3-(부톡시)-2-(2-(3'-시아노-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트: DMF (1.0 ml) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-(부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3-(부톡시)아세트레이트 (0.0532 g, 0.098 mmol), (3'-시아노페닐)보론산 (0.029 g, 0.196 mmol) 및 2.0 M 수성 Na₂CO₃ (0.147 ml, 0.294 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, Pd(Ph₃P)₄ (7.93 mg, 6.86 μmol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉하고, 2

hrs 동안 가열시킨 다음 (85℃ 가열 블록), 냉각하고, 물 (3 mL)로 희석시키고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et₂O로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO₂, 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 폴링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.033 g, 0.058 mmol, 59.6% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.66 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.58 (td, J = 11.7, 2.4 Hz, 1H), 3.15 (dt, J=11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.95 (dt, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.4, 147.0, 144.5, 142.4, 141.1, 139.5, 137.8, 135.1, 131.7, 130.9, 130.8, 129.5, 129.4, 126.5, 126.0, 124.8, 122.1, 118.9, 115.9, 112.9, 106.7, 75.8, 69.1, 52.3, 45.3, 43.9, 39.2, 38.7, 32.0, 28.5, 28.1, 24.6, 20.7. LCMS (M+H) = 565.3.

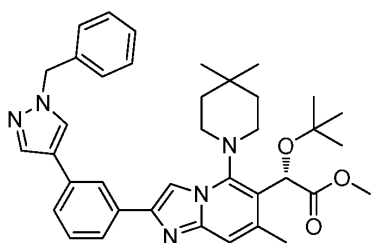
[0170] 실시예 7



[0171]

[0172] (S)-2-(2-(3-(4-cyano-2-phenylphenyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)acetate: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-(4-cyano-2-phenylphenyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)acetate (0.033 g, 0.058 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.012 g, 0.292 mmol)로 처리하고, 2 hrs 동안 가열시켰다 (85℃ 가열 블록). 반응물을 냉각시킨 다음 여과하고 (0.45 μm 시린지 팁 필터), 분취용 LCMS에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0192 g, 0.033 mmol, 57.3% 수율)을 연회색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.61 (td, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.76 (qd, J = 12.1, 4.4 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 177.5, 147.7, 147.6, 144.3, 144.2, 143.7, 142.7, 142.0, 140.9, 135.2, 132.9, 132.2, 131.8, 131.3, 130.9, 128.0, 127.3, 126.0, 126.0, 119.9, 114.7, 114.2, 108.8, 76.9, 71.1, 46.9, 45.4, 40.6, 40.2, 32.5, 29.7, 28.7, 25.3, 21.3. LCMS (M+H) = 551.4.

[0173] 중간체 20

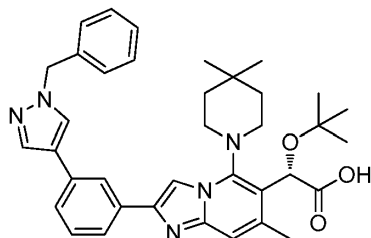


[0174]

[0175] (S)-메틸 2-(2-(3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-(3-(4-cyano-2-phenylphenyl)acetate: DMF (1.5 ml) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-(4-cyano-2-phenylphenyl)-5-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-2-(3-(4-cyano-2-phenylphenyl)acetate (0.053 g, 0.098 mmol), (1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)보론산 (0.039 g, 0.195 mmol) 및 2.0 M 수성 Na₂CO₃ (0.147 ml, 0.293 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, Pd(Ph₃P)₄ (7.90 mg, 6.84 μmol)로 처리하고,

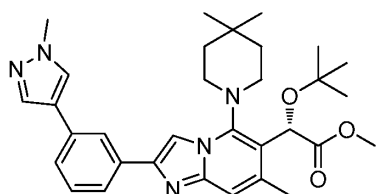
추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉시키고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85℃ 오일조), 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석하고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et₂O로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO₂, 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.011 g, 0.018 mmol, 18.17% 수율)을 투명한 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (M+H) = 620.4.

[0176] 실시예 8



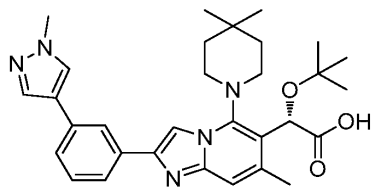
[0177] (S)-2-(2-(3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.011 g, 0.018 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (7.5 mg, 0.177 mmol)로 처리하고, 2.5 hrs 동안 가열시키며 교반시켰다 (85℃ 가열 블록). 반응물을 냉각시키고, 여과하고 (0.45 μm 시린지-팁 필터), 여과액을 분취용 LCMS에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, (S)-2-(2-(3-(1-벤질-1H-피라졸-4-일)페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세트산 (0.008 g, 0.013 mmol, 74.4% 수율)을 연회색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 - 8.13 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 6.01 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.38 (br. s., 1H), 3.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). LCMS (M+H) = 606.4.

[0179] 중간체 21



[0180] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.050 g, 0.092 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.080 g, 0.384 mmol) 및 2.0 M 수성 Na₂CO₃ (0.230 mL, 0.461 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, Pd(Ph₃P)₄ (7.46 mg, 6.45 μmol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉하고, 2 hrs 동안 가열시켰다 (85℃ 오일조). LCMS (088-01): 미량 SM 남음, 큰 생성물 피크. 반응물을 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석하고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et₂O로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO₂, 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 잔류 트리페닐포스핀 옥사이드로 오염된 생성물 (0.048 g)을 투명한 필름으로서 수득하였다. LCMS (M+H) = 544.4.

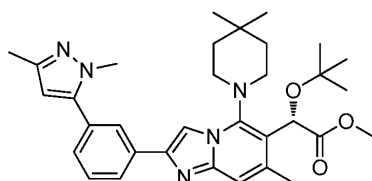
[0182] 실시예 9



[0183]

[0184] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.048 g, 0.088 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.027 g, 0.643 mmol)로 처리하고, 2.5 hrs 동안 교반시킨 다음, 냉각시키고, 여과시켰다 (0.45 μ m 시린지 팁 필터). 미정제 혼합물을 분취용 LCMS에 의해 정제시키고, 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0375 g, 0.071 mmol, 80% 수율)을 희백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.62 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.53 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 177.3, 147.2, 147.1, 144.1, 144.0, 142.8, 142.5, 137.7, 134.7, 134.3, 130.6, 129.5, 126.5, 126.2, 125.4, 124.4, 124.2, 114.3, 108.6, 77.0, 71.1, 46.9, 45.4, 45.3, 40.6, 40.2, 39.2, 32.4, 29.7, 28.7, 25.4, 21.3. LCMS (M+H) = 530.3.

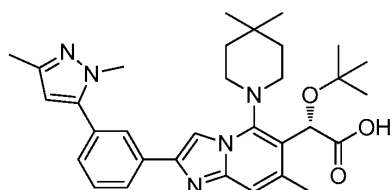
[0185] 중간체 22



[0186]

[0187] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(2-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.067 g, 0.124 mmol), (1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)보론산 (0.070 g, 0.500 mmol) 및 2.0 M 수성 Na_2CO_3 (0.247 mL, 0.494 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (9.99 mg, 8.65 μ mol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉시키고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85 $^\circ\text{C}$ 오일조), 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석하고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et_2O 로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 농축시키고, 잔류물을 biotage (12 g SiO_2 , 헥산 중 0% (3 CV), 0-100% (15 CV), 1000% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압하에 농축시켜, 생성물을 투명한 필름으로서 수득하였다. LCMS (M+H) = 558.3.

[0188] 실시예 10

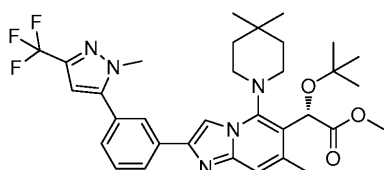


[0189]

[0190] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(2-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(2-(3-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.048 g, 0.088 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.027 g, 0.643 mmol)로 처리하고, 2.5 hrs 동안 교반시킨 다음, 냉각시키고, 여과시켰다 (0.45 μ m 시린지 팁 필터). 미정제 혼합물을 분취용 LCMS에 의해 정제시키고, 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0375 g, 0.071 mmol, 80% 수율)을 희백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.62 (td, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.53 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 177.3, 147.2, 147.1, 144.1, 144.0, 142.8, 142.5, 137.7, 134.7, 134.3, 130.6, 129.5, 126.5, 126.2, 125.4, 124.4, 124.2, 114.3, 108.6, 77.0, 71.1, 46.9, 45.4, 45.3, 40.6, 40.2, 39.2, 32.4, 29.7, 28.7, 25.4, 21.3. LCMS (M+H) = 558.3.

5-일)페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.069 g, 0.124 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.026 g, 0.620 mmol)로 처리하고, 2 hrs 동안 가열시키며 교반시켰다 (85°C 가열 블록). 반응물을 냉각시키고, 여과하고 (0.45 μ m 시린지 팁 필터), 분취용 LCMS에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0598 g, 0.110 mmol, 89% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.53 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.58 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 178.6, 177.8, 147.1, 146.4, 144.4, 142.6, 140.2, 140.0, 134.0, 130.5, 128.5, 127.3, 125.5, 125.4, 125.3, 112.8, 106.6, 104.9, 74.4, 70.7, 45.0, 43.5, 43.4, 38.8, 38.5, 35.5, 27.8, 27.0, 22.5, 19.7, 11.5. LCMS (M+H) = 544.4.

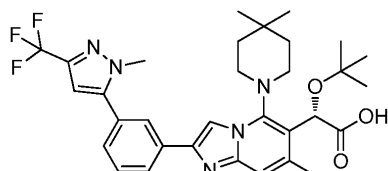
[0191] **중간체 23**



[0192]

[0193] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(3-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.5 ml) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.051 g, 0.094 mmol), (1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)보론산 (0.036 g, 0.188 mmol) 및 2.0 M 수성 Na_2CO_3 (0.141 ml, 0.282 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (7.60 mg, 6.58 μ mol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉시키고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85°C 오일조), 냉각시켰다. 반응물을 biotage (12 g SiO_2 , 핵산 중 0% (3 CV), 0-100% (15 CV), 100% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 및 잔류 DMF를 수득하였다. LCMS (M+H) = 612.3.

[0194] **실시예 11**

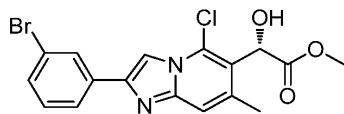


[0195]

[0196] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(3-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (2 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-7-메틸-2-(3-(1-메틸-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.057 g, 0.094 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.024 g, 0.572 mmol)로 처리하고, 혼합물을 16 hrs 동안 가열시켰다 (85°C 가열 블록). 반응물을 추가의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.104 g, 2.48 mmol)로 처리하고, 3.5 hrs 동안 교반시킨 다음, 냉각시키고, 여과하였다 (0.45 μ m 시린지 팁 필터). 여과액을 분취용 LCMS에 의해 정제하고, 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0476 g, 0.076 mmol, 80% 수율)을 연회색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.14 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.62 (td, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.52 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 147.9, 146.8, 144.1, 142.9, 142.7, 142.4, 141.7,

135.3, 131.3, 130.7, 129.8, 128.3, 127.8, 125.6, 124.3, 121.7, 115.0, 109.1, 105.6, 105.5, 77.1, 70.8, 46.9, 45.4, 45.3, 40.6, 40.2, 38.7, 32.6, 29.6, 28.7, 25.2, 21.2. LCMS (M+H) = 598.3.

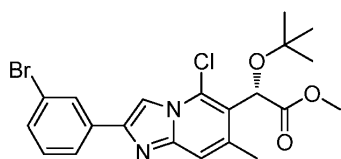
[0197] **중간체 24**



[0198]

[0199] (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-하이드록시아세테이트: 무수 톨루엔 (40 mL) 중 메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-옥소아세테이트 (1.67 g, 4.10 mmol) 및 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (0.227 g, 0.819 mmol)의 교반된 갈색 용액에 50% 카테콜보란 (1.316 mL, 6.15 mmol)을 15분 동안 -45℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 천천히 가온시키면서 3 hrs 동안 교반시켰다. 그 후, EtOAc (150 mL)로 희석시키고, 매 회 10분 동안 강하게 교반하면서 포화 Na₂CO₃로 세척하고 (5 X 25 mL), 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 실리카겔의 플러그를 통해 (2' x 5') EtOAc를 이용하여 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물 (1.36 g, 3.32 mmol, 81% 수율)을 얻어주어 고형물로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 이용하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.91 (qd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.1, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (br. s., 1H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LCMS (M+H) = 411.0.

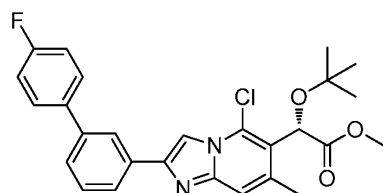
[0200] **중간체 25**



[0201]

[0202] (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트: DCM (150 mL, HPLC 등급) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-하이드록시아세테이트 (1.35 g, 3.30 mmol) 및 70% HClO₄ (0.312 mL, 3.62 mmol)의 교반된 용액을 얼음물 조에서 냉각시키고, 반응 혼합물을 통해 10분 동안 버블링시킴에 의해 이소부틸렌으로 포화시켰다. 1 hr 후, 냉각조를 제거하고, 생성된 황갈색 슬러리/혼탁 반응 생성물을 rt에서 15 hrs 동안 교반시켰다. 균질한 갈색 용액을 포화 Na₂CO₃ (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 10, 20 및 30% EtOAc/Hex에 이어 10% MeOH/EtOAc를 이용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 생성물 (1.1163 g, 2.397 mmol, 72.7% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (qd, J = 0.9, 7.7 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.50 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.28 (s, 9H). LCMS (M+H) = 467.1.

[0203] **중간체 26**

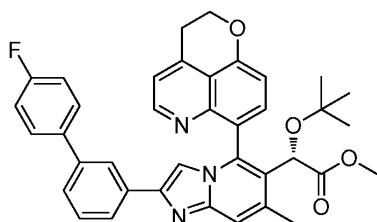


[0204]

[0205] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-클로로-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (1.0 mL) 중 (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.066 g, 0.142 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (0.024 g, 0.172 mmol) 및 2.0 M

수성 Na_2CO_3 (0.213 mL, 0.425 mmol)의 용액에 5분 동안 질소를 살포한 다음, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.011 g, 9.92 μmol)로 처리하고, 추가 2분 동안 살포하였다. 플라스크를 밀봉하고, 2 hrs 동안 가열시킨 다음 (85°C 가열 블록), 냉각시키고, 반응물을 물 (3 mL)로 희석시키고, 1.0N HCl (1 mL)로 처리하고, Et_2O 로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 농축하고, 잔류물을 biotage (12 g SiO_2 , 헥산 중 0% (3 CV), 0-60% (15 CV), 60% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 투명한 필름을 수득하였다. 잔류물을 분취용 HPLC에 의해 추가로 정제하고, 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.035 g, 0.073 mmol, 51.4% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (dt, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H). LCMS (M+H) = 481.2.

[0206] **중간체 27**



[0207]

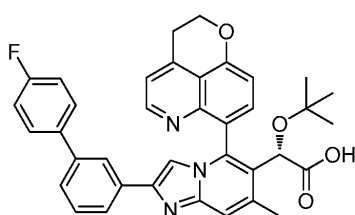
[0208]

(2S)-메틸

2-(3차-부톡시)-2-(5-(2,3-디하이드로피라노[4,3,2-de]퀴놀린-7-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트: DMF (2 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-클로로-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.067 g, 0.139 mmol), (2,3-디하이드로피라노[4,3,2-de]퀴놀린-7-일)보론산 (0.060 g, 0.279 mmol; 참고문헌: WO2009062285) 및 2M Na_2CO_3 (0.209 mL, 0.418 mmol)의 혼합물을 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.016 g, 0.014 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 탈기시키고, Biotage 마이크로파를 이용하여 120°C에서 3 hrs 동안 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고, prep-HPLC에 의해 정제시켜, 생성물 (0.04675 g, 0.076 mmol, 54.5% 수율)을 연갈색 고형물로서 수득하였다. LCMS (M+H) = 616.2.

[0209]

실시예 12 및 13



[0210]

[0211]

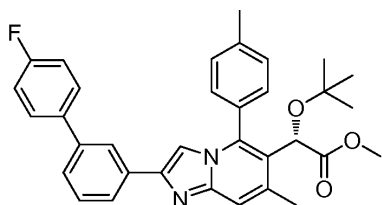
(2S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(2,3-디하이드로피라노[4,3,2-de]퀴놀린-7-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산 · TFA: 9:1 MeOH/ H_2O (2 mL) 중 (2S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(2,3-디하이드로피라노[4,3,2-de]퀴놀린-7-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (0.037 g, 0.060 mmol) 및 LiOH (0.014 g, 0.601 mmol)의 혼합물을 3 hrs 동안 환류시킨 다음, 냉각시키고, prep-HPLC에 의해 정제시켜, 2개의 회전장애이성질체 화합물을 수득하였다.

[0212]

실시예 12: 첫 번째 용리된 회전장애이성질체 (0.0303 g, 0.042 mmol, 70.4% 수율), 갈색 고형물. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.58 (td, J=1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.64-4.77 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 0.93 (br. s., 9H). LCMS (M+H) = 602.2.

[0213] 실시예 13: 두 번째 용리된 회전장애이성질체 (0.0045 g, 6.29 μ mol, 10.46% 수율), 백색 고형물. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.65 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.83 (s, 9H). LCMS (M+H) = 602.3.

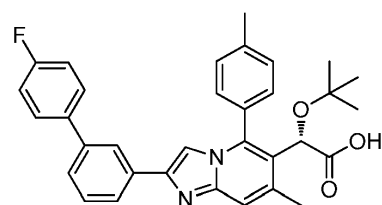
[0214] **중간체 28**



[0215]

[0216] (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸-5-(p-톨릴)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트: DMF (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-클로로-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트 (0.035 g, 0.073 mmol) 및 p-톨릴보론산 (0.020 g, 0.146 mmol)의 용액을 2.0 M 수성 Na_2CO_3 (0.109 mL, 0.218 mmol)로 처리하였다. 혼합물에 N_2 스트림을 5분 동안 살포한 다음, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5.89 mg, 5.09 μ mol)로 처리하고, 2분 동안 살포하고, 밀봉하고, 1 hr 동안 가열시켰다 (85 $^\circ\text{C}$ 가열 블록). 반응물을 추가 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (5.89 mg, 5.09 μ mol)로 처리하고, 3분 동안 살포한 다음, 1 hr 동안 가열시켰다 (120 $^\circ\text{C}$ 마이크로파). 반응물을 물 (2 mL)로 희석시키고, Et_2O 로 추출하였다 (2 x 5 mL). 합친 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 biotage (12 g SiO_2 , 헥산 중 0% (3 CV), 0-80% (15 CV), 80% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 생성물 (0.0103 g, 0.019 mmol, 26.4% 수율)을 수득하였다. LCMS (M+H) = 537.3.

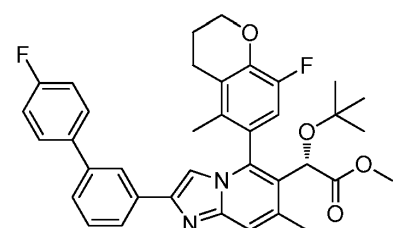
[0217] **실시예 14**



[0218]

[0219] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸-5-(p-톨릴)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: MeOH (1.5 mL) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸-5-(p-톨릴)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트 (0.0103 g, 0.019 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (4.03 mg, 0.096 mmol)로 처리하고, 2 hrs 동안 가열시키며 교반시켰다 (85 $^\circ\text{C}$ 가열 블록). 미정제 반응물을 분취용 LCMS에 의해 정제시키고, 생성물 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, 요망되는 생성물 (0.0068 g, 0.013 mmol, 67.8% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. LCMS (M+H) = 523.2.

[0220] **중간체 29**

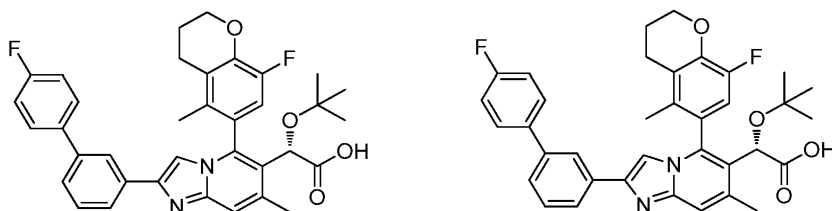


[0221]

[0222] (2S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(8-플루오로-5-메틸크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메

틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트: 디옥산 (0.8 ml) 및 물 (0.200 ml) 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-클로로-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트 (0.042 g, 0.087 mmol), (8-플루오로-5-메틸크로만-6-일)보론산 (0.028 g, 0.131 mmol; 참고문헌: W02009062285), 팔라듐 (II) 아세트레이트 (1.961 mg, 8.73 μ mol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-바이페닐 (S-phos, 6.1 mg, 0.015 mmol) 및 포타슘 포스페이트, 삼-염기 (0.056 g, 0.262 mmol)의 용액에 5분 동안 질소 가스를 살포한 다음, 밀봉시키고, 5 hrs 동안 가열시킨 다음 (65°C 가열 블록) 냉각시켰다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석시키고, Et₂O로 추출하고 (2 x 5 mL), 합친 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 biotage (12 g SiO₂, 헥산 중 20% (3 CV), 20-100% (15 CV), 100% (2 CV) EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 풀링시키고, 감압 하에 농축시켜, 요망되는 생성물 (0.023 g, 0.038 mmol, 43.1% 수율)을 황색 필름으로서 수득하였다. LCMS (M+H) = 611.3.

[0223] 실시예 15 및 16



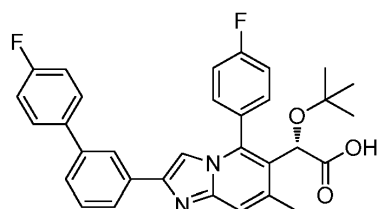
[0224]

[0225] (2S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(8-플루오로-5-메틸크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: 메탄올 (1.5 mL) 중 (2S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(8-플루오로-5-메틸크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트레이트 (0.023 g, 0.038 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.016 g, 0.377 mmol)로 처리하고, 반응물을 3 hrs 동안 가열시키며 교반시켰다 (85°C 가열 블록). 반응 혼합물을 prep-LCMS에 의해 정제시켜, 2개의 회전장애 이성질체 화합물을 수득하였다.

[0226] 실시예 15: 첫 번째 용리된 회전장애이성질체 (0.0036 g, 6.03 μ mol, 16.02% 수율), 갈색 고형물. LCMS (M+H) = 597.3.

[0227] 실시예 16: 두 번째 용리된 회전장애이성질체 (0.0082 g, 0.014 mmol, 36.5% 수율), 갈색 고형물. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.16 (s, 9H). LCMS (M+H) = 597.3.

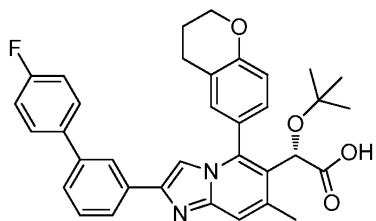
[0228] 실시예 17



[0229]

[0230] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-5-(4-플루오로페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: 이 물질은 선행 실시예의 제조로부터 부산물로서 분리되어, 생성물 (0.0044 g, 8.36 μ mol, 22.19% 수율)을 갈색 고형물로서 제공하였다. LCMS (M+H) = 527.2.

[0231] 실시예 18



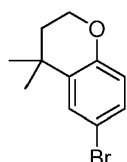
[0232]

[0233] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.075 g, 0.16 mmol), 크로만-6-일보르산 (0.056 g, 0.31 mmol), Cs₂CO₃ (0.102 g, 0.312 mmol), PdOAc₂ (3.5 mg, 0.016 mmol), 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (SPhos) (0.013 g, 0.031 mmol)을 밀봉된 반응 용기에서 합쳤다. 건조 혼합물을 배기시키고, N₂로 채웠다 (3x). 그 후 고형물을 DMF (2 mL)/물 (0.2 mL)의 혼합물에 취하고, 80℃로 가열시켰다. 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NH₄Cl로 세척하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 셀라이트 상에 흡착시킨 다음, 12 CV에 걸쳐 헥산 중 0 - 75 % EtOAc 구배로 용리시키며 실리카겔 상에서 정제시켜 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (22 mg, 0.038 mmol, 24% 수율)를 반-순수한 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (M+H): 579.

[0234]

LiOH (0.95 mg, 0.040 mmol)를 MeOH (2 mL) 및 물 (0.2 mL)의 10:1 혼합물 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (23 mg, 0.040 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 가열시켰다. 투명한 무색 용액을 이 온도에서 3 h 동안 교반시켰다. 용액을 수성 혼합물로 농축시켰다. 고형물을 포화된 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 층들을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 고형물을 수득하였다. 이 고형물을 다음 조건으로 분취용 HPLC를 통해 정제시켰다: 컬럼: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트 니트릴: 10-mM 암모늄 아세테이트를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 10-mM 암모늄 아세테이트를 갖는 물; 구배: 70분 동안 30-70% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 흐름: 20 mL/분. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산 (6.7 mg, 0.011 mmol, 30%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.91 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.24 (m, 6H), 7.00 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.50 (br. m., J=7.0 Hz, 2H), 2.92 - 2.68 (m, 2H), 2.43 (br. s., 3H), 1.99 (br. m., 2H), 0.90 (s, 9H). LCMS (M+H): 467.

[0235] 중간체 30

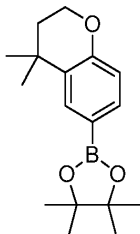


[0236]

[0237] 6-브로모-4,4-디메틸크로만: 디메틸아연 (9.69 mL, 9.69 mmol)을 DCM (8.81 mL) 중 TiCl₄ (9.69 mL, 9.69 mmol)의 교반 용액에 -30℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반시켰다. DCM (3mL) 중 6-브로모크로만-4-온 (1 g, 4.40 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 그 후 혼합물을 rt에서 16 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 얼음 위에 붓고, Et₂O로 추출하고, 포화된 수성 소듐 바이카르보네이트로 세척하였다. 유기상을 농축시키고,

셀라이트 상에 흡착시키고, 실리카겔 상에서 정제시켜 (Biotage, EtOAc/헥산 구배) 6-브로모-4,4-디메틸크로만 (883 mg, 3.66 mmol, 83% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.33 (s, 6H).

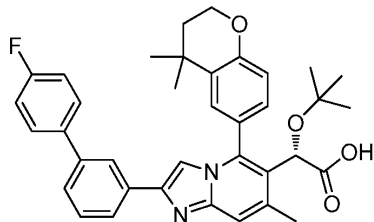
[0238] **중간체 31**



[0239]

[0240] 2-(4,4-디메틸크로만-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란: 6-브로모-4,4-디메틸크로만 (883 mg, 3.66 mmol), B₂Pin₂ (1.02 g, 4.03 mmol), PdCl₂(dppf) (134 mg, 0.183 mmol), 포타슘 아세테이트 (7.08 g, 11.0 mmol)를 1,4-디옥산 (1.83E+04 μl)에서 rt에서 합치고, 탈기시키고, N₂로 다시 채우고, 95℃로 가운시켰다. 반응물이 이 온도에서 3 h 동안 교반되게 하였다. 반응물을 농축시키고, 셀라이트 상에 흡착시키고, 실리카겔 상에서 정제시켜 (Biotage, EtOAc/헥산 구배) 예상 생성물 2-(4,4-디메틸크로만-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.16 g, 4.03 mmol, 110% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.34 (s, 12H). LCMS (M+H): 289.

[0241] **실시예 19**



[0242]

[0243] (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산: (S)-메틸 2-(2-(3-브로모페닐)-5-클로로-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(3차-부톡시)아세테이트 (0.075 g, 0.160 mmol), 2-(4,4-디메틸크로만-6-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.090 g, 0.31 mmol), Cs₂CO₃ (0.102 g, 0.312 mmol), PdOAc₂ (3.5 mg, 0.016 mmol), 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (SPhos) (0.013 g, 0.031 mmol)을 밀봉된 반응 용기에서 합쳤다. 건조 혼합물을 배기시키고, N₂로 채웠다 (3x). 그 후 고형물을 DMF (2 mL)/물 (0.2 mL)의 혼합물에 취하고, 80℃로 가열시켰다. 혼합물을 이 온도에서 2 h 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화된 수성 NH₄Cl로 세척하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 이 오일을 셀라이트 상에 흡착시킨 다음, 12 CV에 걸쳐 헥산 중 0 - 75 % EtOAc 구배로 용리되는 실리카겔 컬럼 위를 통과시켜 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (25 mg, 0.041 mmol, 26% 수율)를 반-순수한 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (M+H): 607.

[0244] LiOH (0.99 mg, 0.041 mmol)를 MeOH (2 mL) 및 물 (0.2 mL)의 10:1 혼합물 중 (S)-메틸 2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세테이트 (25 mg, 0.041 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 가열시켰다. 투명한 무색 용액을 이 온도에서 3 h 동안 교반시켰다. 용액을 수성 혼합물로 농축시켰다. 고형물을 포화된 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 중화시켰

다. 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 10 mL). 합친 유기 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 백색 고형물을 수득하였다. 이 고형물을 다음 조건으로 분취용 HPLC를 통해 정제시켰다: 컬럼: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 10-mM 암모늄 아세테이트를 갖는 물; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 10-mM 암모늄 아세테이트를 갖는 물; 구배: 30분 동안 35-75% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 흐름: 20 mL/분. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 합치고, 원심 증발을 통해 건조시켜, (S)-2-(3차-부톡시)-2-(5-(4,4-디메틸크로만-6-일)-2-(4'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-3-일)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)아세트산 (9.6 mg, 0.016 mmol, 39%)을 백색 고형물로서 회전이성질체/회전장애이성질체의 혼합물로서 수득하였다. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.44 (br. m., 2H), 2.43 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.30 (d, J=3.3 Hz, 4H), 1.21 (s, 1H), 0.90 - 0.77 (m, 9H). LCMS (M+H): 593.

[0245]

본 발명은 전술한 예시적인 실시예들에 제한되지 않으며, 본 발명의 본질적인 특성을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구현될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 실시예들은 모든 면에서 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 하며, 전술한 실시예들보다는 오히려 첨부된 청구 범위를 참조하는 것이 바람직하며, 따라서 청구범위와 균등한 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 그 안에 포함되는 것으로 의도된다.