



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월21일

(11) 등록번호 10-2314290

(24) 등록일자 2021년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)  
C07D 263/56 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01)

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

(21) 출원번호 10-2015-7036344

(22) 출원일자(국제) 2014년06월23일

심사청구일자 2019년06월17일

(85) 번역문제출일자 2015년12월23일

(65) 공개번호 10-2016-0022312

(43) 공개일자 2016년02월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/043577

(87) 국제공개번호 WO 2014/209841

국제공개일자 2014년12월31일

(30) 우선권주장

13173487.3 2013년06월25일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

STN REGISTRY RN 1333898-92-2\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 24 항

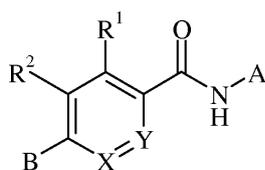
심사관 : 장봉호

(54) 발명의 명칭 **척수성 근위축증을 치료하기 위한 화합물**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또한 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 제조, 이를 포함하는 약학 조성물 및 약제로서 이의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



상기 식에서,

A, B, X, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본원에 기재된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

*C07D 263/56* (2013.01)  
*C07D 413/12* (2013.01)  
*C07D 471/04* (2013.01)  
*C07D 487/10* (2013.01)

(72) 발명자

**카르프 개리**

미국 뉴저지주 08550 프린스턴 정크션 카트와이트  
드라이브 37

**나라심한 자나**

미국 뉴저지주 07076 스카치 플레인스 뉴욕 애비뉴  
2257

**나리쉬킨 니콜라이**

미국 뉴저지주 08816 이스트 브룬스윅 윈드송 서클  
101

**피나르 엠마뉴엘**

프랑스 에프-68480 린스도르프 튀 드 푸조 7

**퀴 홍얀**

미국 뉴저지주 08536 플레인스보로 버치 드라이브  
30

**라트니 하산**

프랑스 에프-68440 합샤임 루이 파스티르 4

**리셔 니콜**

미국 뉴저지주 08844 힐스보로 데리에머 로드 14

**위트올 마를라**

미국 뉴저지주 07960 모리스타운 번햄 파크웨이 70

**올 매튜**

미국 뉴저지주 08812 더넬런 마운틴뷰 테라스 413

(56) 선행기술조사문헌

STN REGISTRY RN 1328004-83-6\*  
US20090105264 A1  
KR1020080005207 A  
KR1020110060910 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

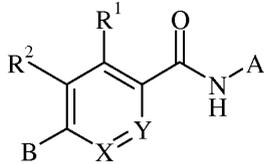
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

X는 N 또는 CR<sup>3</sup>이고;

Y는 N 또는 CR<sup>4</sup>이되, X 및 Y는 둘다 N이 아니고;

A는 이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘일 및 벤조[d]옥사졸릴로부터 선택되고, 1, 2 또는 3개의 R<sup>5</sup>로 임의적으로 치환될 수 있고;

B는 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄일, 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진일, 피페라진일 및 피페리딘일로부터 선택되고, 1, 2 또는 3개의 R<sup>6</sup>으로 임의적으로 치환될 수 있고;

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

R<sup>2</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

R<sup>3</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

R<sup>4</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

각각의 R<sup>5</sup>는 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬 및 C<sub>1-7</sub>-할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R<sup>6</sup>은 C<sub>1-7</sub>-알킬이다.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

A가 2개의 C<sub>1-7</sub>-알킬로 치환된 이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 1 또는 2개의 C<sub>1-7</sub>-알킬로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬 및 1개의 할로로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬 및 1개의 C<sub>1-7</sub>-할로알킬로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬로 치환된 벤조[d]옥사졸-6-일, 및 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬 및 1개의 할로로 치환된 벤조[d]옥사졸-6-일로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서,

A가 2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일, 4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일, 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일 및 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

제 1 항에 있어서,

각각의 R<sup>5</sup>가 메틸, 플루오로, 클로로 및 트라이플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서,

B에서 1개의 고리 질소 원자가 염기성인, 화합물.

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

제 1 항에 있어서,

B가 피페라진-1-일, 3-메틸피페라진-1-일 및 3,3-다이메틸피페라진-1-일로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

제 1 항에 있어서,

각각의 R<sup>6</sup>이 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

**청구항 12**

제 1 항에 있어서,

X가 CR<sup>3</sup>이고 Y가 CR<sup>4</sup>이거나, X가 N이고 Y가 CR<sup>4</sup>이거나, X가 CR<sup>3</sup>이고 Y가 N인, 화합물.

**청구항 13**

제 1 항에 있어서,

X가 CR<sup>3</sup>이고 Y가 CR<sup>4</sup>인, 화합물.

**청구항 14**

제 1 항에 있어서,

X가 N이고 Y가 CR<sup>4</sup>인, 화합물.

**청구항 15**

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이 수소, 할로,  $C_{1-7}$ -알콕시 또는  $C_{1-7}$ -할로알콕시인, 화합물.

**청구항 16**

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이 수소, 플루오로, 메톡시, 에톡시 또는 트라이플루오로에톡시인, 화합물.

**청구항 17**

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이 수소인, 화합물.

**청구항 18**

제 1 항에 있어서,

$R^2$ 가 수소, 할로 또는  $C_{1-7}$ -알킬인, 화합물.

**청구항 19**

제 1 항에 있어서,

$R^2$ 가 수소, 플루오로 또는 메틸인, 화합물.

**청구항 20**

제 1 항에 있어서,

$R^2$ 가 수소인, 화합물.

**청구항 21**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이 수소 또는 플루오로인, 화합물.

**청구항 22**

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이 수소인, 화합물.

**청구항 23**

제 1 항에 있어서,

$R^4$ 가 수소, 할로 또는  $C_{1-7}$ -알콕시인, 화합물.

**청구항 24**

제 1 항에 있어서,

$R^4$ 가 수소, 플루오로, 메톡시, 에톡시 또는 트라이플루오로에톡시인, 화합물.

**청구항 25**

제 1 항에 있어서,

R<sup>4</sup>가 수소 또는 플루오로인, 화합물.

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

제 1 항에 있어서,

- N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-벤즈아미드;
- N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(피페라진-1-일)피콜린아미드;
- rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- 6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴아미드;
- rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- rac-2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- rac-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- (S)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드;
- N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- (S)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)니코틴아미드;
- N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-피페라진-1-일-니코틴아미드;
- rac-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)-니코틴아미드;

- N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드;  
 (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 (S)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-4-(S)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-벤즈아미드;  
 (R)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤즈아미드;  
 (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-N-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-2-플루오로-N-(2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;  
 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-2,3-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-2,5-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-5-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;  
 rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 (S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 (R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-N-(2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-플루오로-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;  
 rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,6-다이플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 2-플루오로-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;

2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;  
 N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;  
 2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;  
 rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시니코틴아미드;  
 rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;  
 N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;  
 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페리딘-4-일)벤즈아미드; 및  
 rac-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 28**

제 1 항에 있어서,

rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;  
 rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 (S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 (R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;  
 rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-플루오로-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;  
 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;  
 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;  
 4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;  
 rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드; 및  
 rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드  
 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

제 1 항, 제 3 항, 제 4 항, 제 6 항, 제 7 항, 제 9 항, 제 11 항 내지 제 25 항, 제 27 항 및 제 28 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 척수성 근위축증(SMA)의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

**발명의 설명**

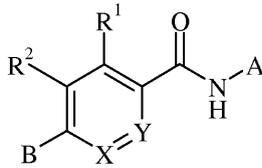
**기술 분야**

본 발명은 SMN2 유전자 스플라이싱 조절제인 화합물, 이의 제조, 이를 포함하는 약학 조성물 및 척수성 근위축증(SMA)의 치료용 약제로서 이의 용도를 제공한다.

[0001]

[0002] 특히, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 상기 식에서,

[0006] A, B, X, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본원에 기재된 바와 같다.

**배경 기술**

[0007] 척수성 근위축증(SMA)은, 가장 넓은 의미에서, 근육 약화 및 근위축을 야기하는 척수 및 뇌간에서의 진행성 운동 뉴런 손실을 특징으로 하는 선천성 및 후천성 중추 신경계(CNS) 질병의 모음을 서술한다. SMA의 가장 통상적인 형태는 생존 운동 뉴런(SMN) 유전자의 돌연변이에 의해 야기되고 영아부터 성인까지 광범위한 범위로 영향을 끼치는 심각도에 걸쳐 나타난다(문헌[Crawford and Pardo, Neurobiol. Dis., 1996, 3:97]).

[0008] 소아 SMA는 가장 심각한 형태의 신경퇴행성 장애이다. 증상은 근육 약화, 불량한 근긴장, 약한 울음, 기운이 없거나 쓰러지는 경향, 빨기 또는 삼키기의 어려움, 폐 또는 인후에서 분비물의 축적, 수유 곤란, 및 호흡기 감염에 대하여 증가된 민감성을 포함한다. 다리는 팔보다 더 약해지는 경향이 있고, 발달 단계, 예컨대 머리 올리기 또는 앉기에 도달할 수 없다. 일반적으로, 초기에 증상이 나타나면, 수명은 더 짧아진다. 운동 뉴런 세포가 쇠퇴하는 만큼, 증상은 이후 더 짧게 나타난다. 심각한 형태의 질병은 치명적이고, 모든 형태는 알려진 치유법이 없다. SMA의 과정은 운동 뉴런 세포 쇠퇴 속도 및 생성된 심각도의 약화와 직접 관련된다. 심각한 형태의 SMA를 갖는 영아는 종종 호흡을 지원하는 근육의 약화로 인해 호흡기 질병에 굴복한다. 가벼운 형태의 SMA를 갖는 어린이는, 그들이 광범위한 의료 지원, 특히 더욱 심각한 스펙트럼의 끝에서 의료 지원을 필요로 할 수 있을지라도 더욱 오래 산다. SMA 장애의 임상 스펙트럼은 하기 5개의 유형으로 구분된다:

[0009] (a) 유형 0 SMA(자궁 내 SMA)는 가장 심각한 형태의 질병이고 출생 전에 시작된다. 통상적으로, 유형 0 SMA의 첫번째 증상은 임신 30 내지 36 주 사이에 처음으로 관찰될 수 있는 태아의 운동을 감소시킨다. 출생 후, 이러한 신생아는 거의 움직이지 않고 삼키기 및 호흡에 어려움을 갖는다.

[0010] (b) 유형 1 SMA(소아 SMA 또는 베르드니히-호프만(Werdnig-Hofmann) 질병)은 0 내지 6 개월에 증상을 나타낸다. SMA의 형태는 또한 매우 심각하다. 환자는 앉을 수 있는 능력을 전혀 달성할 수 없고, 통상적으로 호흡기 도움없이 처음 2년 이내에 사망한다.

[0011] (c) 유형 2 SMA(중간체 SMA)는 7 내지 18 개월에서 발병한다. 환자는 도움없이 앉을 수 있는 능력을 달성하지만, 도움없이 서거나 걸을 수 없다. 이 유형의 진단은 주로 호흡기 개입 정도에 따른다.

[0012] (d) 유형 3 SMA(청소년 SMA 또는 쿠겔베르그-웰란더(Kugelberg-Welander) 질병)는 일반적으로 18 개월 후 진단된다. 유형 3 SMA 개인은 이들의 질병 과정 동안 어느 지점에서 독립적으로 걸을 수 있지만 종종 청소년 또는 성인 동안 휠체어 신세를 지게 된다.

[0013] (e) 유형 4 SMA(성인 발병 SMA). 질병은 통상적으로 청소년기 후반에 허, 손 또는 발에서 시작한 후, 신체의 다른 부위로 진행된다. 성인 SMA의 과정은 더욱 더 느리고, 기대 수명에 거의 영향을 끼치지 않거나 전혀 영향을 끼치지 않는다.

[0014] SMN 유전자는 염색체 5q에서 복합 영역에 대한 계통 분석에 의해 맵핑되었다. 인간에서, 이 영역은 SMN 유전자의 2개의 거의 동일한 복제를 초래하는 약 50만 개의 염기 쌍(kb) 역 중복을 함유한다. SMA는 SMN1 유전자 기능의 손실을 초래하는 2개의 염색체에서 유전자(SMN1)의 텔로머 복제의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기된다. 그러나, 모든 환자는 유전자(SMN2)의 센트로머 복제를 보유하고, SMA 환자에서 SMN2 유전자의 복제 수는 일반적으로 질병 심각도와 역 상관관계가 있는바, 덜 심각한 SMA를 갖는 환자는 SMN2의 더 많은 복제를 갖는다. 그럼에도 불구하고, SMN2는 엑손 7에서 번역 침묵 C 대 T 돌연변이에 의해 야기된 엑손 7의 대안적인 스플라이싱으로 인해 SMN1 기능의 손실을 완전히 보상할 수 없다. 결과적으로, 대부분의 전사체는 SMN2 결핍 엑손

7( $\Delta 7$  SMN2)로부터 생성되고, 손상된 기능을 갖는 절두된 SMN 단백질을 암호화하고 신속하게 분해한다.

- [0015] snRNP라 명명된 RNA-단백질 복합체의 특이적 부류의 어셈블리를 매개하는 널리 특징화된 기능을 갖는 SMN 단백질은 RNA 처리 및 물질대사에서 역할을 하는 것으로 간주된다. SMN은 운동 뉴런에서 다른 기능을 가질 수 있지만, 운동 뉴런의 선택적 퇴화를 예방하는 이의 역할은 널리 수립되지 않았다.
- [0016] 대부분의 경우, SMA는 임상적 증상에 기초하고 SMN1 유전자 시험의 하나 이상의 복제의 존재에 의해 진단된다. 그러나, 약 5%의 경우에 SMA는 SMN1의 비활성화 이외에 유전자에서의 돌연변이에 의해 야기되고, 일부 공지된 다른 것은 아직 정의되지 않았다. 일부 경우에, SMN1 유전자 시험이 실현 가능하지 않거나 어떤 이상을 보이지 않는 경우, 다른 시험, 예컨대 근전도 검사(EMG) 또는 근육 생검을 제안할 수 있다.
- [0017] SMA 환자에 대한 의료 지원은 현재 호흡기, 영양 및 재활 지원을 포함하는 지지 요법으로 제한되고 있고, 질병의 근본 원인을 설명하기 위해 공지된 약물은 없다. SMA에 대한 현재 치료는 만성 운동 단위 손실의 2차 효과의 예방 및 관리로 이루어진다. 유형 1 SMA에서 주요 관리 문제는 대부분의 경우에 사망을 야기하는 폐의 문제의 조기 치료 및 예방이다. SMA로 고통받는 일부 영아가 성인으로 성장하면, 유형 1 SMA를 갖는 이들은 2년 미만의 기대 수명을 갖는다.
- [0018] SMA의 여러 마우스 모델이 개발되었다. 특히, SMN 델타 엑손 7( $\Delta 7$  SMN) 모델(문헌[Le et al., Hum. Mol. Genet., 2005, 14:845])은 SMN2 유전자 및  $\Delta 7$  SMN2 cDNA의 여러 복제를 모두 가지고 있고 유형 1 SMA의 많은 표현형 특징을 요약한다.  $\Delta 7$  SMN 모델은 SMN2 발현 연구뿐만 아니라 운동 기능 및 생존의 평가를 위해 사용될 수 있다. C/C-대립유전자 마우스 모델(잭슨 래보라토리(Jackson Laboratory) 균주 #008714, 더 잭슨 래보라토리(The Jackson Laboratory), 미국 메인주 바 하버 소재)은 SMN2 전장(FL SMN2) mRNA 및 SMN 단백질 둘다의 감소된 수준을 갖는 마우스로 덜 심각한 SMA 질병 모델을 제공한다. C/C-대립유전자 마우스 표현형은 SMN2 유전자 및 대안적인 스플라이싱을 진행하지만 명백한 근육 약화를 갖지 않는 하이브리드 mSMN1-SMN2 유전자를 갖는다. C/C-대립유전자 마우스 모델은 SMN2 발현 연구를 위해 사용된다.
- [0019] SMA의 유전적 기초 및 병리생리학의 개선된 이해의 결과로서, 여러 치료 전략이 탐구되었지만, 임상에서의 성공은 아직 입증되지 않았다.
- [0020] 바이러스 전달 벡터를 사용하여 SMN1의 유전자 대체, 및 분화된 SMN1<sup>+/+</sup> 줄기 세포를 사용하여 세포 대체는 SMA의 동물 모델에서 효능이 입증되었다. 이러한 접근을 인간에게 적용할 수 있기 전에 신생아 단계에서 치료 개시를 위한 요건을 설명하고 안정성 및 면역 반응을 결정하기 위해 더 많은 연구가 요구된다.
- [0021] 배양된 세포에서 SMN2의 대안적인 스플라이싱의 교정은 또한 치료제로서 하기 합성 핵산을 사용하여 수행되었다: (i) SMN2 pre-mRNA에서 서열 요소를 표적하고 전장 SMN2 mRNA의 생성을 통한 스플라이싱 반응의 결과를 바꾸는 안티센스 올리고뉴클레오티드(문헌[Passini et al., Sci. Transl. Med., 2011, 3:72-18]; 및 문헌[Hua et al., Nature, 2011, 478:123]) 및 (ii) 스플라이싱 동안 돌연변이체 단편을 대체하는 완전 작용 RNA 서열을 제공하고 전장 SMN1 mRNA를 생성하는 트랜스-스플라이싱 RNA 분자(문헌[Coady and Lorson, J Neurosci., 2010, 30:126]).
- [0022] 탐구 하에 다른 접근법은 SMN 수준을 증가시키거나, 잔여 SMN 작용을 강화하거나, 이의 손실을 보충하는 약물에 대한 탐색을 포함한다. 아미노글리코시드는 비정상적인 정지 코돈의 번역 연속 관독(read-through)을 촉진함으로써  $\Delta 7$  SMN2 mRNA로부터 생성된 안정화된 SMN 단백질의 발현을 강화하는 것으로 보이지만, 불량한 중추 신경계 침입을 갖고 반복 투여 후 독성이 있다. 화학치료제, 예컨대 아클라루비신은 세포 배양시 SMN 단백질을 증가시키는 것으로 보이지만, 이러한 약물의 독성 프로파일은 SMA 환자에서 장기간 사용을 금지한다. SMA의 치료를 위한 임상적인 조사하에 일부 약물은 SMN2 유전자로부터 전사된 총 RNA의 양을 증가시키는 것을 목표로 전사 활성제, 예컨대 히스톤 데아세틸라아제(HDAC) 억제제(예를 들면, 부티레이트, 발프로산 및 하이드록시우레아) 및 mRNA 안정화제(레플리겐(Replicag)으로부터의 mRNA 디캡핑 억제제 RG3039)를 포함한다. 그러나, HDAC 억제제 또는 mRNA 안정화제의 사용은 SMA의 근본적인 원인을 설명하지 않고, 인간에서 잠재적인 안정성 문제와 함께 전사 및 유전자 발현시 전반적인 증가를 야기할 수 있다.
- [0023] 대안적인 접근법에서, 신경보호제, 예컨대 올레소심(Olesoxime)이 조사를 위해 선택되었다. 상기 전략은 SMA의 치료를 위한 SMN를 목표로 하지 않고 대신에 신경퇴화로부터 SMN-결핍 운동 뉴런을 보호하기 위해 탐구되고 있다.
- [0024] SMN2 유전자로부터 전사된 RNA로 SMN의 엑손 7의 포함을 증가시키는 화합물을 확인하기 위해 고안된 시스템 및

이로 인해 확인된 특정한 벤조옥사졸 및 벤조이속사졸 화합물은 국제 특허 출원 WO 2009/151546 A1에 기재되어 있다.  $\Delta 7$  SMN2 mRNA로부터 안정화된 SMN 단백질을 생성하기 위해 리보솜의 프레임시프트를 야기하는 화합물을 확인하기 위해 고안된 시스템 및 이로 인해 확인된 특정한 이소인돌린은 화합물은 국제 특허 출원 WO 2010/019236 A1에 기재되어 있다.

[0025] SMA의 유전적 기초 및 병리생리학을 이해하여 제조된 과정에도 불구하고, 가장 파괴적인 소아 신경 질병 중 하나인 척수성 근위축증의 과정을 변경하는 화합물을 확인할 필요가 남아 있다.

**발명의 내용**

[0026] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 동일하거나 유사한 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있을지라도, 적합한 방법 및 재료는 하기 기재된다.

[0027] 본원에 언급된 모든 문헌, 특허 출원, 특허 및 다른 참조 문헌은 이의 전체가 참조로서 혼입된다.

[0028] 본원에 사용된 명명법은, 달리 나타내지 않는 한, IUPAC 체계적 명명법에 기초한다.

[0029] 본원의 구조에서 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자에서 나타내는 임의의 개방 원자가는, 달리 나타내지 않는 한, 수소의 존재를 나타낸다.

[0030] 본원에 기재된 정의는 당해 용어가 단독으로 또는 조합하여 나타나는지에 관계없이 적용된다. 본원에 기재된 정의는 화학적으로-관련 있는 조합, 예컨대, 헤테로사이클로알킬아릴, 할로알킬헤테로아릴, 아릴알킬헤테로사이클로알킬 또는 알콕시알킬을 형성하기 위해 첨부될 수 있는 것으로 이해된다. 조합의 마지막 일원은 분자의 나머지에 결합하는 라디칼이다. 조합의 다른 일원은 기본적인 순서에 대한 역순의 결합 라디칼에 부착되고, 예를 들면, 조합 아릴알킬헤테로사이클로알킬은 아릴에 의해 치환되는 알킬에 의해 치환되는 헤테로사이클로알킬-라디칼을 지칭한다.

[0031] 용어 "잔기"는 하나 이상의 화학 결합에 의해 또 다른 원자 또는 분자에 부착됨으로써 분자의 일부를 형성하는 원자 또는 화학적으로 결합된 원자의 기를 지칭한다. 예를 들면, 화학식 I의 변수  $R^1$  및  $R^2$ 는 공유 결합에 의해 화학식 I의 코어 구조에 부착되는 잔기를 지칭한다.

[0032] 치환기의 수를 나타내는 경우, 용어 "하나 이상"은 하나의 치환기로부터 가장 가능한 수의 치환, 즉, 치환기에 의한 1개의 수소의 치환 내지 모든 수소의 치환을 지칭한다.

[0033] 용어 "임의적인" 또는 "임의적으로"는 후속 기재된 사건 또는 환경이 발생할 필요는 없지만, 상세한 설명이 사건 또는 환경이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함하는 것을 나타낸다.

[0034] 용어 "치환기"는 모 분자에서 수소 원자를 대체하는 원자 또는 원자의 기를 나타낸다.

[0035] 용어 "치환된"은 명시된 기가 하나 이상의 치환기를 가짐을 나타낸다. 임의의 기가 다중 치환기를 가질 수 있고 다수의 가능한 치환기가 제공되는 경우, 치환기는 독립적으로 선택되고 동일할 필요는 없다. 용어 "비치환된"은 명시된 기가 치환기를 갖고 있지 않음을 의미한다. 용어 "임의적으로 치환된"은 명시된 기가 가능한 치환기의 기로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 비치환되거나 치환되는 것을 의미한다. 치환기의 수를 나타내는 경우, 용어 "하나 이상"은 1개의 치환기로부터 가장 가능한 수의 치환, 즉, 치환기에 의한 1개의 수소의 치환 내지 모든 수소의 치환을 의미한다.

[0036] 용어 "본 발명의 화합물"은 본원에 개시된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물 및 염(예를 들면, 약학적으로 허용되는 염)을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 고체인 경우, 이러한 화합물, 및 이의 용매화물 및 염이 상이한 고체 형태, 특히 상이한 결정 형태로 존재할 수 있고, 이들 모두가 본 발명의 범주 및 명시된 화학식 내에서 의도됨이 당업자에 의해 이해된다.

[0037] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 산 및 염기 부가 염을 모두 포함한다.

[0038] 용어 "약학적으로 허용되는 산 부가 염"은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산, 및 지방족, 지환족, 방향족, 아르지방족, 헤테로환형, 카복실산 및 설폰산 부류로부터 선택되는 유기 산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산,

신남산, 만델산, 에본산, 페틸아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리사이클산으로 형성된 약학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 본 발명의 특정한 약학적으로 허용되는 염은 염산으로 형성되어 하이드로클로라이드, 다이하이드로클로라이드, 또는 트라이하이드로클로라이드 염을 수득하는 염이다.

- [0039] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 전환은 일반적으로 문헌[S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]을 따른다. 광학적으로 활성인 화합물의 설명에서, 접두사 D 및  $\ell$ , 또는 R 및 S는, 이의 키랄 중심에 관한 분자의 절대 배열을 나타내기 위해 사용된다. 고려 중인 키랄 중심에 부착된 치환기는 칸-인골드-프레로그(Cahn, Ingold and Prelog)의 서열 규칙에 따라 부여된다(문헌[Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511]). 접두사 D 및 L, 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 기호를 나타내기 위해 이용되고, (-) 또는 L은 화합물이 좌회전성임을 나타낸다. (+) 또는 D로 접두된 화합물은 우회전성이다.
- [0040] 화합물의 "염기도"는 짝산의 산도 상수의 음성 십진법 로그( $pK_a = -\log K_a$ )에 의해 본원에 표현된다. 짝산의  $pK_a$ 가 더 클수록, 염기가 더 강하다( $pK_a + pK_b = 14$ ). 본원에서, 원자 또는 작용기는, 양성자를 채택하기에 적합할 수 있고, 이의 짝산의 계산된  $pK_a$ 가 7 이상, 더욱 바람직하게는, 7.8 이상, 가장 바람직하게는 8 이상인 경우 염기성을 나타낸다.  $pK_a$  값을 문헌[F. Milletti et al., J. Chem. Inf. Model (2007) 47:2172-2181]에 기재된 바와 같이 인실리코(in-silico) 계산하였다.
- [0041] 용어 "할로", "수소" 및 "할라이드"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오드를 나타낸다. 할로의 특정한 예는 플루오로 및 클로로, 가장 특히 플루오로이다.
- [0042] 용어 "알킬"은 1 내지 7개의 탄소 원자의 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기를 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 더욱 특정한 실시양태에서 1 또는 2개의 탄소 원자를 갖는다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, s-부틸, 또는 t-부틸을 포함한다. 알킬의 특정한 예는 메틸 및 에틸이다.
- [0043] 용어 "알콕시"는 화학식  $-O-R$ (여기서, R은 알킬 기이다)의 기를 나타낸다. 알콕시 잔기의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 및 t-부톡시를 포함한다. 알콕시의 특정한 예는 메톡시 및 에톡시이다.
- [0044] 용어 "할로알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 하나 이상이 동일하거나 상이한 수소 원자, 특히 플루오로 원자로 대체되는 알킬 기를 나타낸다. 할로알킬의 예는 모노플루오로-, 다이플루오로- 또는 트라이플루오로-메틸, -에틸 또는 -프로필, 예를 들면, 3,3,3-트라이플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 플루오로메틸, 또는 트라이플루오로메틸을 포함한다. 용어 "폐할로알킬"은 알킬 기의 모든 수소 원자가 동일하거나 상이한 수소 원자로 대체되는 알킬 기를 나타낸다. 할로알킬의 특정한 예는 트라이플루오로메틸이다.
- [0045] 용어 "할로알콕시"는 알콕시 기의 수소 원자 중 하나 이상이 동일하거나 상이한 수소 원자, 특히 플루오로 원자로 대체되는 알콕시 기를 나타낸다. 할로알콕시의 예는 모노플루오로-, 다이플루오로- 또는 트라이플루오로-메톡시, -에톡시 또는 -프로폭시, 예를 들면, 3,3,3-트라이플루오로프로폭시, 2-플루오로에톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 플루오로메톡시, 또는 트라이플루오로메톡시를 포함한다. 용어 "폐할로알콕시"는 알콕시 기의 모든 수소 원자가 동일하거나 상이한 수소 원자로 대체되는 알콕시 기를 나타낸다. 할로알콕시의 특정한 예는 2,2,2-트라이플루오로에톡시이다.
- [0046] 용어 "이환형 고리 시스템"은 통상의 단일 또는 이중 결합(어닐링된 이환형 고리 시스템)을 통해, 3개 이상의 통상의 원자의 순서(가교된 이환형 고리 시스템)를 통해, 또는 통상의 단일 원자(스피로 이환형 고리 시스템)를 통해 서로 융합되는 2개의 고리를 나타낸다. 이환형 고리 시스템은 포화될 수 있거나, 부분적으로 불포화될 수 있거나, 불포화될 수 있거나, 방향족일 수 있다. 이환형 고리 시스템은 N, O 및 S로부터 선택되는 헤테로 원자를 포함할 수 있다.
- [0047] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 7개의 고리 탄소 원자의 1가 포화된 일환형 탄화수소 기를 나타낸다. 사이클로알킬에 대한 예는 사이클로프로필, 사이클로부탄일, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 사이클로알킬에 대한 특정한 예는 사이클로프로필이다.
- [0048] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로 원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인, 3 내지 9개의 고리 원자의 1가 포화된 또는 부분적으로 불포화된 일환형 또는 이환형 고리 시스템을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 고리 헤테로 원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인, 4 내지 7개의 고리 원자의 1가 포화된 일환형 고리

시스템이다. 일환형 포화된 헤테로사이클로알킬에 대한 예는 아지리딘일, 옥시란일, 아제티딘일, 옥세탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로푸란일, 테트라하이드로-티엔일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 이속사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 1,1-다이옥소-티오모폴린-4-일, 아제판일, 다이아제판일, 호모피페라진일, 또는 옥사제판일이다. 이환형 포화된 헤테로사이클로알킬에 대한 예는 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 퀴누클리딘일, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일, 3-옥사-9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일, 또는 3-티아-9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일이다. 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬에 대한 예는 다이하이드로푸릴, 이미다졸린일, 다이하이드로-옥사졸릴, 테트라하이드로-피리딘일, 또는 다이하이드로피란일이다. 헤테로사이클로알킬의 특정한 예는 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인, 포화된 또는 부분적으로 불포화된 일환형 또는 이환형 4- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬이다. 일환형 포화된 헤테로사이클로알킬에 대한 특정한 예는 피페리딘일 및 피페라진일이다. 일환형 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬에 대한 특정한 예는 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일이다. 이환형 포화된 헤테로사이클로알킬에 대한 예는 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2-일, 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일, 및 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일이다. 헤테로사이클로알킬에 대한 가장 특정한 예는 피페라진일이다.

[0049] 용어 "부착 부위의 반대쪽의 위치"는 환형 고리 시스템에서 원자의 위치를 나타낸다. 분자 골격의 나머지에 대한 일환형 고리의 부착점을 위치 1로 명명한 경우, 부착 부위의 반대쪽의 위치는 일환형 4-원 고리에 대하여 위치 3, 일환형 5-원 고리에 대하여 위치 3 또는 4, 일환형 6-원 고리에 대하여 위치 4, 및 일환형 7-원 고리에 대하여 위치 4 또는 5를 나타낸다. 이환형 고리 시스템에 대하여, 부착 위치의 반대쪽에 위치는 제 2 융합된 고리의 고리 원자(교두보 원자를 포함)를 나타낸다.

[0050] 용어 "방향족"은 문헌, 특히 [IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson(Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford(1997)]에 정의된 바와 같이 방향성의 통상적인 개념을 나타낸다.

[0051] 용어 "헤테로아틸"은 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인 5 내지 12개의 고리 원자의 1가 방향족 헤테로환형 일환형 또는 이환형 고리 시스템을 나타낸다. 헤테로아틸 잔기의 예는 피롤릴, 푸란일, 티엔일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사다이아졸릴, 티아다이아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피라진일, 피라졸릴, 피리다진일, 피리미딘일, 트리아진일, 아제핀일, 다이아제핀일, 이속사졸릴, 벤조푸란일, 이소티아졸릴, 벤조티엔일, 인돌릴, 이소인돌릴, 이소벤조푸란일, 벤조이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조옥사다이아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조트리아졸릴, 푸린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 또는 퀴녹살린일을 포함한다. 헤테로아틸에 대한 특정한 예는 N 및 O로부터 선택되는 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 이환형 9-원 헤테로아틸이다. 헤테로아틸에 대한 더욱 특정한 예는 이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 및 벤조[d]옥사졸-6-일이다. 가장 특정한 헤테로아틸은 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일이다.

[0052] 용어 "알킬렌"은 2 내지 7개의 탄소 원자의 2가 선형 포화된 탄화수소 기 또는 3 내지 7개의 탄소 원자의 2가 분지형 포화된 탄화수소 기를 나타낸다. 알킬렌 기의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 2-에틸부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌을 포함한다. 알킬렌의 특정한 예는 메틸렌 및 에틸렌이다.

[0053] 용어 "보호기"는 화학 반응이 합성 화학에서 이와 통상적으로 관련된 의미로 또 다른 비보호된 반응 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 다작용성 화합물에서 반응 부위를 선택적으로 차단하는 기를 나타낸다. 보호기는 적합한 지점에서 제거될 수 있다. 예시적인 보호기는 아미노-보호기, 카복시-보호기 또는 하이드록시-보호기이다.

[0054] 용어 "아미노-보호기"는 아미노 기를 보호하도록 의도된 기를 나타내고, 벤질, 벤질옥시카본일(카보벤질옥시, CBZ), Fmoc(9-플루오렌일메틸옥시카본일), p-메톡시벤질옥시카본일, p-니트로벤질옥시카본일, t-부톡시카본일(BOC), 및 트라이플루오로아세틸을 포함한다. 특정한 아미노-보호기는 t-부톡시카본일(BOC)이다. 이러한 기의 추가 예는 문헌[T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7], [E. Haslam, Protective Groups in Organic Chemistry, J.G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5] 및 [T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981]에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노 기"는 아미노- 보호기에 의해 치환된 아미노 기를 지칭한다.

[0055] 용어 "탈보호" 또는 "탈보호하는"은 선택적 반응이 완료된 후 보호기를 제거하는 공정을 나타낸다. 탈보호 시

약은 산, 염기 또는 수소, 특히 칼륨 또는 나트륨 카보네이트, 알코올성 용액 중 리튬 하이드록사이드, 메탄올 중 아연, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 팔라듐 촉매, 또는 붕소 트라이브로마이드를 포함한다. 가장 특정한 탈보호 시약은 염산이다.

- [0056] 용어 "활성 약학 성분"(또는 API)은 특정한 생물학적 활성을 갖는 약학 조성물에서의 화합물 또는 분자를 나타낸다.
- [0057] 용어 "약학 조성물"은 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적이라도 허용하는 그러한 형태의 제제를 지칭하고, 대상체에 투여될 수 있는 조성물이 허용되지 않는 독성인 추가 성분을 함유하지 않는다.
- [0058] 용어 "약학적으로 허용되는"은 일반적으로 안전하고 무독성이고 생물학적으로 또는 달리 바람직한 약학 조성물을 제조하는데 유용하고 수의학뿐만 아니라 인간 약학 용도에 허용가능한 물질의 속성을 나타낸다.
- [0059] 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 치료 활성이 없고 무독성인 임의의 성분, 예컨대 약학 생성물을 제형화하는데 사용된 분쇄기, 결합제, 충전제, 용매, 완충제, 독성제, 안정화제, 산화방지제, 계면활성제, 윤활제를 나타낸다.
- [0060] "약학적으로 허용되는 담체"는 활성 성분 이외에 약학 조성물의 성분을 지칭하고, 이는 대상체에 무독성이다. 약학적으로 허용되는 담체는 비제한적으로, 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함한다.
- [0061] "개인" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은 비제한적으로, 가축(예를 들면, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들면, 인간 및 비인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼 및 설치류(예를 들면, 마우스 및 래트)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 개인 또는 대상체는 인간이다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 대상체는 척수성 근위축증(SMA)을 갖는 인간이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 대상체는 2개의 염색체에서 SMN1 유전자의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되어 SMN1 유전자 기능의 손실을 초래하는 SMA를 갖는 인간이다.
- [0062] 용어 "척수성 근위축증"(또는 SMA)은 2개의 염색체에서 SMN1 유전자의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되어 SMN1 유전자 기능의 손실을 초래하는 질병에 관한 것이다. SMA의 증상은 근육 약화, 불량한 근긴장, 약한 눈물, 약한 기침, 기운이 없거나 쓰러지는 경향, 빨기 또는 삼키기의 어려움, 호흡 곤란, 폐 또는 이후에서 분비물의 축적, 땀에 젖은 손으로 짤 권 주먹, 혀의 움직임/진동, 종종 한쪽 면으로 기울어진 머리, 누워있는 경우에도 팔보다 더 약해지게 되는 다리, 빈번하게 개구리 다리 위치를 가정하는 다리, 수유 곤란, 호흡기 감염에 대한 증가된 민감성, 장/방광 약화, 정상 체중보다 낮은 체중, 지지 없이 앉을 수 없음, 걷기 실패, 기어가기 실패, 및 긴장 감퇴, 무반사, 및 두부 소마 세포의 손실과 관련된 다중 선천적 경축(관절만곡증)을 포함한다.
- [0063] 용어 "척수성 근위축증(SMA)을 치료하는" 또는 척수성 근위축증(SMA)의 치료"는 하기 효과 중 하나 이상을 포함한다: (i) SMA의 심각도의 감소 또는 개선; (ii) SMA 개시의 지연; (iii) SMA 진행의 억제; (iv) 대상체의 입원 기간 감소; (v) 대상체의 입원 기간 길이 감소; (vi) 대상체의 생존 증가; (vii) 대상체의 삶의 질 개선; (viii) SMA와 관련된 증상의 수 감소; (ix) SMA와 관련된 하나 이상의 증상의 심각도 감소 또는 개선; (x) SMA와 관련된 증상 기간의 감소; (xi) SMA와 관련된 증상의 재발 예방; (xii) SMA의 증상의 발달 또는 개시 억제; 및/또는 (xiii) SMA와 관련된 증상의 진행 억제.
- [0064] 더욱 특히, "SMA를 치료하는 것"은 하기 유의한 효과 중 하나 이상을 나타낸다: (i) 근력 손실의 감소; (ii) 근력의 증가; (iii) 근위축의 감소; (iv) 운동 기능 손실의 감소; (v) 운동 뉴런의 증가; (vi) 운동 뉴런 손실의 감소; (vii) 퇴화로부터 SMN 결핍된 운동 뉴런의 보호; (viii) 운동 기능의 증가; (ix) 폐 기능의 증가; 및/또는 (x) 폐 기능 손실의 감소.
- [0065] 상세하게, "SMA를 치료하는 것"은 기능적 능력을 야기하거나, 도움없이 일어나 앉기 위한 인간 영아 또는 인간 유아의 기능적 능력, 또는 도움없이 서거나, 도움없이 걸거나, 도움없이 뛰거나, 도움없이 호흡하거나, 도움없이 수면 동안 뒤집거나, 도움없이 삼키기 위한 인간 영아, 인간 유아, 인간 소아 또는 인간 성인의 기능적 능력을 유지하는데 도움을 준다.
- [0066] 약제, 예를 들면, 약학 조성물의 "효과량"은 목적인 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위해, 필요한 시간 동안 투여하기에 효과적인 양을 지칭한다.
- [0067] 용어 질병 상태의 "예방" 또는 이를 "예방하는"은 질병 상태에 노출되거나 이에 취약할 수 있지만, 아직 질병 상태를 경험하지 않았거나 질병 상태의 증상을 나타내지 않는 대상체에서 발달하지 않은 질병 상태의 임상적 증

상을 야기함을 나타낸다.

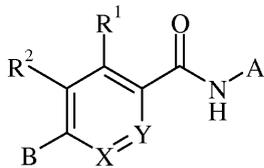
[0068] 용어 "전장 SMN2 소유전자 mRNA의 생성을 위한 EC<sub>1.5x</sub> 농도"(또는 "EC<sub>1.5x</sub> 소유전자")는 전장 SMN2 소유전자 mRNA의 양을 비히클-처리된 세포에 비해 1.5 배 이상의 수준으로 증가시키는데 효과적인 시험 화합물의 농도로서 정의된다.

[0069] 용어 "SMN 단백질 발현에 대한 EC<sub>1.5x</sub> 농도"(또는 "EC<sub>1.5x</sub> SMN 단백질")는 비히클 대조군으로부터 생성된 양과 비교하여, SMA 환자 섬유아 세포에서 SMN 단백질의 양의 1.5 배를 생성하는데 효과적인 시험 화합물의 농도로서 정의된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0070] 상세하게, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

[0071] [화학식 I]



[0072]

상기 식에서,

[0073]

X는 N 또는 CR<sup>3</sup>이고;

[0074]

Y는 N 또는 CR<sup>4</sup>이되, X 및 Y는 N이고;

[0075]

A는 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 2 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 이환형 9-원 헤테로아릴이고, 이때 A는 1, 2 또는 3개의 R<sup>5</sup>로 임의적으로 치환될 수 있고;

[0076]

B는 1 또는 2개의 고리 질소 원자를 포함하고 나머지 고리 원자가 탄소인 포화된 또는 부분적으로 불포화된 일환형 또는 이환형 4- 내지 9-원 헤테로사이클로알킬이고, 이때 B는 1, 2 또는 3개의 R<sup>6</sup>으로 임의적으로 치환될 수 있고;

[0077]

R<sup>1</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

[0078]

R<sup>2</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

[0079]

R<sup>3</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

[0080]

R<sup>4</sup>은 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시이고;

[0081]

각각의 R<sup>5</sup>는 할로, 시아노, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬 및 C<sub>3-7</sub>-사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0082]

각각의 R<sup>6</sup>은 C<sub>1-7</sub>-알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R<sup>6</sup>은 함께 C<sub>2-7</sub>-알킬렌을 형성한다.

[0083]

본 발명의 특정한 실시양태는, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0084]

추가로, 본원에 기재된 바와 같이 특정한 A, B, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>에 관한 모든 실시양태는 본원에 기재된 바와 같이 또 다른 A, B, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>6</sup>에 관한 임의의 다른 실시양태와 조합될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0085]

본 발명의 특정한 실시양태는, A가 이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘일 및 벤조[d]옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 1, 2 또는 3개의 R<sup>5</sup>로 임의적으로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물에 관한

[0086]

것이다.

[0087] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일 및 벤조[d]옥사졸-6-일로 이루어진 군으로부터 선택되고, 1, 2 또는 3개의 R<sup>5</sup>로 임의적으로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0088] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 2개의 C<sub>1-7</sub>-알킬로 치환된 이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 1 또는 2개의 C<sub>1-7</sub>-알킬로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬 및 1개의 할로로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬 및 1개의 C<sub>1-7</sub>-할로알킬로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬로 치환된 벤조[d]옥사졸-6-일, 및 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬 및 1개의 할로로 치환된 벤조[d]옥사졸-6-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0089] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 1 또는 2개의 R<sup>5</sup>로 임의적으로 치환될 수 있는 이미다조[1,2-a]피리딘일인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0090] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 1개의 C<sub>1-7</sub>-알킬 및 1개의 할로로 치환된 이미다조[1,2-a]피리딘-6-일인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0091] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일, 4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일, 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일, 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일, 및 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

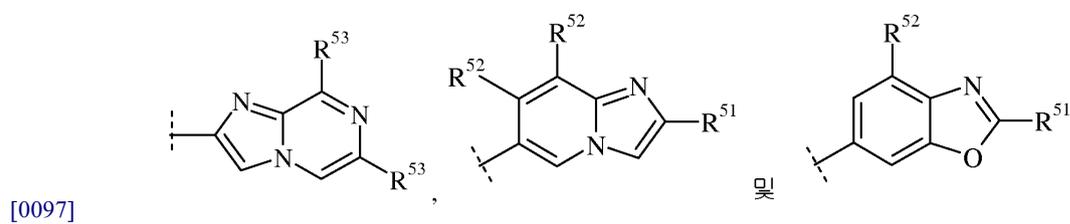
[0092] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일 및 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0093] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의 R<sup>5</sup>가 할로, C<sub>1-7</sub>-알킬 및 C<sub>1-7</sub>-할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0094] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의 R<sup>5</sup>가 메틸, 플루오로, 클로로 및 트라이플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0095] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 2개의 R<sup>5</sup>로 치환되고, 이때 1개의 R<sup>5</sup>가 메틸이고 다른 R<sup>5</sup>가 플루오로 또는 클로로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0096] 본 발명의 특정한 실시양태는, A가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> 및 R<sup>53</sup>이 수소, 할로, 시아노, C<sub>1-7</sub>-알킬, C<sub>1-7</sub>-할로알킬 및 C<sub>3-7</sub>-사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



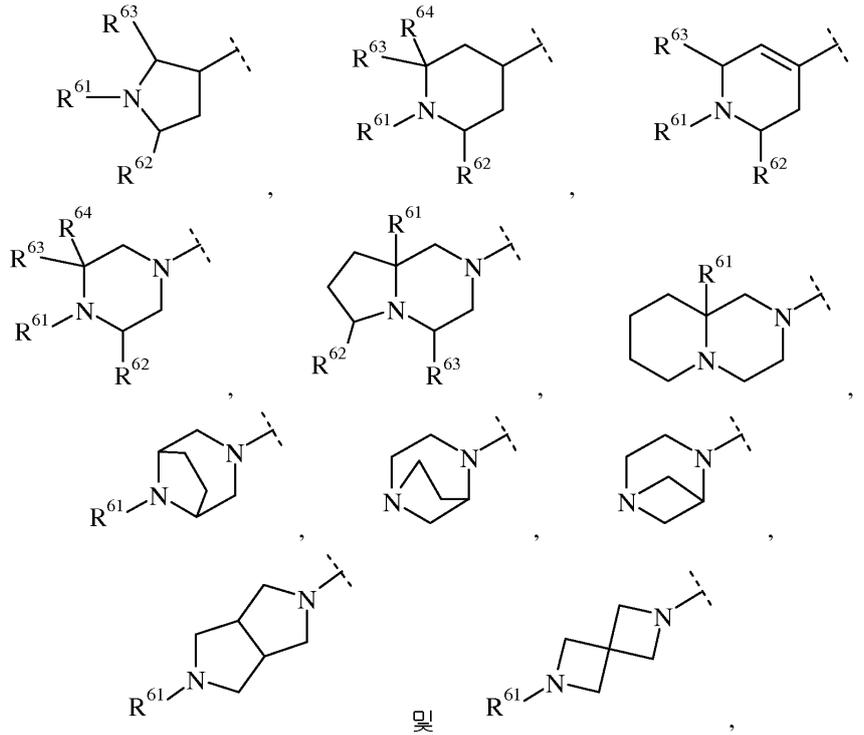
[0098] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> 및 R<sup>53</sup>이 수소, 메틸, 플루오로, 클로로, 및 트라이플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0099] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>51</sup>이 수소 및 C<sub>1-7</sub>-알킬로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0100] 본 발명의 더욱 특정한 실시양태는, R<sup>51</sup>이 수소 및 C<sub>1-2</sub>-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물

에 관한 것이다.

- [0101] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^{52}$ 가 수소, 할로, 시아노,  $C_{1-7}$ -알킬,  $C_{1-7}$ -할로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0102] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^{52}$ 가 수소, 할로, 시아노,  $C_{1-2}$ -알킬,  $C_{1-2}$ -할로알킬 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0103] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^{52}$ 가 수소 및 플루오로로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0104] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^{53}$ 이 수소, 클로로,  $C_{1-7}$ -알킬,  $C_{1-7}$ -할로알킬 및  $C_{3-7}$  사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0105] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^{53}$ 이 수소, 클로로,  $C_{1-2}$ -알킬,  $C_{1-2}$ -할로알킬 및 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0106] 본 발명의 특정한 실시양태는, 본원에 정의된 바와 같이 B가 또한 1개의 고리 질소 원자가 염기성인 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0107] 본 발명의 특정한 실시양태는, 본원에 정의된 바와 같이 B가 또한 이의 1, 2 또는 3개의 임의적인 치환기  $R^6$ 이 염기성 고리 질소 원자에 부착되고/되거나 염기성 고리 질소 원자에 직접 인접한 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0108] 본 발명의 특정한 실시양태는, B가 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘일, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄일, 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤릴, 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진일, 피페라진일, 및 피페리딘일로부터 선택되고, 각각이 1, 2 또는 3개의  $R^6$ 으로 임의적으로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0109] 본 발명의 특정한 실시양태는, B가 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일, 헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2-일, 피페라진-1-일, 및 피페리딘-4-일로부터 선택되고, 각각이 1, 2 또는 3개의  $R^6$ 으로 임의적으로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0110] 본 발명의 특정한 실시양태는, B가 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일 및 피페라진-1-일로부터 선택되고, 각각이 1, 2 또는 3개의  $R^6$ 으로 임의적으로 치환될 수 있는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0111] 본 발명의 특정한 실시양태는, B가 1, 2 또는 3개의  $R^6$ 으로 임의적으로 치환된 피페라진-1-일인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0112] 본 발명의 특정한 실시양태는, B가 피페라진-1-일, 3-메틸피페라진-1-일, 및 3,3-다이메틸피페라진-1-일로부터 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0113] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^6$ 이  $C_{1-7}$  알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0114] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^6$ 이 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0115] 본 발명의 특정한 실시양태는, 각각의  $R^6$ 이 메틸로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0116] 본 발명의 특정한 실시양태는, B가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때  $R^{61}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$  및  $R^{64}$ 가 수소 및  $C_{1-7}$ -알킬로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  및  $R^{63}$  중 2개가 함께  $C_{2-7}$ -알킬렌을 형성하는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:



- [0117]
- [0118] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup> 및 R<sup>64</sup>가 수소, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0119] 본 발명의 특정한 실시양태는, X가 CR<sup>3</sup>이고 Y가 CR<sup>4</sup>이거나, X가 N이고 Y가 CR<sup>4</sup>이거나, X가 CR<sup>3</sup>이고 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0120] 본 발명의 특정한 실시양태는, X가 CR<sup>3</sup>이고 Y가 CR<sup>4</sup>인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0121] 본 발명의 특정한 실시양태는, X가 N이고 Y가 CR<sup>4</sup>인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0122] 본 발명의 특정한 실시양태는, X가 CR<sup>3</sup>이고 Y가 N인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0123] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>1</sup>이 수소, 할로, C<sub>1-7</sub>-알콕시 또는 C<sub>1-7</sub>-할로알콕시인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0124] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>1</sup>이 수소, 플루오로, 메톡시, 에톡시 또는 트라이플루오로에톡시인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0125] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>1</sup>이 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0126] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>2</sup>가 수소, 할로 또는 C<sub>1-7</sub>-알킬인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0127] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>2</sup>가 수소, 플루오로 또는 메틸인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0128] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>2</sup>가 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0129] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>3</sup>이 수소 또는 할로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0130] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>3</sup>이 수소 또는 플루오로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0131] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>3</sup>이 수소인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

- [0132] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>4</sup>가 수소, 할로 또는 C<sub>1-7</sub>-알콕시인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0133] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>4</sup>가 수소 또는 할로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0134] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>4</sup>가 수소, 플루오로, 메톡시, 에톡시 또는 트라이플루오로에톡시인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0135] 본 발명의 특정한 실시양태는, R<sup>4</sup>가 수소 또는 플루오로인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0136] 본 발명의 화학식 I의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0137] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0138] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0139] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-벤즈아미드;
- [0140] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0141] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0142] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0143] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0144] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0145] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피롤린아미드;
- [0146] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피롤린아미드;
- [0147] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(피페라진-1-일)피롤린아미드;
- [0148] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0149] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0150] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0151] 6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0152] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴아미드;
- [0153] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피롤린아미드;
- [0154] rac-2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0155] N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0156] rac-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0157] (S)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0158] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0159] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드;
- [0160] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0161] (S)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)니코틴아미드;
- [0162] N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-피페라진-1-일-니코틴아미드;
- [0163] rac-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)-니코틴아미드;

- [0164] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0165] rac-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0166] 4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드;
- [0167] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [0168] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0169] (S)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-4-(S)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-벤즈아미드;
- [0170] (R)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤즈아미드;
- [0171] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [0172] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0173] rac-N-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0174] rac-2-플루오로-N-(2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0175] rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0176] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0177] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0178] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0179] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0180] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0181] rac-2,3-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0182] rac-2,5-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0183] rac-5-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0184] rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0185] rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0186] (S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0187] (R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0188] rac-N-(2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0189] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0190] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0191] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0192] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-플루오로-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0193] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,6-다이플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0194] 2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0195] 2-플루오로-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0196] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;

- [0197] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;
- [0198] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0199] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린아미드;
- [0200] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0201] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0202] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0203] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0204] 4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0205] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0206] 4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0207] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0208] 2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0209] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0210] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0211] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시니코틴아미드;
- [0212] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0213] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0214] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0215] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0216] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0217] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페리딘-4-일)벤즈아미드; 및
- [0218] rac-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드.
- [0219] 본 발명의 화학식 I의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0220] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0221] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0222] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-벤즈아미드;
- [0223] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0224] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0225] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0226] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0227] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0228] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0229] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;

- [0230] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0231] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0232] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0233] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0234] 6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드;
- [0235] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드;
- [0236] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0237] rac-2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0238] N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0239] rac-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0240] (S)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0241] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0242] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드;
- [0243] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0244] (S)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)니코틴아미드;
- [0245] N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-피페라진-1-일-니코틴아미드;
- [0246] rac-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)-니코틴아미드;
- [0247] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0248] rac-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0249] 4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드;
- [0250] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [0251] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0252] (S)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-4-(S)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-벤즈아미드;
- [0253] (R)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤즈아미드;
- [0254] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [0255] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0256] rac-N-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0257] rac-2-플루오로-N-(2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0258] rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드;

- [0259] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0260] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0261] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0262] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0263] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0264] rac-2,3-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0265] rac-2,5-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0266] rac-5-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드;
- [0267] rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드 하이드로클로라이드;
- [0268] rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0269] (S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0270] (R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0271] rac-N-(2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0272] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드;
- [0273] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0274] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0275] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-플루오로-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0276] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,6-다이플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 트라이하이드로클로라이드;
- [0277] 2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0278] 2-플루오로-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0279] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0280] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드;
- [0281] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드 다이하

이드로클로라이드;

- [0282] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0283] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0284] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0285] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0286] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0287] 4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0288] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0289] 4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0290] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0291] 2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0292] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0293] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0294] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시니코틴아미드;
- [0295] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0296] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드;
- [0297] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0298] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드;
- [0299] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0300] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페리딘-4-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드; 및
- [0301] rac-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드.
- [0302] 본 발명의 화학식 I의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0303] rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0304] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0305] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0306] rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0307] rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0308] (S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0309] (R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0310] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0311] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-플루오로-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0312] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아

미드;

[0313] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;

[0314] 4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;

[0315] 4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;

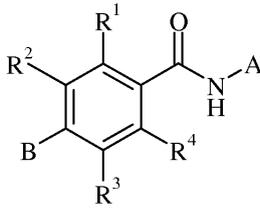
[0316] 2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;

[0317] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드; 및

[0318] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드.

[0319] 본 발명의 특정한 실시양태는, 하기 화학식 I'의 화합물에 관한 것이다:

[0320] [화학식 I']



[0321]

[0322] 상기 식에서,

[0323] A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 본원에 기재된 바와 같다.

[0324] 본 발명의 화학식 I'의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0325] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0326] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0327] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-벤즈아미드;

[0328] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0329] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0330] rac-2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0331] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0332] rac-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0333] 4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드;

[0334] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;

[0335] (S)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-4-(S)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-벤즈아미드;

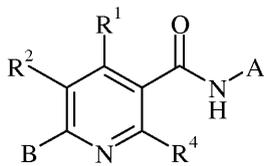
[0336] (R)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤즈아미드;

[0337] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;

[0338] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0339] rac-N-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

- [0340] rac-2-플루오로-N-(2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0341] rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0342] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0343] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0344] rac-2,3-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0345] rac-2,5-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0346] rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0347] (S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0348] (R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0349] rac-N-(2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0350] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0351] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,6-다이플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0352] 2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0353] 2-플루오로-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0354] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;
- [0355] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;
- [0356] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드; 및
- [0357] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페리딘-4-일)벤즈아미드.
- [0358] 본 발명의 특정한 실시양태는, 하기 화학식 I'의 화합물에 관한 것이다:
- [0359] [화학식 I']



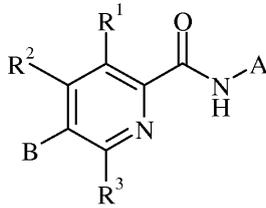
- [0360] 상기 식에서,
- [0361] A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>는 본원에 기재된 바와 같다.
- [0362] 본 발명의 화학식 I'의 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0364] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0365] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0366] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0367] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0368] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0369] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0370] 6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;

- [0371] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴아미드;
- [0372] N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0373] rac-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0374] (S)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0375] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0376] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드;
- [0377] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0378] (S)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)니코틴아미드;
- [0379] N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-피페라진-1-일-니코틴아미드;
- [0380] rac-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)-니코틴아미드;
- [0381] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0382] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0383] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0384] rac-5-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0385] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0386] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0387] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0388] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0389] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0390] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0391] 4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0392] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0393] 4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0394] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0395] 2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0396] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0397] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0398] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시니코틴아미드;
- [0399] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0400] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0401] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0402] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0403] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드; 및

[0404] rac-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드.

[0405] 본 발명의 특정한 실시양태는, 하기 화학식 I'''의 화합물에 관한 것이다:

[0406] [화학식 I''']



[0407]

[0408] 상기 식에서,

[0409] A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 본원에 기재된 바와 같다.

[0410] 본 발명의 화학식 I'''의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0411] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;

[0412] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;

[0413] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(피페라진-1-일)피콜린아미드;

[0414] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;

[0415] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;

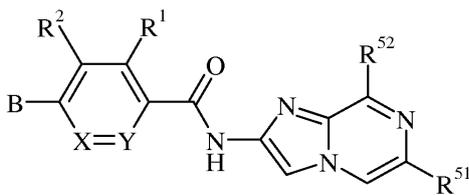
[0416] rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;

[0417] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-플루오로-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드; 및

[0418] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린아미드.

[0419] 본 발명의 특정한 실시양태는, 하기 화학식 I<sup>a</sup>의 화합물에 관한 것이다:

[0420] [화학식 I<sup>a</sup>]



[0421]

[0422] 상기 식에서,

[0423] B, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>51</sup> 및 R<sup>52</sup>는 본원에 기재된 바와 같다.

[0424] 본 발명의 화학식 I<sup>a</sup>의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0425] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0426] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0427] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-벤즈아미드;

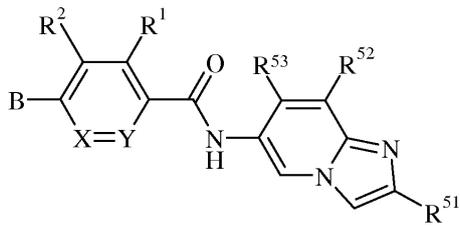
[0428] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

[0429] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

- [0430] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0431] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0432] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0433] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0434] rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드; 및
- [0435] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(피페라진-1-일)피콜린아미드.

[0436] 본 발명의 특정한 실시양태는, 하기 화학식 I<sup>b</sup>의 화합물에 관한 것이다:

[0437] [화학식 I<sup>b</sup>]



[0438]

[0439] 상기 식에서,

[0440] B, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup> 및 R<sup>53</sup>은 본원에 기재된 바와 같다.

[0441] 본 발명의 화학식 I<sup>b</sup>의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [0442] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0443] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0444] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0445] 6-(헥사하이드로피콜로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0446] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(2,6-다이아자스피로[3.3]헵탄-2-일)니코틴아미드;
- [0447] rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0448] rac-2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0449] N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0450] rac-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0451] (S)-6-(헥사하이드로피콜로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0452] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드;
- [0453] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피콜로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [0454] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0455] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피콜로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드;
- [0456] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0457] rac-N-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;

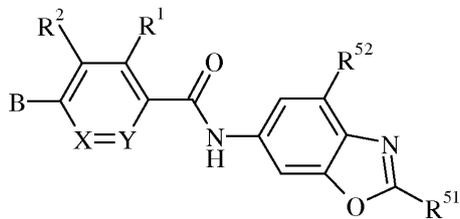
- [0458] rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0459] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0460] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0461] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0462] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0463] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0464] rac-2,3-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0465] rac-2,5-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0466] rac-5-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0467] rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0468] rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0469] (S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0470] (R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0471] rac-N-(2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0472] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0473] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0474] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0475] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-플루오로-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드;
- [0476] rac-N-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,6-다이플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0477] 2-플루오로-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0478] 2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;
- [0479] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드;
- [0480] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0481] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린아미드;
- [0482] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0483] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0484] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0485] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0486] 4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0487] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0488] 4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0489] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드;
- [0490] 2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0491] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴

아미드;

- [0492] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0493] 6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시니코틴아미드;
- [0494] rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0495] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0496] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0497] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0498] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드;
- [0499] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페리딘-4-일)벤즈아미드; 및
- [0500] rac-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드.

[0501] 본 발명의 특정한 실시양태는, 하기 화학식 I<sup>c</sup>의 화합물에 관한 것이다:

[0502] [화학식 I<sup>c</sup>]



[0503]

[0504] 상기 식에서,

[0505] B, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>51</sup> 및 R<sup>52</sup>는 본원에 기재된 바와 같다.

[0506] 본 발명의 화학식 I<sup>c</sup>의 특정한 화합물은 하기 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

- [0507] 6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드;
- [0508] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드;
- [0509] (S)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)니코틴아미드;
- [0510] N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-피페라진-1-일-니코틴아미드;
- [0511] rac-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)-니코틴아미드;
- [0512] N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0513] rac-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드;
- [0514] 4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드;
- [0515] (S)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-4-(S)-헥사하이드로-피롤로[1,2-a]피라진-2-일-벤즈아미드;
- [0516] (R)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤즈아미드;
- [0517] rac-2-플루오로-N-(2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드; 및
- [0518] 2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드.

[0519] 제조 과정

[0520] 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 당해 분야에 공지된 표준 방법에 따라 제조된다.

[0521] 특정한 실시양태에서, 본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이고, 하기를 포함한다:

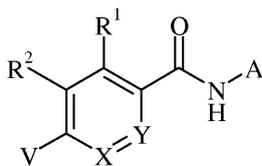
[0522] (a) 하기 화학식 II의 화합물을 촉매(예를 들면, 트리스(다이벤질리덴-아세톤)다이팔라듐(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>), 리간드(예를 들면, 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(BINAP)), 염기(예를 들면, 세슘 카보네이트) 및 용매(예를 들면, 톨루엔)의 존재하에 화학식 B-H의 화합물과 부크발트-하르트비크 아미노화 반응시키는 단계(이때, 화학식 B-H의 화합물의 수소 H는 B의 고리 질소 원자에 결합하고, V는 클로로 또는 브로모이고, A, B, X, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 바와 같다);

[0523] (b) 용매(예를 들면, 다이메틸 설펁사이드(DMSO), N-메틸피롤리돈(NMP), 또는 다이메틸포름아미드(DMF)) 중에서 가열하여(예를 들면, T = 120°C 내지 200°C) 화학식 II의 화합물과 화학식 B-H의 화합물 사이에 친핵성 방향 치환 반응시키는 단계(이때, 화학식 B-H의 화합물의 수소 H는 B의 고리 질소 원자에 결합하고, X가 CR<sup>3</sup>이면 V는 플루오로이거나, X가 N이면 V는 클로로이고, A, B, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 상기 정의된 바와 같다);

[0524] (c) 화학식 II의 화합물을 염기(예를 들면, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 및 촉매(예를 들면, PdCl<sub>2</sub>)의 존재하에 화학식 PG-B-pinB의 화합물과 스즈키 커플링 반응시킨 후, PG를 제거하는 단계(이때, pinB는 B의 고리 탄소 원자에 부착되는 피나콜 보란일(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이고, PG는 아미노-보호기, 예컨대 t-부톡시카본일(BOC)이고, V는 플루오로 또는 클로로이고, A, B, X, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 바와 같다); 또는

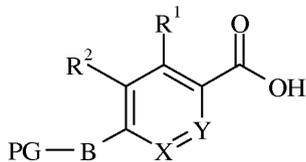
[0525] (d) 하기 화학식 III의 화합물을 3차 아민(예를 들면, N,N-다이이소프로필에틸아민(DIPEA) 또는 트라이에틸아민(TEA)) 및 커플링 시약(예를 들면, 2-(1H-7-아자벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄(HATU) 또는 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU))의 존재하에 화학식 A-NH<sub>2</sub>의 화합물과 아미드화 반응 시킨 후, 임의적으로 PG를 제거하는 단계(이때, PG는 임의적인 아미노-보호기, 예컨대 t-부톡시카본일(PG)이고, A, B, X, Y, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기 정의된 바와 같다):

[0526] [화학식 II]



[0527]

[0528] [화학식 III]



[0529]

[0530] 특히, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 본원의 실시예에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0531] 약학 조성물

[0532] 또 다른 실시양태는 본 발명의 화합물 및 치료 불활성인 담체, 희석제 또는 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물 또는 약제, 뿐만 아니라 상기 조성물 및 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 사용 방법을 제공한다.

- [0533] 조성물은 우수한 의료 실시와 일치하는 방식으로 제형화되고, 복용되고, 투여된다. 이와 관련한 고려 인자는 치료될 특정한 장애, 치료될 특정한 포유동물, 개인 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의사에게 공지된 다른 인자를 포함한다.
- [0534] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 방식, 예컨대 경구, 국소(구강 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 척추강내, 및 경막의 및 비강내, 및 필요한 경우 국소 치료, 병소내 투여로 투여될 수 있다. 비경구 투입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0535] 본 발명의 화합물은 임의의 통상적인 투여 형태, 예를 들면, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌제, 젤, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 약학 제제에 통상적인 성분, 예를 들면, 희석제, 담체, pH 개질제, 보존제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미료, 착색제, 향미료, 삼투압을 바꾸기 위한 염, 완충제, 차폐제, 산화방지제, 및 추가 활성제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 여전히 다른 치료 가치 있는 물질을 포함할 수 있다.
- [0536] 전형적인 제형은, 본 발명의 화합물과 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 잘 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[Ansel H.C. et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia]; [Gennaro A.R. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia]; 및 [Rowe R.C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press, Chicago]에 상세하게 기재되어 있다. 제형은 또한 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활주제, 가공 보조제, 착색제, 감미료, 방향제, 향미제, 희석제 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물)의 우아한 제시를 제공하거나 약학 생성물(즉, 약제)의 제조를 돕는 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0537] 본 발명의 화합물이 투여될 수 있는 투여량은 넓은 제한 내에서 달라질 수 있고, 물론 각각의 특정한 경우에 개인 요건에 맞춰질 수 있을 것이다. 일반적으로, 비록 상한치가 필요하거나 초과될 수 있을지라도 경구 투여의 경우 한 사람당 화학식 I의 화합물의 약 0.01 내지 1000 mg의 일일 투여량이 적합하다.
- [0538] 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 30 내지 90 mg의 무수 락토스, 약 5 내지 40 mg의 나트륨 크로스카멜로스, 약 5 내지 30 mg의 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30, 및 약 1 내지 10 mg의 마그네슘 스테아레이트로 제형화된 약 100 mg 내지 500 mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 정제이다. 분말화된 성분을 먼저 함께 혼합한 후 PVP의 용액과 혼합한다. 생성된 조성물을 건조하고, 과립화하고, 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고, 통상적인 장치를 사용하여 정제 형태로 압축할 수 있다.
- [0539] 에어로졸 제형의 예는, 예를 들면, 적합한 완충 용액, 예를 들면 포스페이트 완충액 중 10 내지 100 mg의 본 발명의 화합물을 용해하고, 필요한 경우 긴장제, 예를 들면 염, 예컨대 나트륨 클로라이드를 첨가하여 제조될 수 있다. 용액을 예를 들면 0.2  $\mu$ m 필터를 사용하여 여과하여 불순물 및 오염물을 제거할 수 있다.
- [0540] **용도**
- [0541] 상기한 바와 같이, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 가치있는 약리 특성을 갖고, SMN1 및/또는 SMN2 유전자로부터 전사된 mRNA로 SMN1 및/또는 SMN2의 엑손 7의 포함을 강화함으로써 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 SMN 단백질의 발현을 증가시킴이 밝혀졌다.
- [0542] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 약물과 조합하여 SMN1 유전자에서의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되고/되거나 SMN1 유전자 기능의 손실 또는 결핍과 관련된 질병의 치료 또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 이러한 질병은 비제한적으로 척수성 근위축증(SMA)을 포함한다.
- [0543] 본 발명의 특정한 실시양태는, 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 상기 정의된 바와 같은 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0544] 본 발명의 특정한 실시양태는, SMN1 유전자에서의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되고/되거나 SMN1 유전자 기능의 손실 또는 결핍과 관련된 질병의 치료 또는 예방, 특히 척수성 근위축증(SMA)의 치료 또는 예방을 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0545] 본 발명의 특정한 실시양태는, 치료 활성 물질로서 사용하기 위한, 특히 SMN1 유전자에서의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되고/되거나 SMN1 유전자 기능의 손실 또는 결핍과 관련된 질병의 치료 또는 예방, 특히

척수성 근위축증(SMA)의 치료 또는 예방을 위한 치료 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0546] 본 발명의 특정한 실시양태는, SMN1 유전자에서의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되고/되거나 SMN1 유전자 기능의 손실 또는 결핍과 관련된 질병의 치료 또는 예방, 특히 척수성 근위축증(SMA)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0547] 본 발명의 특정한 실시양태는, 대상체에게 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, SMN1 유전자에서의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되고/되거나 SMN1 유전자 기능의 손실 또는 결핍과 관련된 질병의 치료 또는 예방, 특히 척수성 근위축증(SMA)의 치료 또는 예방을 위한 방법에 관한 것이다.

[0548] 본 발명의 특정한 실시양태는, SMN1 유전자에서의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되고/되거나 SMN1 유전자 기능의 손실 또는 결핍과 관련된 질병의 치료 또는 예방, 특히 척수성 근위축증(SMA)의 치료 또는 예방을 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0549] 본 발명의 특정한 실시양태는, SMN1 유전자에서의 비활성화 돌연변이 또는 결실에 의해 야기되고/되거나 SMN1 유전자 기능의 손실 또는 결핍과 관련된 질병의 치료 또는 예방, 특히 척수성 근위축증(SMA)의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 상기 약제는 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

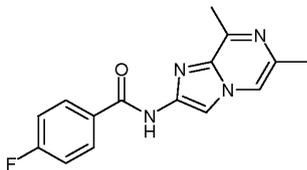
[0550] 실시예

[0551] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더욱 완전히 이해될 것이다. 그러나, 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 이해되지 않아야 한다.

[0552] 중간체의 제조

[0553] 실시예 A.1

[0554] N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-플루오로벤즈아미드의 제조



[0555]

[0556] 다이옥산(2.0 ml) 중 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-아민 트라이하이드로클로라이드(실시예 B.1)(134 mg, 494 mol) 및 N-에틸다이소프로필아민(320 mg, 420 ℓ, 2.47 mmol)의 혼합물에 다이옥산(0.5 ml) 중 4-플루오로벤조일 클로라이드(80 mg, 60.3 ℓ, 494 mol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 고체를 물에 취하고, 현탁액을 15 분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물(125 mg, 89%)을 수득하였다. MS(m/e): 285.4(M+H<sup>+</sup>).

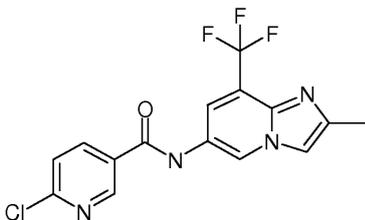
[0557] 실시예 A.1과 유사하게, 하기 표의 실시예 A.2 내지 A.7을 아실클로라이드 및 아민 유도체로부터 제조하였다:

실시예 번호	구조	분류 명칭	출발 물질
A.2		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2,4-다이플루오로벤즈아미드	6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-아민 트라이하이드로클로라이드(실시예 B.1) 및 2,4-다이플루오로벤조일 클로라이드(시판중)
A.3		6-클로로-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)니코틴아미드	6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-아민 트라이하이드로클로라이드(실시예 B.1) 및 6-클로로티코틴오일 클로라이드(시판중)
A.4		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-플루오로피리딘아미드	6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-아민 트라이하이드로클로라이드(실시예 B.1) 및 5-플루오로-피리딘-2-카본일 클로라이드(717871-83-5)
A.5		6-클로로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드	2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로브로마이드(시판중) 및 6-클로로티코틴오일 클로라이드(시판중)
A.6		5-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)피리딘아미드	2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로브로마이드(시판중) 및 5-플루오로-피리딘-2-카본일 클로라이드(717871-83-5)
A.7		2,4-다이플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드	2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로브로마이드(시판중) 및 2,4-다이플루오로벤조일 클로라이드(시판중)

[0558]

[0559] 실시예 A.8

[0560] 6-클로로-N-(2-메틸-8-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-니코틴아미드의 제조

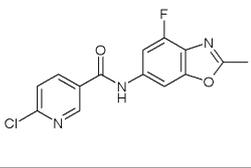
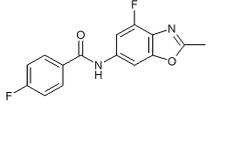


[0561]

[0562] 아르곤하에 실온에서 DMF(4 ml) 중 6-클로로니코틴산(332 mg, 2.11 mmol)의 용액을 HATU(O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)(1.2 g, 3.16 mmol) 및 N,N-다이이소프로필에틸아민(1.4 ml, 8.42 mmol)에 첨가하였다. 5 분 동안 교반 후, 2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로클로라이드(실시예 B.2)(530 mg, 2.11 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 수성 바이카보네이트에 취하였다. 수층을 에틸 아세테이트

로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 혼합물을 다이클로로메탄 및 메탄올(0 내지 5%)로부터 형성된 구배로 용리하는 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0563] 실시예 A.8과 유사하게, 하기 표의 실시예 A.9 및 A.10을 산 및 아민 유도체로부터 제조하였다:

실시예 번호	구조	분류 명칭	출발 물질
A.9		6-클로로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드	4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-아민 하이드로클로라이드(실시예 B.3) 및 6-클로로니코틴산(시판중)
A.10		4-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드	4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-아민 하이드로클로라이드(실시예 B.3) 및 4-플루오로벤조산(시판중)

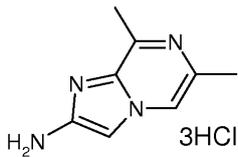
[0564]

**실시예 B.1**

[0565]

**6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-아민 트라이하이드로클로라이드의 제조**

[0566]



[0567]

a) 단계 1: 에틸 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실레이트 하이드로브로마이드

[0568]

DME(6.00 ml) 중 3,5-다이메틸피라진-2-아민(200 mg, 1.62 mmol)의 용액에 에틸 3-브로모-2-옥소프로판오에이트(380 mg, 245  $\mu$ l, 1.95 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 현탁액을 여과하고 다이메톡시에탄으로 세척하였다. 여액을 에탄올(4 ml)에 취하고 1.5 시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고 에탄올로 세척하여 연황색 고체로서 표제 화합물(323 mg, 66.3%)을 수득하였다. MS(m/e): 220.1(M+H<sup>+</sup>).

[0569]

b) 단계 2: 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 하이드로클로라이드

[0570]

질소하에 실온에서 에탄올(6 ml) 및 물(3 ml) 중 에틸 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실레이트 하이드로브로마이드(300 mg, 0.999 mmol)의 용액에 2 M 나트륨 하이드록사이드(1.05 ml, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 2 M HCl 용액(1 ml)으로 산성화하였다. 생성된 현탁액을 0°C로 냉각하고, 여과하고, 차가운 다이에틸 에터로 세척하고 건조시켜 연갈색 고체로서 표제 화합물(128 mg, 56.3%)을 수득하였다. MS(m/e): 192.1(M+H<sup>+</sup>).

[0571]

c) 단계 3: t-부틸 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일카바메이트

[0572]

질소하에 실온에서 t-부탄올(50.9 ml) 중 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-카복실산 하이드로클로라이드(5 g, 22.0 mmol)의 현탁액에 트리아에틸아민(9.17 ml, 65.9 mmol)을 첨가하였다. 10 분 동안 교반 후, 다이페닐 포스포릴 아지드(4.85 ml, 22.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 수성 바이카보네이트에 취하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 주황색 오일을 n-헵탄 및 에틸 아세테이트(0 내지 60%)로부터 형성된 구배로 용리하는 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말로서 표제 화합물(3.57 g, 수율 62.0%)을 수득하였다. MS(m/e): 263.5(M+H<sup>+</sup>).

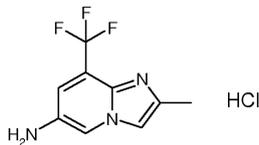
[0573]

[0574] d) 단계 4: 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-아민 트라이하이드로클로라이드

[0575] 질소하에 실온에서 메탄올(35.7 ml) 중 t-부틸 6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일카바메이트(3.57 g, 13.6 mmol)의 황색 용액에 수소 클로라이드(34.0 ml, 136 mmol, 다이옥산 중 4 M)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 황색 고체로서 표제 화합물(3.66 g, 99%)을 수득하였다. MS(m/e): 163.2(M+H<sup>+</sup>).

[0576] **실시예 B.2**

[0577] **2-메틸-8-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드의 제조**



[0578] a) 단계 1: 6-브로모-2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘

[0580] 30 ml 밀봉된 반응기에서, 5-브로모-3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-아민(CAS:79456-34-1)(2.5 g, 10.4 mmol)을 아세트니트릴(25 ml) 중 1-클로로프로판-2-온(1.04 ml, 12.4 mmol)과 합하고 2 일 동안 130°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화된 수성 나트륨 바이카보네이트 용액(100 ml)으로 급랭하였다. 반응 생성물을 에틸아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조절 잔사를 n-헥산 및 에틸 아세테이트(0 내지 25%)로부터 형성된 구배로 용리하는 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 분홍색 고체로서 표제 화합물(1.2 g, 수율 41.5%)을 수득하였다.

[0581] b) 단계 2: N-(다이페닐메틸렌)-2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민

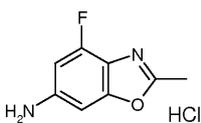
[0582] 250 mL 배형 플라스크 내에서, 6-브로모-2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘(2.79 g, 10.0 mmol), rac 2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프탈렌(623 mg, 1.00 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(224 mg, 1.00 mmol), 세슘 카보네이트(8.14 g, 25.0 mmol) 및 다이페닐메탄이민(2.48 g, 2.3 ml, 13.0 mmol)을 THF(70 ml)와 합하여 주황색 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 70°C로 가열하고 23 시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 에틸아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조절 잔사를 n-헥산 및 에틸 아세테이트(0 내지 25%)로부터 형성된 구배로 용리하는 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물(2.33 g, 수율 61.0%)을 수득하였다. MS(m/e): 380.5(M+H<sup>+</sup>).

[0583] c) 단계 3: 2-메틸-8-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드

[0584] 다이옥산(20 ml) 중 N-(다이페닐메틸렌)-2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민(2.3 g, 6.06 mmol)의 용액에 1 N HCl(7.58 ml, 7.58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 아세트니트릴로 마쇄하였다. 백색 고체를 여과하고, 아세트니트릴로 세척하고 건조하여 백색 고체로서 예상된 화합물(1.08 g, 71%)을 수득하였다. MS(m/e): 216.5(M+H<sup>+</sup>).

[0585] **실시예 B.3**

[0586] **4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-아민 하이드로클로라이드의 제조**



[0587] a) 단계 1: 6-브로모-4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸

[0589] N-메틸-2-피롤리돈(25 ml) 중 4'-브로모-2',6'-다이플루오로아세트아닐라이드(4.0 g, 15.6 mmol, CAS: 658072-14-1)의 용액에 세슘 카보네이트(10.3 g, 31.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 150°C에서 가열하였다. 이어서, 반응 생성물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 염수로

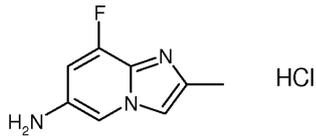
세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조질 잔사를 n-헵탄 및 에틸 아세테이트(20% 내지 50%)로부터 형성된 구배로 용리하는 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연갈색 고체로서 표제 화합물(1.5 g, 42%)을 수득하였다. MS(m/e): 273.1(M+H+MeCN).

[0590] b) 단계 2: 4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-아민 하이드로클로라이드

[0591] 실시예 B.2(단계: 2 및 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 6-브로모-4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸로 부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 216.5(M+H<sup>+</sup>).

[0592] **실시예 B.4**

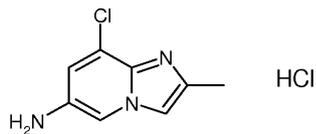
[0593] 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드의 제조



[0594] 실시예 B.2(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 5-브로모-3-플루오로-피리딘-2-일아민 (CAS: 748812-37-5)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 166.2(M+H<sup>+</sup>).

[0596] **실시예 B.5**

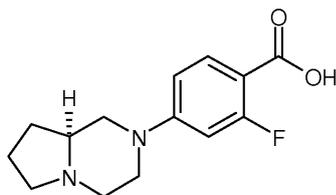
[0597] 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로클로라이드의 제조



[0598] 실시예 B.2(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 5-브로모-3-클로로-피리딘-2-일아민 (CAS: 38185-55-6)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 182.1(M+H<sup>+</sup>).

[0600] **실시예 C.1**

[0601] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조산의 제조



[0602] a) 단계 1: (S)-메틸 2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조에이트

[0604] 톨루엔(1.5 ml)을 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트(200 mg, 832 mol) 및 (S)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진(130 mg, 999 mol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 세슘 카보네이트(407 mg, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 이어서, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(22.9 mg, 25.0 mol) 및 BINAP(46.7 mg, 74.9 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 110°Cp서 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 물 및 에틸아세테이트를 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수층을 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조질 주황색 오일을 n-헵탄 및 에틸 아세테이트(0 내지 80%)로부터 형성된 구배로 용리하는 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물(121 mg, 수율 52.2%)을 수득하였다. MS(m/e): 279.5(M+H<sup>+</sup>).

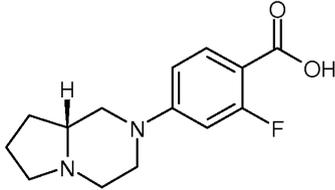
[0605] b) 단계 2: (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조산

[0606] 테트라하이드로푸란(51 l), 메탄올(25 l) 및 물(25 l) 중 (S)-메틸 2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-

a]피라진-2(1H)-일)벤조에이트(100 mg, 359 μmol)의 용액에 리튬 하이드록사이드 일수화물(45.2 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켰다. 2 N HCl을 pH 3 내지 4로 적가하였다. 다이클로로메탄을 첨가하고, 수층을 다이클로로메탄으로 3회 추출하였다. 5 N NaOH를 수성 상에 첨가하여 pH를 6으로 올렸다. 용액을 증발시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 및 메탄올에 현탁하고, 여과하고 증발시켜 무색 오일로서 표제 화합물(82 mg, 86.4%)을 수득하였다. MS(m/e): 265.5(M+H<sup>+</sup>).

[0607] 실시예 C.2

[0608] (R)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조산의 제조

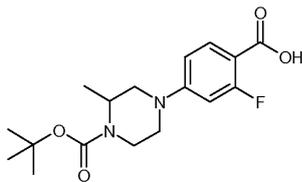


[0609]

[0610] 실시예 C.1(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 4-브로모-2-플루오로벤조에이트 및 (R)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0611] 실시예 C.3

[0612] rac-4-(4-(t-부톡시카보닐)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산의 제조



[0613]

[0614] a) 단계 1: rac-t-부틸 4-(4-(에톡시카보닐)-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트

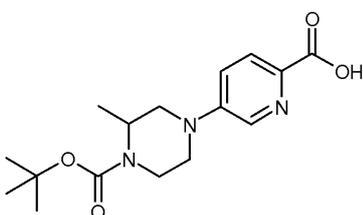
[0615] DMA(2 ml) 중 에틸 2,4-다이플루오로벤조에이트(200 mg, 1.07 mmol) 및 2-메틸피페라진(538 mg, 5.37 mmol)의 용액을 100℃로 마이크로파 반응기에서 15 분 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 설레이트로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 다이클로로메탄(2.00 ml) 중 이 조질 물질 및 트라이에틸아민(131 mg, 1.29 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하였다. 다이클로로메탄(0.5 ml) 중 다이-t-부틸 다이카보네이트(352 mg, 1.61 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하였다. 층을 분리하였다. 수층을 다이클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 설레이트로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조질 생성물을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 20)로 정제하여 연황색 오일로서 표제 화합물(155 mg, 34%)을 수득하였다.

[0616] b) 단계 2: rac-4-(4-(t-부톡시카보닐)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산

[0617] 실시예 C.1(단계 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, rac-t-부틸 4-(4-(에톡시카보닐)-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0618] 실시예 C.4

[0619] rac-4-(6-카복시-피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1 카복실산 t-부틸 에스터의 제조

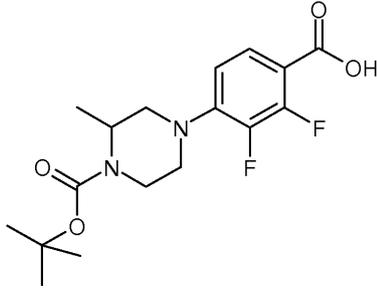


[0620]

[0621] DMA(2.00 ml) 중 5-플루오로피콜린산(0.47 g, 3.33 mmol) 및 2-메틸피페라진 N1 Boc(1.00 g, 5.00 mmol)의 용액을 160°C로 마이크로파 반응기에서 1 시간 동안 가열하였다. 용매를 고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 물에 취하고, pH 3까지 산성화하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 건조하고 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 20)로 정제하여 표제 화합물(1.17 g, 100%)을 수득하였다.

[0622] 실시예 C.5

[0623] **rac-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2,3-다이플루오로벤조산의 제조**

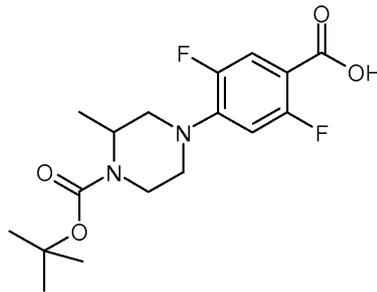


[0624]

[0625] 실시예 C.3(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2,3,4-트라이플루오로-벤조산 에틸 에스터 및 rac-2-메틸피페라진으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0626] 실시예 C.6

[0627] **rac-4-(4-카복시-2,5-다이플루오로-페닐)-2-메틸피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스터의 제조**

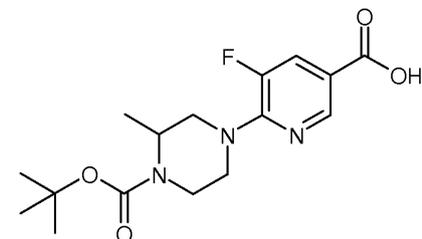


[0628]

[0629] 실시예 C.3(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2,4,5-트라이플루오로-벤조산 메틸 에스터 및 rac-2-메틸피페라진으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0630] 실시예 C.7

[0631] **rac-6-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-5-플루오로니코틴산의 제조**

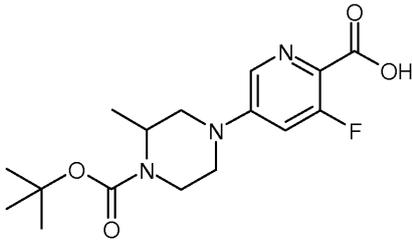


[0632]

[0633] 실시예 C.3(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 6-클로로-5-플루오로-니코틴산 메틸 에스터 및 rac-2-메틸피페라진으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0634] 실시예 C.8

[0635] **rac-5-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-3-플루오로피콜린산의 제조**

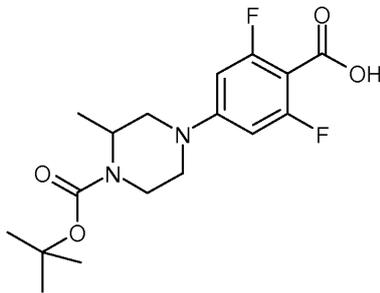


[0636]

[0637] 실시예 C.3(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 3,5-다이플루오로-피리딘-2-카복실산 메틸 에스터 및 rac-2-메틸피페라진으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0638] **실시예 C.9**

[0639] **rac-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2,6-다이플루오로벤조산의 제조**

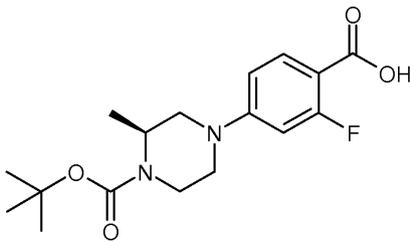


[0640]

[0641] 실시예 C.3(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2,4,6-트라이플루오로-벤조산 메틸 에스터 및 rac-2-메틸피페라진으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0642] **실시예 C.10**

[0643] **(S)-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산의 제조**

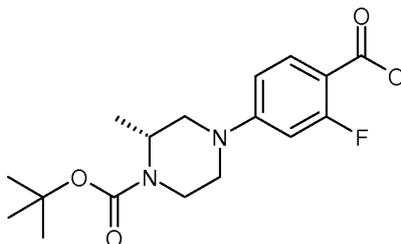


[0644]

[0645] 실시예 C.1(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트 및 (S)-t-부틸 2-메틸피페라진-1-카복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0646] **실시예 C.11**

[0647] **(R)-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산의 제조**



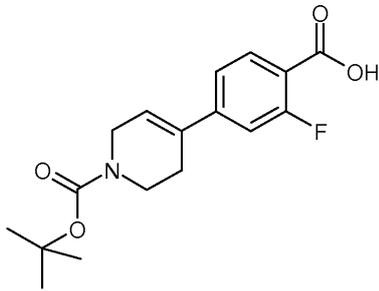
[0648]

[0649] 실시예 C.1(단계: 1 내지 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트 및

(R)-t-부틸 2-메틸피페라진-1-카복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0650] 실시예 C.12

[0651] 4-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-플루오로벤조산의 제조



[0652]

[0653] a) 단계 1: t-부틸 4-(3-플루오로-4-(메톡시카본일)페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

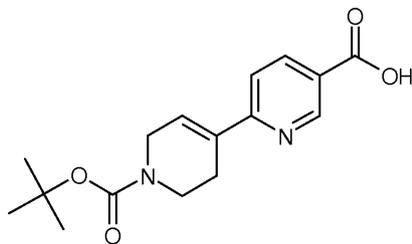
[0654] 다이옥산(2 ml) 중 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조에이트(94 mg, 395 mol)의 용액에 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(179.3 mg, 580 mol), 테트라키스-(트라이페닐포스핀)팔라듐(22.8 mg, 19.8 mol, 당량 0.05) 및 3칼륨 포스페이트(170.1 mg, 801 mol)를 첨가하였다. 불활성 대기하에, 혼합물을 100℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 반응 생성물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하였다. 생성된 갈색 오일을 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 20)로 정제하여 연황색 오일로서 표제 화합물(121 mg, 91%)을 수득하였다. MS(m/e): 280.4(M+H-56).

[0655] b) 단계 2: 4-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-플루오로벤조산

[0656] 실시예 C.1(단계: 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, t-부틸 4-(3-플루오로-4-(메톡시카본일)페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0657] 실시예 C.13

[0658] 6-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴산의 제조

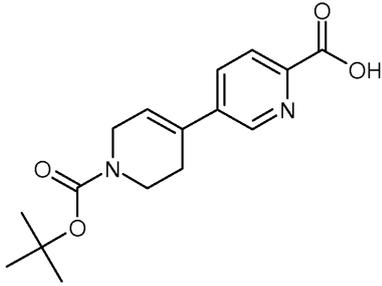


[0659]

[0660] 질소하에 실온에서 무수 DMF(2.5 ml) 중 6-클로로니코틴산(200 mg, 1.26 mmol)의 용액에 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(466 mg, 1.51 mmol), 테트라키스(트라이페닐포스핀) 팔라듐(0)(147 mg, 126 mol) 및 칼륨 카보네이트 무수물(521 mg, 3.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 질소로 탈기하였다. 이어서, 혼합물을 125℃에서 마이크로파로 45 분 동안 교반하였다. 혼합물을 DMF로 희석하였다. 물을 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. pH 3 내지 4 까지 1 N HCl을 서서히 첨가하였다. 현탁액을 여과하고 고체를 물, 이어서 에틸 아세테이트로 세척하여 백색 고체로서 표제 화합물(158 mg, 41.3%)을 수득하였다. MS(m/e): 305.5(M+H<sup>+</sup>).

[0661] 실시예 C.14

[0662] 5-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린산의 제조



[0663]

[0664] a) 단계 1: 메틸 5-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜리네이트

[0665]

질소하에 실온에서 DMF(2 ml) 중 메틸 5-브로모피콜리네이트(205 mg, 930 μmol)의 용액에 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(300 mg, 970 μmol)를 첨가한 후, 2 M 당량의 나트륨 카보네이트(650 μl, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 아르곤으로 탈기하였다. 최종적으로, 다이클로로[1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 다이클로로메탄 부가물(30.5 mg, 41.7 μmol)을 첨가한 후, 혼합물을 60°C에서 마이크로파로 10 분 동안 교반한 후, 70°C에서 70 분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 2개 층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 갈색 오일을 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 20)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(202 mg, 68%)을 수득하였다. MS(m/e): 319.5(M+H-56).

[0666]

b) 단계 2: 4-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-플루오로벤조산

[0667]

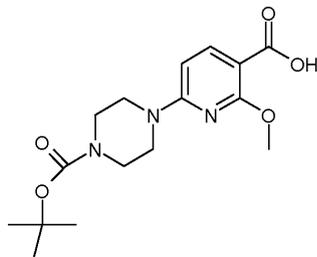
실시예 C.1(단계: 2)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 메틸 5-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜리네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다.

[0668]

실시예 C.15

[0669]

6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산의 제조



[0670]

a) 단계 1: t-부틸 4-(6-플루오로-5-(메톡시카본일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

[0672]

DMF(10 ml) 중 메틸 2,6-다이플루오로니코티네이트(2.0 g, 11.6 mmol, CAS 11767-02-0) 및 트라이에틸아민(1.6 ml, 11.6 mmol)의 빙냉 용액에 DMF(5 ml) 중 t-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2.2 g, 11.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 생성물을 0.5 시간 동안 0°C에서 교반하고, 이 시간 후, 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 오일을 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 10 내지 20%)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(2.7 g, 68%)을 수득하였다. MS(m/e): 340.2(M+H).

[0673]

b) 단계 2: t-부틸 4-(6-메톡시-5-(메톡시카본일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

[0674]

메탄올(5 ml) 중 t-부틸 4-(6-플루오로-5-(메톡시카본일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(0.40 g, 1.2 mmol)의 용액에 칼륨 t-부톡사이드(0.13 g, 1.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 가열하였다. 4 시간 후, 반응 생성물을 다이클로로메탄으로 희석하고, 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.4 g, 92%)을 수득하였다. MS(m/e): 352.4(M+H).

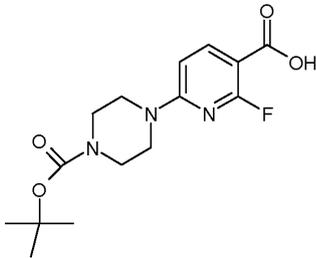
[0675]

c) 단계 3: 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산

[0676] 메탄올(5 ml) 중 t-부틸 4-(6-메톡시-5-(메톡시카본일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(0.38 g, 1.1 mmol)의 용액에 6 N 나트륨 하이드록사이드(0.36 ml, 2.2 mmol)를 첨가하고, 반응 생성물을 16 시간 동안 80°C로 가열하였다. 반응 생성물을 농축 건조하고, 5% 수성 시트르산을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과로 단리하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.31 g, 86%)을 수득하였다. MS(m/e): 338.3(M+H).

[0677] 실시예 C.16

[0678] 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-플루오로니코틴산의 제조

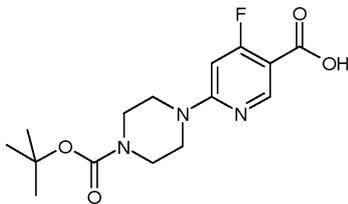


[0679]

[0680] t-부탄올(2 ml) 중 t-부틸 4-(6-플루오로-5-(메톡시카본일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(0.1 g, 0.3 mmol; 실시예 C.15(단계 1))의 현탁액에 6 N 나트륨 하이드록사이드(0.1 ml, 0.6 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3 시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응 생성물을 농축 건조하고, 5% 수성 시트르산을 첨가하고, 생성된 침전물을 여과로 단리하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.08 g, 87%)을 수득하였다. MS(m/e): 326.4(M+H).

[0681] 실시예 C.17

[0682] 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-플루오로니코틴산의 제조



[0683]

[0684] a) 단계 1: t-부틸 4-(4-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

[0685] 실시예 C.1(단계 1)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2-클로로-4-플루오로피리딘 및 (t-부틸 피페라진-1-카복실레이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 282.5(M+H).

[0686] b) 단계 2: t-부틸 4-(4-플루오로-5-요오도피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

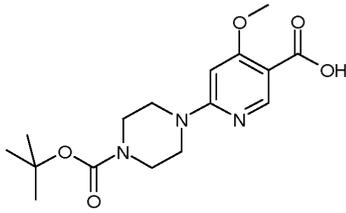
[0687] DMF(0.5 ml) 중 t-부틸 4-(4-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(67 mg, 0.2 mmol)의 용액에 N-요오도-숙신아미드(82 mg, 0.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 생성물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 오일을 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 30%)로 정제하여 연황색 고체로서 표제 화합물(73 mg, 75%)을 수득하였다. MS(m/e): 408.5(M+H).

[0688] c) 단계 3: 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-플루오로니코틴산

[0689] 아르곤하에 테트라하이드로푸란(0.2 ml) 중 t-부틸 4-(4-플루오로-5-요오도피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(63 mg, 0.2 mmol)의 빙냉 현탁액에 이소프로필마그네슘 클로라이드·리튬 클로라이드 착체(0.13 ml, THF 중 1.3 M, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 45 분 동안 교반시킨 후 이산화 탄소 기체를 반응 생성물에 발포하였다. 1 시간 후, 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이어서 수층을 5% 수성 시트르산 용액으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 이어서, 에틸 아세테이트를 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 희백색 포말로서 표제 화합물(29 mg, 58%)을 수득하였다. MS(m/e): 326.5(M+H).

[0690] 실시예 C.18

[0691] 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-메톡시니코틴산의 제조

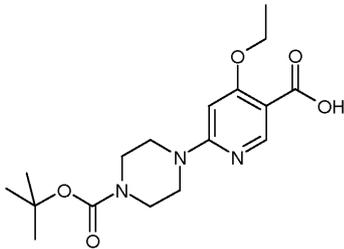


[0692]

[0693] 실시예 C.17(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2-클로로-4-메톡시피리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 338.6(M+H).

[0694] 실시예 C.19

[0695] 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-에톡시니코틴산의 제조

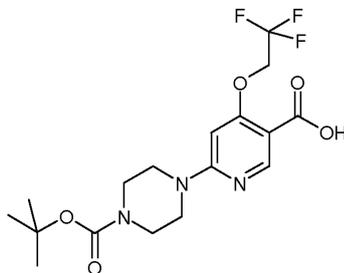


[0696]

[0697] 실시예 C.17(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2-클로로-4-에톡시피리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 352.5(M+H).

[0698] 실시예 C.20

[0699] 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴산의 제조



[0700]

[0701] a) 단계 1: 2-클로로-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘

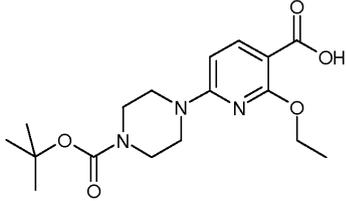
[0702] 테트라하이드로푸란(20 ml) 중 2-클로로-4-니트로피리딘(0.5 g, 3.2 mmol)의 용액에 2,2,2-트라이플루오로에탄올(0.25 ml, 3.5 mmol) 및 칼륨 t-부톡사이드(0.4 g, 3.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 용기 내에서 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응 생성물을 농축 건조하고, 잔사를 에틸 아세테이트에 재용해하고, 나트륨 수소 카보네이트 및 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 오일을 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 30%)로 정제하여 무색 액체로서 표제 화합물(0.6 g, 91%)을 수득하였다. MS(m/e): 212.2(M+H).

[0703] b) 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴산

[0704] 실시예 C.17(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2-클로로-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)피리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 406.6(M+H).

[0705] 실시예 C.21

[0706] 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-에톡시니코틴산의 제조

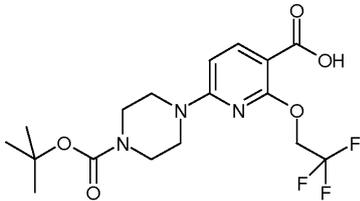


[0707]

[0708] 단계 2에서 용매로서 메탄올 대신에 에탄올을 사용한 것을 제외하고, 실시예 C.15(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게 표제 화합물을 수득하였다. MS(m/e): 352.5(M+H).

[0709] 실시예 C.22

[0710] 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴산의 제조

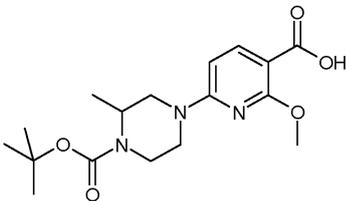


[0711]

[0712] 단계 2에서 용매로서 메탄올 대신에 2,2,2-트라이플루오로에탄올을 사용한 것을 제외하고, 실시예 C.15(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게 표제 화합물을 수득하였다. MS(m/e): 404.7(M-H).

[0713] 실시예 C.23

[0714] rac-6-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산의 제조

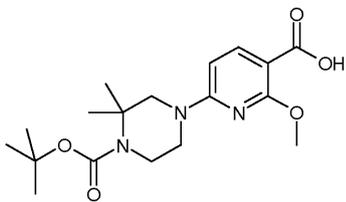


[0715]

[0716] 실시예 C.15(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, rac-t-부틸 2-메틸피페라진-1-카복실레이트 및 메틸 2,6-다이플루오로니코티네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 350.5(M-H).

[0717] 실시예 C.24

[0718] 6-(4-(t-부톡시카본일)-3,3-다이메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산의 제조

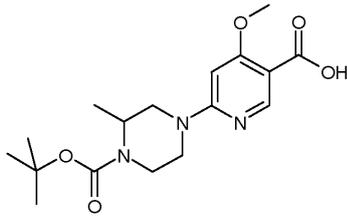


[0719]

[0720] 실시예 C.15(단계: 1 내지 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2,2-다이메틸피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스터 및 메틸 2,6-다이플루오로니코티네이트로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 364.5(M-H).

[0721] 실시예 C.25

[0722] **rac-6-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-메톡시니코틴산의 제조**

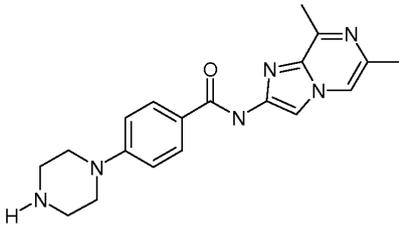


[0723]

[0724] 실시예 C.18의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, rac-t-부틸 2-메틸피페라진-1-카복실레이트 및 2-클로로-4-메톡시피리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 352.5(M+H).

[0725] **실시예 1**

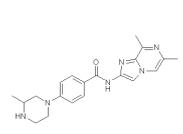
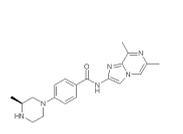
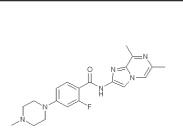
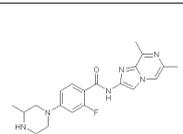
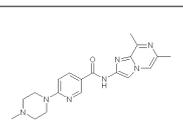
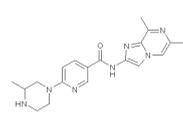
[0726] **N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드의 제조**



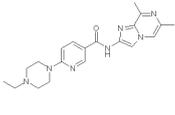
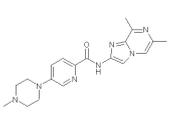
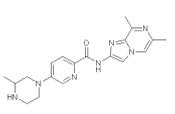
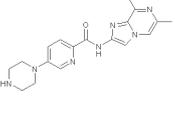
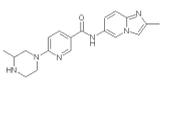
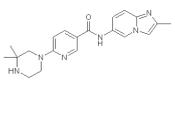
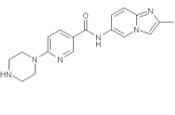
[0727]

[0728] 질소하에 실온에서 N,N-다이메틸아세트아미드(20 l) 중 N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-플루오로벤즈아미드(실시예 A.1)(20 mg, 70.4 mol)의 용액에 피페라진(60.6 mg, 704 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 160°C에서 90 분 동안 마이크로파하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 다이에틸 에터로 헹구고 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물(4 mg, 16.2%)을 수득하였다. MS(m/e): 351.4(M+H<sup>+</sup>).

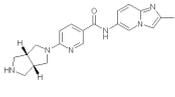
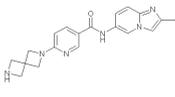
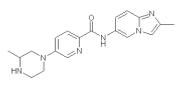
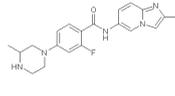
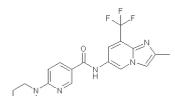
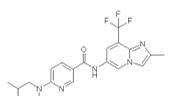
[0729] 실시예 1과 유사하게, 하기 표의 화합물 2 내지 30을, 할로-치환된 아미드 유도체를 표시된 온도에서 아미노-치환된 유도체와 반응시켜 제조하였다

실시예 번호	구조	분류 명칭	출발 물질	T(℃)	MW 실측치(MH <sup>+</sup> )
2		rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드	N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-플루오로벤즈아미드(실시예 A.1) 및 rac-2-메틸피페라진(시판중)	160	365.5
3		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-벤즈아미드	N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-4-플루오로벤즈아미드(실시예 A.1) 및 (S)-(+)-2-메틸피페라진(시판중)	200	365.5
4		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드	N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2,4-다이플루오로벤즈아미드(실시예 A2) 및 1-메틸피페라진(시판중)	180	383.5
5		rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드	N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-2,4-다이플루오로벤즈아미드(실시예 A2) 및 rac-2-메틸피페라진(시판중)	180	383.5
6		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)니코틴아미드(실시예 A3) 및 1-메틸피페라진(시판중)	120	366.5
7		rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)니코틴아미드(실시예 A3) 및 rac-2-메틸피페라진(시판중)	180	366.5

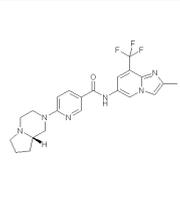
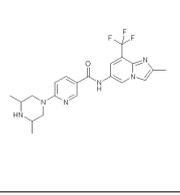
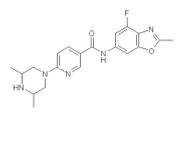
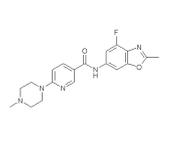
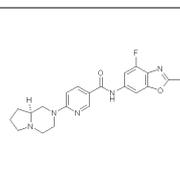
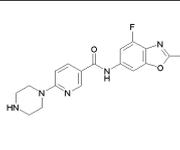
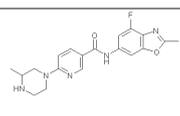
[0730]

8		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-6-(4-에틸피페라진-1-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)니코틴아미드(실시예 A3) 및 1-에틸피페라진(시판중)	130	380.5
9		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(4-메틸피페라진-1-일)피롤린아미드	N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-플루오로피롤린아미드(실시예 A4) 및 1-메틸피페라진(시판중)	160	366.5
10		rac-N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피롤린아미드	N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-플루오로피롤린아미드(실시예 A4) 및 rac-2-메틸피페라진(시판중)	160	366.5
11		N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-(피페라진-1-일)피롤린아미드	N-(6,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-2-일)-5-플루오로피롤린아미드(실시예 A4) 및 피페라진(시판중)	160	352.5
12		rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드(실시예 A5) 및 rac-2-메틸피페라진(시판중)	130	351.4
13		6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드(실시예 A5) 및 2,2-다이메틸-피페라진(시판중)	130	365.5
14		N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드(실시예 A5) 및 피페라진(시판중)	130	337.5

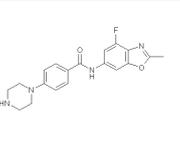
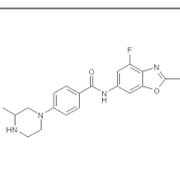
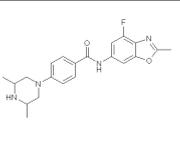
[0731]

15		<p>6-클로로-N-(2-메틸 미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-N-(2-메 틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-일)니코틴 아미드 하이드로클 로라이드</p>	<p>6-클로로-N-(2-메틸이 미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)니코틴아미드(실 시에 A5) 및 헥사하이 드로-피롤로[3,4-c]피 롤-2-카복실산 t-부틸 에스터(시판중) 후 HCl 로 처리</p>	130	363.5
16		<p>N-(2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6- 일)-6-(2,6-다이아 자스피로[3.3]헵탄- 2-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드</p>	<p>6-클로로-N-(2-메틸이 미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)니코틴아미드(실 시에 A5) 및 2,6-다이 아자-스피로[3.3]헵탄- 2-카복실산 t-부틸 에 스터(시판중) 후 HCl로 처리</p>	130	349.5
17		<p>rac-N-(2-메틸이미 다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-5-(3-메틸피 페라진-1-일)피콜린 아미드</p>	<p>5-플루오로-N-(2-메틸 이미다조[1,2-a]피리딘 -6-일)피콜린아미드(실 시에 A6) 및 rac-2-메 틸피페라진(시판중)</p>	160	351.5
18		<p>rac-2-플루오로-N- (2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6- 일)-4-(3-메틸피페 라진-1-일)벤즈아미 드</p>	<p>2,4-다이플루오로-N- (2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)벤즈아 미드(실시에 A7) 및 rac-2-메틸피페라진(시 판중)</p>	100	368.5
19		<p>N-(2-메틸-8-(트 라이플루오로메틸)이 미다조[1,2-a]피리 딘-6-일)-6-(피페라 진-1-일)니코틴아미 드</p>	<p>6-클로로-N-(2-메틸-8- 트라이플루오로메틸-이 미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-니코틴아미드(실 시에 A8) 및 피페라진 (시판중)</p>	130	405.4
20		<p>rac-N-(2-메틸-8- (트라이플루오로메 틸)이미다조[1,2-a] 피리딘-6-일)-6-(3- 메틸피페라진-1-일) 니코틴아미드</p>	<p>6-클로로-N-(2-메틸-8- 트라이플루오로메틸-이 미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-니코틴아미드(실 시에 A8) 및 rac-2-메 틸피페라진(시판중)</p>	130	419.4

[0732]

21		(S)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(2-메틸-8-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-니코틴아미드(실시에 A8) 및 (S)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진(시판중)	130	445.7
22		6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(2-메틸-8-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-니코틴아미드(실시에 A8) 및 2,6-다이메틸피페라진	130	433.7
23		6-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드(실시에 A9) 및 2,6-다이메틸피페라진	130	384.6
24		N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드(실시에 A9) 및 1-메틸피페라진(시판중)	130	370.6
25		(S)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)니코틴아미드	6-클로로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드(실시에 A9) 및 (S)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진(시판중)	130	396.6
26		N-(4-플루오로-2-메틸벤조옥사졸-6-일)-6-피페라진-1-일-니코틴아미드	6-클로로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드(실시에 A9) 및 피페라진(시판중)	130	356.6
27		rac-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-6-(3-메틸-피페라진-1-일)-니코	6-클로로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)니코틴아미드(실시에 A9) 및 rac-2-	130	370.6

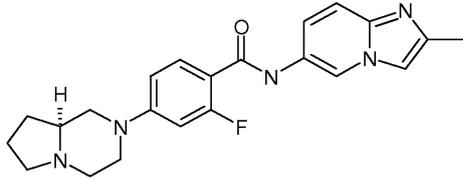
[0733]

		턴아미드	메틸피페라진(시판중)		
28		N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드	4-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드(실시에 A10) 및 피페라진(시판중)	160	355.6
29		rac-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드	4-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드(실시에 A10) 및 rac-2-메틸피페라진(시판중)	160	369.6
30		4-(3,5-다이메틸피페라진-1-일)-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드	4-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)벤즈아미드(실시에 A10) 및 2,6-다이메틸피페라진	160	383.7

[0734]

[0735] 실시예 31

[0736] (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드



[0737]

[0738] 질소하에 실온에서 N,N-다이메틸포름아미드(80 ℓ) 중 (S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조산(실시예 C.1)(80 mg, 303 μmol)의 용액에 HATU(O-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)(173 mg, 454 μmol) 및 N-에틸다이소프로필아민(156 mg, 206 μmol, 1.21 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5분 교반한 후, 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로브로마이드(시판됨)(69.0 mg, 303 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 5.5 시간 동안 진탕한 후 실온에서 2 일 동안 진탕하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 바이카보네이트의 포화 수용액에 취하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 행구고, 건조시켰다. 고체를 에틸 아세테이트에서 교반하고, 여과하고, 차가운 에틸 아세테이트 및 n-헥산으로 행구고 건조시켜 연갈색 고체로서 표제 화합물(11 mg, 9%)을 수득하였다. MS(m/e): 394.6(M+H).

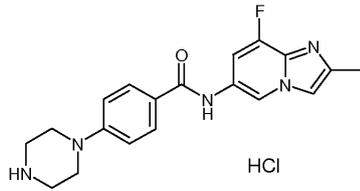
[0739] 실시예 31과 유사하게, 하기 표의 화합물 32 내지 35를 산 및 아민 유도체로부터 제조하였다.

실시예 번호	구조	분류 명칭	출발 물질	MW 실측치(MH <sup>+</sup> )
32		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(4-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-메틸-피페라진-1-일)-니코틴산(시판중) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4)	369.5
33		(S)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸-벤조옥사졸-6-일)-4-(S)-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2-일-벤즈아미드	(S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조산(실시예 C.1) 및 4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-아민 하이드로클로라이드(실시예 B.3)	413.7
34		(R)-2-플루오로-N-(4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(R)-헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일-벤즈아미드	(R)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조산(실시예 C.2) 및 4-플루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-6-아민 하이드로클로라이드(실시예 B.3)	413.6
35		(S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤즈아미드	(S)-2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)벤조산(실시예 C.1) 및 2-메틸-8-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.2)	462.5

[0740]

[0741] 실시예 36

[0742] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드의 제조



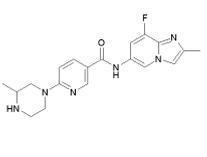
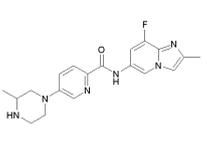
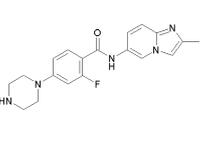
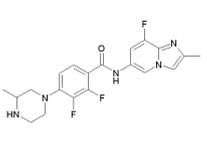
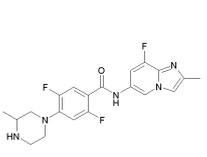
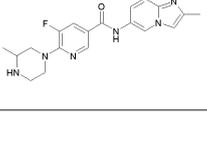
[0743]

[0744] 질소하에 실온에서 N,N-다이메틸포름아미드(1.00 ml) 중 4-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)벤조산(시판됨)(109 mg, 357 mol)의 용액에 HATU(0-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)(204 mg, 536 mol) 및 N-에틸다이이소프로필아민(185 mg, 243 l, 1.43 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 5 분 교반한 후, 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4)(72 mg, 357 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 21 시간 동안 교반한 후 60°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 바이카보네이트의 포화 수용액에 취하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 오일을 실리카 겔(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 0 내지 10%)로 정제하여 t-부틸 4-(4-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일카바모일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(78 mg)를 수득하였다. 메탄올(40 l) 중 이 화합물(40 mg, 88.2 mol)의 현탁액에 다이옥산(221 l, 882 mol) 중 4 M HCl을 첨가하였다. 연황색 현탁액을 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 에터 및 헥산으로 세척하고, 건조하여 연황색 고체로서 표제 화합물(25 mg, 72.7%)을 수득하였다. MS(m/e): 354.5(M+H).

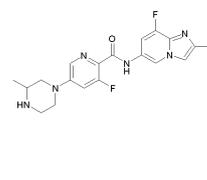
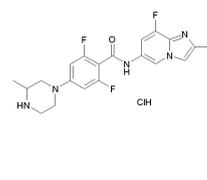
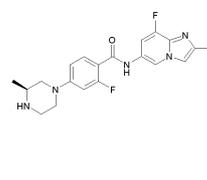
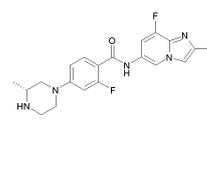
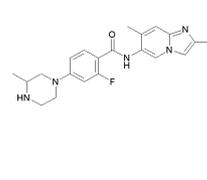
[0745] 실시예 36과 유사하게, 하기 표의 화합물 37 내지 63을 산 및 아민 유도체로부터 제조한 후 HCl 또는 TFA로 처리하였다.

실시예 번호	구조	분류 명칭	출발 물질	MW 실측치(MH <sup>+</sup> )
37		rac-N-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드	4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(실시예 C.3) 및 2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로클로라이드(CAS: 1216295-25-8) 후 HCl로 처리	382.6
38		rac-2-플루오로-N-(2-메틸벤조[d]옥사졸-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드	4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(실시예 C.3) 및 2-메틸-벤조옥사졸-6-일아민(시판중) 후 HCl로 처리	369.5
39		rac-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드	4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(실시예 C.3) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	386.6
40		2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드	4-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(CAS: 1121596-45-9) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	372.6
41		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드	4-(5-카복시-피리딘-2-일)-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스터(CAS: 201809-22-5) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	355.5

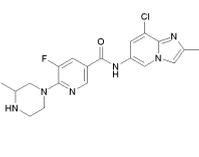
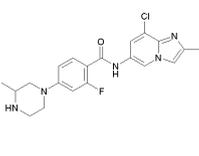
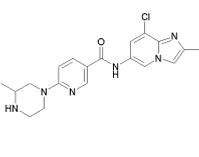
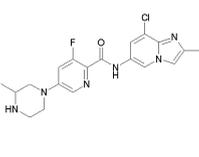
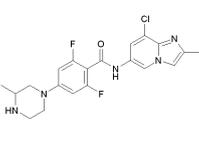
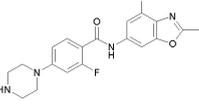
[0746]

<p>42</p>		<p>rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드</p>	<p>rac-6-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)니코틴산(CAS: 904817-70-5) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리</p>	<p>369.6</p>
<p>43</p>		<p>rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드 다이하이드로클로라이드</p>	<p>rac-4-(6-카복시-피리딘-3-일)-2-메틸-피페라진-1 카복실산 t-부틸 에스터(실시예 C.4) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리</p>	<p>369.6</p>
<p>44</p>		<p>2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드</p>	<p>4-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(CAS: 1121596-45-9) 및 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로브로마이드(시판중) 후 HCl로 처리</p>	<p>354.6</p>
<p>45</p>		<p>rac-2,3-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드</p>	<p>rac-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2,3-다이플루오로벤조산(실시예 C.5) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리</p>	<p>404.6</p>
<p>46</p>		<p>rac-2,5-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드</p>	<p>rac-4-(4-카복시-2,5-다이플루오로-페닐)-2-메틸-피페라진-1-카복실산 t-부틸 에스터(실시예 C.6) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리</p>	<p>404.5</p>
<p>47</p>		<p>rac-5-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)</p>	<p>rac-6-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-5-플루오로니코틴산 (실시예 C.7) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다</p>	<p>387.5</p>

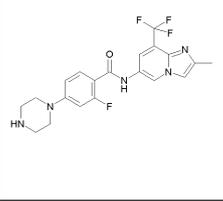
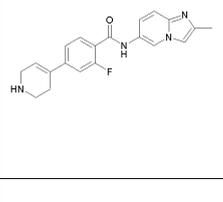
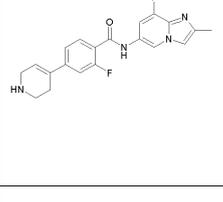
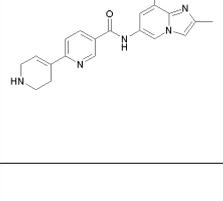
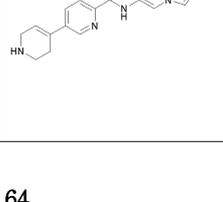
[0747]

		니코틴아미드 하이드로클로라이드	조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	
48		rac-3-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(3-메틸피페라진-1-일)피콜린아미드 하이드로클로라이드	rac-5-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-3-플루오로피콜린산(실시예 C.8) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	387.6
49		rac-2,6-다이플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드	rac-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2,6-다이플루오로벤조산(실시예 C.9) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	404.6
50		(S)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드	(S)-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(실시예 C.10) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	386.6
51		(R)-2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드	(R)-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(실시예 C.11) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	386.6
52		rac-N-(2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)벤즈아미드 다이하이드로클로라이드	rac-4-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산(실시예 C.3) 및 2,7-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로클로라이드(CAS: 1216109-27-1) 후 HCl로 처리	382.5

[0748]

53		<p>rac-N-(8-클로로-2-메틸 이미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-5-플루오로-6-(3- 메틸피페라진-1-일)니코 틴아미드 하이드로클로 라이드</p>	<p>rac-6-(4-(t-부톡시카본일)- 3-메틸피페라진-1-일)-5-플루 오로니코틴산 (실시예 C.7) 및 8-클로로-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-아민 하이드 로클로라이드(실시예 B.5) 후 HCl로 처리</p>	403.5
54		<p>rac-N-(8-클로로-2-메틸 이미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-2-플루오로-4-(3- 메틸피페라진-1-일)벤즈 아미드 다이하이드로클 로라이드</p>	<p>rac-4-(4-(t-부톡시카본일)- 3-메틸피페라진-1-일)-2-플루 오로벤조산(실시예 C.3) 및 8-클로로-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-아민 하이드 로클로라이드(실시예 B.5) 후 HCl로 처리</p>	402.5
55		<p>rac-N-(8-클로로-2-메틸 이미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-6-(3-메틸피페라 진-1-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드</p>	<p>rac-6-(4-(t-부톡시카본일)- 3-메틸피페라진-1-일)니코틴 산(CAS: 904817-70-5) 및 8- 클로로-2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-아민 하이드로클 로라이드(실시예 B.5) 후 HCl 로 처리</p>	385.6
56		<p>rac-N-(8-클로로-2-메틸 이미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-3-플루오로-5-(3- 메틸피페라진-1-일)피콜 린아미드 다이하이드로 클로라이드</p>	<p>rac-5-(4-(t-부톡시카본일)- 3-메틸피페라진-1-일)-3-플루 오로피콜린산(실시예 C.8) 및 8-클로로-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-아민 하이드 로클로라이드(실시예 B.5) 후 HCl로 처리</p>	403.5
57		<p>rac-N-(8-클로로-2-메틸 이미다조[1,2-a]피리딘- 6-일)-2,6-다이플루오로 -4-(3-메틸피페라진-1- 일)벤즈아미드 트라이하 이드로클로라이드</p>	<p>rac-4-(4-(t-부톡시카본일)- 3-메틸피페라진-1-일)-2,6-다 이플루오로벤조산(실시예 C.9) 및 8-클로로-2-메틸이미 다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하 이드로클로라이드(실시예 B.5) 후 HCl로 처리</p>	420.5
58		<p>2-플루오로-N-(4-플루오 로-2-메틸벤조[d]옥사졸 -6-일)-4-(피페라진-1- 일)벤즈아미드</p>	<p>4-(4-(t-부톡시카본일)피페라 진-1-일)-2-플루오로벤조산 (CAS: 1121596-45-9) 및 4-플 루오로-2-메틸벤조[d]옥사졸-</p>	373.5

[0749]

			6-아민 하이드로클로라이드 (실시예 B.3) 후 TFA로 처리	
59		2-플루오로-N-(2-메틸-8-(트라이플루오로메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드	4-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-플루오로벤조산 (CAS: 1121596-45-9) 및 2-메틸-8-트라이플루오로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드 (실시예 B.2) 후 TFA로 처리	422.5
60		2-플루오로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드	4-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-플루오로벤조산 (실시예 C.12) 및 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로브로마이드(시판중 후 HCl로 처리	351.5
61		2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드	4-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)-2-플루오로벤조산 (실시예 C.12) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	369.5
62		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드	6-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴산(실시예 C.13) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	352.5
63		N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린아미드 다이하이드로클로라이드	5-(1-(t-부톡시카본일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피콜린산(실시예 C.14) 및 2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아민 하이드로브로마이드(시판중 후 HCl로 처리	334.5

[0750]

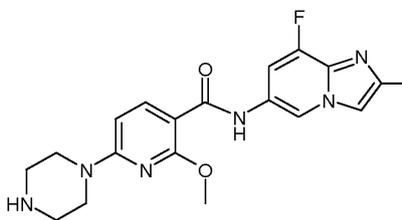
[0751]

실시예 64

[0752]

N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드의 제조

[0753]



[0754]

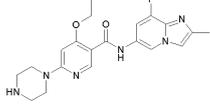
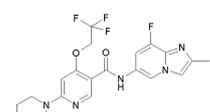
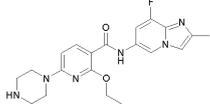
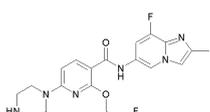
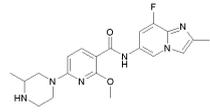
아르곤하에 실온에서 N,N-다이메틸포름아미드(1.00 ml) 중 6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산(실시예 C.15)(100 mg, 296 mol) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4)(60 mg, 296 mol)의 용액에 0-(벤조트리아자졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(114 mg, 536 mol) 및 트라이에틸아민(124 l, 0.89 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 16 시간 동안 교반한 후 90℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트를 나트륨 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 오일을 실리카 겔(용리액: 헵탄/에틸 아세테이트 50 내지 100%)로 정제하여 t-부틸 4-(5-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리

딘-6-일카바모일)-6-메톡시피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(76 mg)를 수득하였다. 이어서, 이 화합물을 다이옥산(2 ml) 중 4 M HCl에 용해하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 증발시켜 건조하고, 잔사를 포화된 나트륨 수소 카보네이트에 용해하고 다이클로로메탄으로 반복적으로 추출하였다. 합한 추출물을 나트륨 설레이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하고 건조하여 회백색 고체로서 표제 화합물(39 mg, 63%)을 수득하였다. MS(m/e): 385.4(MH<sup>+</sup>).

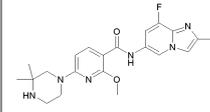
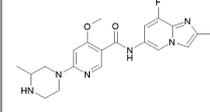
[0755] 실시예 64와 유사하게, 하기 표의 화합물 65 내지 76을 산 및 아민 유도체로부터 제조한 후 HCl로 처리하였다.

실시예 번호	구조	분류 명칭	출발 물질	MW 실측치(MH <sup>+</sup> )
65		2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-플루오로니코틴산 (실시예 C.16) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	373.3
66		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸-4-(피페라진-1-일)벤즈아미드	4-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-3-메틸벤조산(CAS: 196203-51-7) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	368.6
67		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-메틸-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-5-메틸니코틴산 (CAS: 1211527-14-8) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	LG
68		4-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-플루오로니코틴산 (실시예 C.17) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	373.7
69		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-메톡시니코틴산 (실시예 C.18) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로	385.6

[0756]

			처리	
70		4-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-에톡시니코틴산(실시예 C.19) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	399.6
71		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-4-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴산(실시예 C.20) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	453.6
72		2-에톡시-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-에톡시니코틴산(실시예 C.21) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	399.6
73		N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)피페라진-1-일)-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)니코틴산(실시예 C.22) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	453.6
74		rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드	rac-6-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산(실시예 C.23) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	399.6

[0757]

75		6-(3,3-다이메틸피페라진-1-일)-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-메톡시니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)-3,3-다이메틸피페라진-1-일)-2-메톡시니코틴산(실시예 C.24) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	411.6
76		rac-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-메톡시-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드	6-(4-(t-부톡시카본일)-3-메틸피페라진-1-일)-4-메톡시니코틴산(실시예 C.25) 및 8-플루오로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일아민 하이드로클로라이드(실시예 B.4) 후 HCl로 처리	399.5

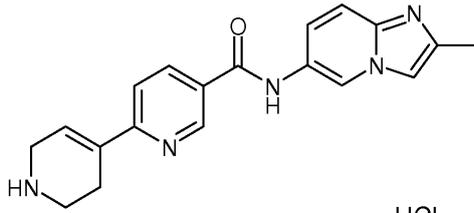
[0758]

[0759]

실시예 77

[0760]

N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드의 제조



HCl

[0761]

[0762] a) 단계 1: t-부틸 4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일카바모일)피리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

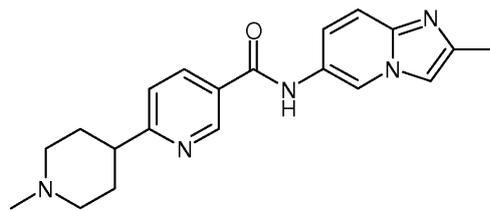
[0763] 질소하에 실온에서 1,2-다이메톡시에탄(1.25 ml), 에탄올(62 l) 및 물(1.25 ml)의 혼합물 중 6-클로로-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드(실시예 A5)(100 mg, 349 mol)의 용액에 t-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(129 mg, 419 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(122 mg, 875 mol) 및 PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>(25.2 mg, 35.9 mol, 당량 0.103)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 욕에서 100 °C에서 40 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 다이클로로메탄에 용해하고, 염수로 세척하였다. 수성 상을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고 농축 건조하여 담갈색 고체(285 mg)를 수득하였다. 이 고체를 에틸 아세테이트에 현탁하고, 여과하고 건조하여 연갈색 고체로서 표제 화합물(86 mg, 56.9%)을 수득하였다. MS(m/e): 434.5(M+H<sup>+</sup>).

[0764] b) 단계 2: N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드 하이드로클로라이드

[0765] 질소하에 실온에서 메탄올(20 l) 중 t-부틸 4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일카바모일)피리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(20 mg, 46.1 mol)의 용액에 수소 클로라이드(다이옥산 중 4 M)(115 l, 461 mol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 다이에틸 에터로 행구고 건조시켜 회색 고체로서 예상된 화합물(12.6 mg, 73.8%)을 수득하였다. MS(m/e): 334.5(M+H<sup>+</sup>).

[0766] 실시예 78

[0767] N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드의 제조



[0768]

[0769] a) 단계 1: t-부틸 4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일카바모일)피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트

[0770] 질소하에 실온에서 메탄올(7 ml) 및 테트라하이드로퓨란(3.5 ml) 중 t-부틸 4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일카바모일)피리딘-2-일)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(실시예 77, 단계 1)(123 mg, 284 mol)의 용액에 활성화된 차콜상 팔라듐(54.3 mg, 51.0 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 대기하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 조질 오일을 n-헵탄과 에틸 아세테이트(0 내지 100%) 및 에틸 아세테이트와 메탄올(0 내지 15%)로부터 형성된 구배로 용리하는 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서 표제 화합물(86 mg, 69.6%)을 수득하였다. MS(m/e): 436.6(M+H).

[0771] b) 단계 2: N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드

[0772] 메탄올(17 l) 중 t-부틸 4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일카바모일)피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(17 mg, 39.0 mol)의 현탁액에 다이옥산(97.6 l, 390 mol) 중 4 M HCl을 첨가하였다. 연황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 회색 고체로서 표제 화합물(14 mg, 87.8%)을 수득하였다. MS(m/e):

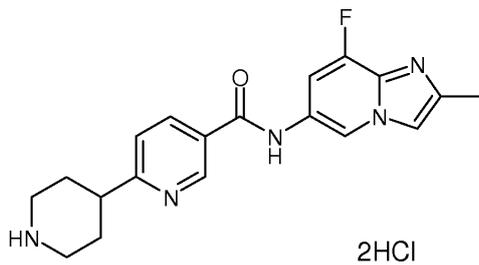
336.3(M+H).

[0773] c) 단계 3: N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드

[0774] 질소하에 5 내지 10℃에서 1,2-다이클로로에탄(25 ℓ) 중 N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드(25 mg, 74.5 mol)의 현탁액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(26.3 mg, 112 mol)를 첨가한 후, 포름알데하이드 용액(물 중 37%)(18.1 mg, 16.6 ℓ, 224 mol)을 적가하였다(5 분간에 걸쳐서). 온도를 5 내지 10℃로 유지하고 반응 혼합물을 40 분 동안 교반하였다. 반응 생성물을 2 N 나트륨 카보네이트 수용액으로 급랭하였다. 생성된 침전물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 행구고 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물(17 mg, 65.3%)을 수득하였다. MS(m/e): 350.5(M+H<sup>+</sup>).

[0775] 실시예 79

[0776] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드의 제조

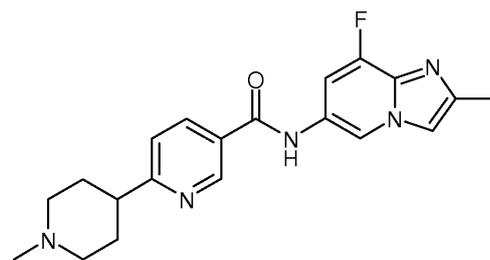


[0777]

[0778] 질소하에 실온에서 메탄올(1.7 ml) 및 테트라하이드로푸란(85 ℓ) 중 N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드(실시예 62)(30 mg, 70.7 mol)의 용액에 활성화된 차콜상 팔라듐(20 mg, 18.8 mol, 당량 0.266)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 대기 하에 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 퍼지하고, 여과하고 용매를 증발시켜 황색 고체로서 표제 화합물(28 mg, 92.9%)을 수득하였다. MS(m/e): 354.5(M+H<sup>+</sup>).

[0779] 실시예 80

[0780] N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(1-메틸피페리딘-4-일)니코틴아미드의 제조

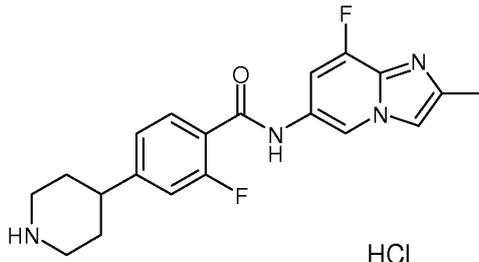


[0781]

[0782] 실시예 78(단계: 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(피페리딘-4-일)니코틴아미드 다이하이드로클로라이드(실시예 79)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 368.5(M+H<sup>+</sup>).

[0783] 실시예 81

[0784] 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(피페리딘-4-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드의 제조

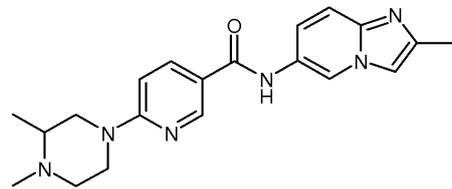


[0785]

[0786] 실시예 79의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, 2-플루오로-N-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤즈아미드(실시예 61)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 371.5(M+H<sup>+</sup>).

[0787] 실시예 82

[0788] rac-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)니코틴아미드의 제조



[0789]

[0790] 실시예 78(단계 3)의 합성에 대하여 기재된 과정과 유사하게, rac-N-(2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-6-(3-메틸피페라진-1-일)니코틴아미드(실시예 12)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(m/e): 365.6(M+H<sup>+</sup>).

[0791] **생물학적 분석**

[0792] 더욱 상세하게 기재하고 본 명세서의 이해를 돕기 위해, 하기 비제한적인 생물학적 실시예가 본 명세서의 범주를 더욱 완전히 예시하기 위해 제공되고, 이의 범주를 구체적으로 제한하는 것으로서 간주되지 않아야 한다. 당업자의 권한 내에서 확인될 수 있는 지금 공지되거나 나중에 개발될 수 있는 본 명세서의 상기 변형은, 본 명세서의 범주 내에서 간주되고 이하에 청구되는 바와 같다. 이러한 실시예는 본원에 기재된 특정한 화합물의 시험관내 및/또는 생체내 시험을 예시하고, SMN2 유전자로부터 전사된 mRNA로의 SMN2의 엑손 7의 포함을 강화함으로써 SMA의 시험은 화합물의 유용성을 입증한다. 화학식 I의 화합물은 SMN2 유전자로부터 전사된 mRNA로의 SMN2의 엑손 7의 포함을 강화하고, SMN2 유전자로부터 생성된 SMN 단백질의 수준을 증가시키고, 따라서 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 SMA를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 실시예는 본원에 기재된 특정한 화합물의 시험관내 및/또는 생체내 시험을 추가로 예시하고, SMN1 유전자로부터 전사된 mRNA로의 SMN1의 엑손 7의 포함을 강화하기 위한 화합물의 유용성을 입증한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 또한 SMN1 유전자로부터 전사된 mRNA로의 SMN1의 엑손 7의 포함을 강화하고 SMN1 유전자로부터 생성된 SMN 단백질의 수준을 증가시킨다.

[0793] 실시예 D.1

[0794] **배양된 세포에서 SMN2 소유전자 mRNA 스플라이싱 RT-qPCR 분석**

[0795] 역 전사-정량적 PCR-기초된(RT-qPCR) 분석을 사용하여 전장 SMN2 소유전자로 안정하게 형질감염되고 시험 화합물로 처리된 HEK293H 세포주에서 SMN2 엑손 7을 함유하는 전장 SMN2 소유전자(본원에서 용어 "FL SMN2미니"로 지칭됨) mRNA의 수준을 정량화하였다.

재료	공급처
HEK293H 세포	라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 인비트로젠) 카탈로그 번호 11631-017
세포-대-Ct 용해 완충액	라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 어플라이드 바이오시스템스) 부품 번호 4399002
DMEM	라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 인비트로젠) 카탈로그 번호 11960-044
96-웰 평면-바닥 플레이트	벡톤 디킨슨 카탈로그 번호 353072
RT-PCR 효소 믹스	라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 어플라이드 바이오시스템스) 부품 번호 4388520
RT-PCR 완충액	라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 어플라이드 바이오시스템스) 부품 번호 4388519
AgPath-ID 1-단계 RTPCR 키트	라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 어플라이드 바이오시스템스) 부품 번호 4387391
썬모사이클러	라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 어플라이드 바이오시스템스) 7900HT

[0796]

[0797]

SMN2-A 소유전자 구축물을 국제 특허 출원 WO 2009/151546 A1의 145 쪽 단락 [00400] 내지 147 쪽 단락 [00412](상기 문헌의 도 1 및 도 3 포함)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0798]

SMN2-A 소유전자 구축물(10,000 세포/웰)로 안정하게 형질감염된 HEK293H 세포를 96-웰 평면-바닥 플레이트에서 세포 배양 배지(200  $\mu$ l; DMEM + 10% FBS, 200 g/mL 하이그로마이신 함유) 중에 시딩하고, 플레이트를 즉시 교반하여 적절한 세포 분산 및 세포의 평평한 단층 형성을 보장하였다. 세포를 6 시간 동안 부착시켰다. 시험 화합물을 100% DMSO 중에서 3.16-배 연속 희석하여 7-점 농도 곡선을 생성하였다. 시험 화합물(1  $\mu$ l, DMSO 중 200x)의 용액을 각각의 세포-함유 웰에 첨가하고, 플레이트를 세포 배양기(37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 100% 상대 습도)에서 24 시간 동안 배양하였다. 각각의 시험 화합물 농도에 대하여 2개의 복제물을 제조하였다. 이어서, 세포를 세포-To-Ct 용해 완충액에 용해하고, 용해물을 -80°C에서 저장하였다.

[0799]

전장 SMN2-A 소유전자 및 GAPDH mRNA를 표 1에 언급된 프라이머 및 프로브를 사용하여 정량화하였다. 프라이머 SMN 정방향 A(서열번호 1)를 엑손 7에서의 뉴클레오티드 서열(뉴클레오티드 22 내지 뉴클레오티드 40)와 혼성화하고, 프라이머 SMN 역방향 A(서열번호 2)를 파이어플라이 루시퍼라아제의 암호화 서열 중 뉴클레오티드 서열과 혼성화하고, SMN 프로브 A(서열번호 3)를 엑손 7(뉴클레오티드 50 내지 뉴클레오티드 54) 및 엑손 8(뉴클레오티드 1 내지 뉴클레오티드 21) 중 뉴클레오티드 서열과 혼성화하였다. 이러한 3개의 올리고뉴클레오티드의 조합은 오직 SMN1 또는 SMN2 소유전자(RT-qPCR)를 검출하고, 내생 SMN1 또는 SMN2 유전자를 검출하지 않을 것이다.

[0800]

[표 1]

프라이머/프로브	서열	공급처
SMN 정방향 프라이머 A	서열번호 1: GAAGGAAGGTGCTCACATT	PTC <sup>1</sup>
SMN 역방향 프라이머 A	서열번호 2: TCTTTATGTTTTTGGCGTCTTC	PTC <sup>1</sup>
SMN 정방향 프로브 A	서열번호 3: 6FAM-AAGGAGAAATGCTGGCATAGAGCAGC-TAMRA	PTC <sup>1</sup>
hGAPDH 정방향 프로브	서열번호 4: VIC-CGCCTGGTCACCAGGGTCTGCT-TAMRA	LTI <sup>2</sup>
hGAPDH 정방향 프라이머	서열번호 5: CAACGGATTTGGTCGTATTGG	LTI <sup>2</sup>
hGAPDH 역방향 프라이머	서열번호 6: TGATGGCAACAATATCCACTTTACC	LTI <sup>2</sup>

<sup>1</sup> 프라이머 및 프로브는 피티씨 테라퓨틱스 인코포레이티드에 의해 고안됨.  
<sup>2</sup> 라이프 테크놀로지스 인코포레이티드(이전에 인비트로젠)로부터 시판됨.

[0801]

[0802]

SMN 정방향 및 역방향 프라이머를 0.4 M의 최종 농도로 사용하였다. SMN 프로브를 0.15 M의 최종 농도로 사용하였다. GAPDH 프라이머를 0.2 M의 최종 농도로 사용하고, 프로브를 0.15 M로 사용하였다.

[0803]

2x RT-PCR 완충액(7.5  $\mu$ l), 25x RT-PCR 효소 믹스(0.4  $\mu$ l), 20x GAPDH 프라이머-프로브 믹스(0.75  $\mu$ l), 물(4.0075  $\mu$ l), 10-배 희석된 세포 용해물(2  $\mu$ l), 100 M SMN 정방향 프라이머(0.06  $\mu$ l), 100 M SMN 역방향 프라이머(0.06  $\mu$ l), 및 100 M SMN 프로브(0.225  $\mu$ l)를 혼합하여 SMN2-소유전자 GAPDH 믹스(15  $\mu$ l 총 용량)를 제조하였다.

[0804]

나타낸 시간 동안 하기 온도에서 PCR을 수행하였다: 단계 1: 48°C(15 분); 단계 2: 95°C(10 분); 단계 3: 95°C(15 초); 단계 4: 60°C(1 분); 이어서 총 40 주기로 단계 3 및 4 반복.

- [0805] 각각의 반응 혼합물은 SMN2-A 소유전자, 및 2개의 전사 수준의 측정을 동시에 허용하는 GAPDH 프라이머/프로브 세트(다중 설계)를 둘다 함유한다.
- [0806] 변형된 Ct 방법(문헌[Livak and Schmittgen, Methods, 2001, 25:402-8]에 기재된 바와 같음)을 사용하여 실시간 PCR 데이터로부터 비히클 대조군으로 처리된 세포에 비해 다량의 FL SMN2미니 mRNA의 증가를 측정하였다. FL SMN2미니 및 GAPDH 각각에 대한 증폭 곡선의 기울기로부터 증폭 효율(E)을 계산하였다. 이어서, 다량의 FL SMN2미니 및 GAPDH mRNA를  $(1 + E)^{-Ct}$ 로서 계산하였고, 이때 Ct는 각각의 앰플리콘에 대한 역치 값이다. 다량의 FL SMN2미니 mRNA를 GAPDH mRNA 풍부로 표준화하였다. 이어서, 시험 화합물-처리된 샘플로부터의 표준화된 FL SMN2미니 mRNA 존재를 비히클-처리된 세포로부터의 표준화된 FL SMN2미니 mRNA 존재로 나눠 비히클 대조군에 대한 FL SMN2미니 mRNA의 수준을 측정하였다.
- [0807] 표 2는 본 발명의 특정한 화합물에 대한 상기 과정에 따라 생성된 7-점 농도 데이터로부터 수득된 전장 SMN2 소유전자 mRNA의 생성에 대한  $EC_{1.5x}$  농도를 제공한다.
- [0808] 본 발명의 특정한 화합물은 1  $\mu$ M 이하의 전장 SMN2 소유전자 mRNA의 생성을 위한  $EC_{1.5x}$  농도를 나타낸다.
- [0809] 본 발명의 더욱 특정한 화합물은 0.1  $\mu$ M 이하의 전장 SMN2 소유전자 mRNA의 생성을 위한  $EC_{1.5x}$  농도를 나타낸다.
- [0810] 본 발명의 가장 특정한 화합물은 0.02  $\mu$ M 이하의 전장 SMN2 소유전자 mRNA의 생성을 위한  $EC_{1.5x}$  농도를 나타낸다.
- [0811] [표 2]

[0812] 전장 SMN2 소유전자 mRNA의 생성을 위한 EC<sub>1.5x</sub> 농도

실시예	EC <sub>1.5x</sub> 소유전자 ( $\mu$ M)	실시예	EC <sub>1.5x</sub> 소유전자 ( $\mu$ M)	실시예	EC <sub>1.5x</sub> 소유전자 ( $\mu$ M)
1	0.0316	11	0.2971	21	0.3856
2	0.1399	12	0.3122	22	0.2626
3	0.5522	13	1.0335	23	0.201
4	0.2323	14	0.2314	24	0.6489
5	0.0612	15	0.2539	25	0.3823
6	0.2332	16	1.0364	26	0.0445
7	0.1423	17	0.2334	27	0.0989
8	0.201	18	0.0523	28	0.2524
9	0.794	19	0.2673	29	0.2667
10	0.6652	20	0.4894	30	0.4096
31	0.1195	41		51	0.0084
32	0.0938	42	0.0544	52	0.04
33		43	0.057	53	0.2104
34	0.328	44	0.0648	54	0.0128
35	0.2022	45	0.0615	55	0.1411
36	0.0278	46	0.0887	56	0.017
37	0.028	47	0.3964	57	0.0262
38	0.4717	48	0.0164	58	0.0398
39	0.0168	49	0.0107	59	0.1089
40	0.0108	50	0.0068	60	0.0428
61	0.01	71	0.077	81	0.0374
62	0.0136	72	0.015	82	0.3714
63	0.1602	73	0.062		
64	0.0291	74	0.0161		
65	0.0762	75	0.0654		
66	0.5177	76	0.0187		
67	0.3175	77	0.0641		
68	0.0285	78	0.6222		
69	0.0308	79	0.0559		
70		80	0.1148		

[0813]

[0814] 실시예 D.2

[0815] 배양된 세포에서 SMN 단백질 분석

[0816] SMN HTRF(균질 시간 분해 형광) 분석을 사용하여 시험 화합물로 처리된 SMA 환자 섬유아 세포에서 SMN 단백질의 수준을 정량화하였다.

재료	공급처
SMA 유형 1 인간 세포	GM03813(코리엘 인스티튜트)
프로테아제 억제제 콕테일	로슈 어플라이드 사이언스 카탈로그 번호 11836145001
항-SMN d2	블루 캡 시스바이오 카탈로그 번호 63IDC002-SMN
항-SMN 크립테이트	레드 캡 시스바이오 카탈로그 번호 63IDC002-SMN
SMN 재구성 완충액	시스바이오 카탈로그 번호 63IDC002-SMN-완충액
DMEM	라이프 테크놀로지스(이전에 인비트로젠) 카탈로그 번호 11960-044
RIPA 용해 완충액	20 mM 트리스-HCl(pH 7.5), 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% 썬모 사이언티픽 NP-40 계면활성제-중폭 세제 용액(피셔 사이언티픽, 미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 1% 나트륨 데옥시콜레이트
희석 완충액	20 mM 트리스-HCl(pH 7.5), 150 mM NaCl
엔비전 플레이트 판독기	퍼킨 엘머 모델 #2103

[0817]

[0818]

세포를 녹이고 DMEM-10% FBS 중에서 72 시간 동안 배양하였다. 세포를 트립신 처리하고, 카운트하고, DMEM-10% FBS 중에서 25,000 세포/mL의 농도로 재현탁하였다. 세포 현탁액을 96-웰 마이크로리거 플레이트 내에 5,000 세포/웰로 플레이트팅하고, 3 내지 5 시간 동안 배양하였다. 시험 화합물을 100% DMSO 중에서 3.16-배 연속 희석하여 7-점 농도 곡선을 생성하였다. 시험 화합물 용액(1 ℓ)을 세포-함유 웰로 옮기고, 세포를 세포 배양기(37C, 5% CO<sub>2</sub>, 100% 상대 습도)에서 48 시간 동안 배양하였다. 각각의 시험 화합물 농도에 대하여 세 가지 샘플을 설정하였다. 48 시간 후, 상청액을 웰로부터 제거하고, 프로테아제 억제제를 함유하는 RIPA 용해 완충액(25 ℓ)을 웰에 첨가하고 진탕하면서 실온에서 1 시간 동안 배양하였다. 희석액(25 ℓ)을 첨가한 후 생성된 용해물(35 ℓ)을 384-웰 플레이트로 옮기고, 각각의 웰은 항체 용액(5 ℓ; SMN 재구성 완충액 중 항-SMN d2 및 항-SMN 크립테이트를 1:100 희석)을 함유한다. 플레이트를 1 분 동안 원심분리하여 웰의 바닥에 용액을 모은 후, 밤새 실온에서 배양하였다. 엔비전(EnVision) 멀티라벨 플레이트 판독기(퍼킨 엘머(Perkin-Elmer))로 665 nm 및 620 nm에서 플레이트의 각각의 웰에 대한 형광을 측정하였다.

[0819]

665 nm에서의 신호를 620 nm에서의 신호로 나눠 각각의 샘플, 블랭크 및 비히클 대조군 웰에 대하여 기준화된 형광 신호를 계산하였다. 신호를 기준화하는 것은 용매물의 기질 효과로 인해 가능한 형광 퀀칭을 설명한다. 각각의 샘플 웰에 대하여 기준화된 형광으로부터 블랭크 대조군 웰에 대한 기준화된 평균 형광을 뺀 후, 블랭크 대조군 웰에 대한 기준화된 평균 형광을 이 차이로 나누고, 생성된 값에 100을 곱하여 각각의 샘플 웰에 대한 F 값(% 값으로서 존재한 SMN 단백질의 측정)을 계산하였다. 각각의 샘플 웰에 대한 F 값은 시험 화합물-처리된 샘플로부터 존재한 SMN 단백질을 나타낸다. 각각의 샘플 웰에 대한 F 값을 비히클 대조군 웰에 대한 F 값으로 나눠 비히클 대조군에 비해 존재한 SMN 단백질에서의 배수 증가를 계산하였다. 표 3은 본 발명의 특정한 화합물에 대한 상기 과정에 따라 생성된 7-점 농도 데이터로부터 수득된 SMN 단백질 발현에 대한 EC<sub>1.5x</sub> 농도를 제공한다.

[0820]

본 발명의 특정한 화합물은 2 μM 이하의 SMN 단백질 발현에 대한 EC<sub>1.5x</sub> 농도를 나타낸다.

[0821]

본 발명의 더욱 특정한 화합물은 0.3 μM 이하의 SMN 단백질 발현에 대한 EC<sub>1.5x</sub> 농도를 나타낸다.

[0822]

본 발명의 가장 특정한 화합물은 0.1 μM 이하의 SMN 단백질 발현에 대한 EC<sub>1.5x</sub> 농도를 나타낸다.

[0823]

표 4는 본 발명의 특정한 화합물에 대한 상기 과정에 따라 생성된 7-점 농도 데이터로부터 수득된 SMN 단백질의 최대 배수 증가를 제공한다.

[0824]

본 발명의 특정한 화합물은 1.4 초과의 최대 배수 증가를 나타낸다.

[0825]

본 발명이 더욱 특정한 화합물은 1.7 초과의 최대 배수 증가를 나타낸다.

[0826]

본 발명의 가장 특정한 화합물은 1.8 초과의 최대 배수 증가를 나타낸다.

[0827]

[표 3]

[0828] SMN 단백질 발현에 대한 EC<sub>1.5x</sub> 농도

실시예	EC <sub>1.5x</sub> SMN 단백질 ( $\mu$ M)	실시예	EC <sub>1.5x</sub> SMN 단백질 ( $\mu$ M)	실시예	EC <sub>1.5x</sub> SMN 단백질 ( $\mu$ M)
1	0.7747	11	0.321	21	0.6542
2	0.2984	12	0.7037	22	0.4468
3	1.47	13	1.7564	23	0.5092
4	0.5614	14	0.7944	24	1.2616
5	0.107	15	0.281	25	0.5694
6	0.5305	16	1.1992	26	0.2853
7	0.2834	17	0.5022	27	0.3964
8	0.5175	18	0.1346	28	0.2868
9	1.527	19	1.3818	29	0.4618
10	0.329	20	0.8065	30	0.7612
31	0.2746	41	0.0508	51	0.0561
32	0.2028	42	0.1488	52	0.1518
33	0.5703	43	0.104	53	0.7455
34	0.7793	44	0.13	54	0.056
35	1.2664	45	0.5147	55	0.7112
36	0.1094	46	0.3584	56	0.07
37	0.1196	47	0.611	57	1.7363
38	0.6124	48	0.0621	58	0.1159
39	0.0147	49	0.1733	59	0.2749
40	0.0276	50	0.0344	60	0.107
61		71	0.4077	81	0.2723
62		72	0.1324	82	0.7698
63	1.0431	73	0.7589		
64	0.1192	74	0.1524		
65	0.1135	75	0.3061		
66	0.6108	76	0.1629		
67	0.866	77	0.2279		
68	0.057	78	1.013		
69	0.1645	79	0.2559		
70	0.0187	80	0.52		

[0829]

[0830] [표 4]

[0831] SMN 단백질의 최대 배수 증가

실시예	최대 배수 증가	실시예	최대 배수 증가	실시예	최대 배수 증가
1	1.6736	11	1.7143	21	1.7755
2	1.8878	12	1.6512	22	1.7566
3	1.7558	13	1.624	23	1.6942
4	1.769	14	1.5912	24	1.756
5	1.7757	15	1.6859	25	1.6652
6	1.8047	16	1.6598	26	1.8316
7	1.7936	17	1.6966	27	1.6617
8	1.7677	18	1.7677	28	1.7291
9	1.6085	19	1.664	29	1.632
10	1.735	20	1.7789	30	1.6734
31	1.7849	41	1.7973	51	1.7266
32	1.7579	42	1.6988	52	1.8152
33	1.7541	43	1.7873	53	1.6563
34	1.6527	44	1.8243	54	1.8217
35	1.6275	45	1.6445	55	1.8752
36	1.7018	46	1.5572	56	1.7299
37	1.7758	47	1.7065	57	1.578
38	1.8706	48	1.738	58	1.7744
39	1.8791	49	1.658	59	1.7116
40	1.7607	50	1.6607	60	1.7375
61	1.7077	71	1.4815	81	1.6719
62	1.5583	72	1.7095	82	1.7306
63	1.6807	73	1.5775		
64	1.7581	74	1.709		
65	1.7675	75	1.7035		
66	1.5438	76	1.7274		
67	1.6552	77	1.6649		
68	1.6943	78	1.7897		
69	1.7612	79	1.6574		
70	1.933	80	1.5928		

[0832]

**서열 목록**

<110> F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

PTC THERAPEUTICS INC.

<120> COMPOUNDS FOR TREATING SPINAL MUSCULAR ATROPHY

<130> 036844-87629 (31539)

<140> PCT/US2014/043577

<141> 2014-06-23

<150> EP 13173487.3

<151> 2013-06-25

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer

<400> 1

gaaggaaggt gctcacatt 19

<210> 2

<

211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 primer

<400> 2

tctttatggt tttggcgtct tc 22

<210> 3

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 probe

<220><223> 5'-6FAM

<220><223> 3'-TAMRA

<400> 3

aaggagaaat gctggcatag agcagc 26

<210> 4

<211> 21

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

probe

<220><223> 5'-VIC

<220><223> 3'-TAMRA

<400> 4

cgcctgggtca ccagggtgc t 21

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 5

caacggattt ggtcgtattg g 21

<210> 6

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 6

tgatggcaac aatatccact ttacc 25