



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0067669
(43) 공개일자 2023년05월16일

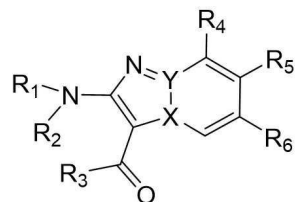
- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 37/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7012894</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년09월14일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년04월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/058378</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/058890
국제공개일자 2022년03월24일</p> <p>(30) 우선권주장
63/078,372 2020년09월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
주식회사 퍼스트바이오테라퓨틱스
경기도 성남시 분당구 판교역로 240, 에이동 3층
313호, 307-1호 (삼평동, 삼환하이텍스)</p> <p>(72) 발명자
이진화
대한민국 경기도 용인시 수지구 802-1501 죽전로
267
조수연
대한민국 경기도 용인시 수지구 풍덕천로 171번길
9 101-1203
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인필앤은지</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 2-아미노-3-카르보닐 이미다조피리딘 및 피라졸로피리딘 화합물

(57) 요약

본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 상기 화합물을 이용한 염증성 및 자가면역 질환, 특히 신경염증 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.



화학식 I

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

임건승

대한민국 경기도 수원시 영통구 영통로 514번길 53
110-801

박아영

대한민국 경기도 성남시 분당구 장미로 173 405

고라크스호나쓰, 가드해 창데브

대한민국 02793 서울특별시 성북구 월곡로 18길
12-5

남화정

대한민국 부산 수영구 수영로 636번길 46

전영욱

대한민국 경기도 성남시 중원구 산성대로 136 1106

황예진

대한민국 경기도 안산시 상록구 삼리로 24 102-206

김재은

대한민국 경기도 용인시 수지구 동천로 153번길-6
1408-601

김미순

대한민국 경기도 성남시 분당구 판교역로 98
706-1003

양인영

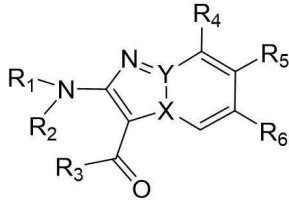
대한민국 서울특별시 서초구 바우피로 103길
112-501

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물:



화학식 I

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 여기서:

R^1 및 R^2 는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 카르보사이클릴, C_1-C_4 알카노일, $-(CO) C_3-C_6$ 카르보사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 R^1 및 R^2 는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 5원 헤테로사이클을 형성하고;

R^3 는 -H, 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-사이클로알킬, -O-헤테로사이클릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, $-NR_c$ -알킬, $-NR_c$ -사이클로알킬, $-NR_c$ -헤테로사이클릴, $-NR_c$ -아릴, $-NR_c$ -헤테로아릴, $-NR_c-NR_c C(=O)R_c$ 또는 $-CF_3$ 이고, 여기서 R^3 은 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, -OH, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로알킬, 아미노, $-SCH_3$, 또는 -CN이고;

R^6 은 -H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR_c$ -아릴, $-NR_c$ -헤테로아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 은 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 알콕시알케닐, $-NO_2$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OR_a$, $-SR_a$, -CN, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, 및 $-OC(=O)NR_aR_b$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R_a 및 R_b 는 독립적으로 -H, 할로, 아미노, 알킬, 또는 할로알킬이고;

R_c 는 -H, C_1-C_3 알킬, 또는 사이클로프로필이고; 및

X는 Y가 C일 때 N이거나, 또는 X는 Y가 N일 때 C이다.

청구항 2

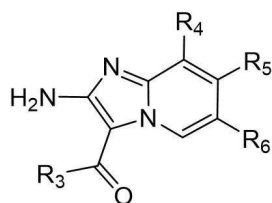
제1항에 있어서, R^3 는 -H, 메틸, 이소프로필, 부틸, 메톡시, 피리디닐, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 피라졸릴, 아제티디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 사이클로프로필아미노, 및 인다졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^3 는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^6 은 브로모, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 아자-인돌리닐, 인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜, 퓨라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다졸로피라지닐, 피롤로트리아지닐, 피라졸로피리디닐, 이미다졸로트리아지닐, 퓨리닐, 인다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 벤조옥사졸리닐, 벤조티아졸리닐, 벤조이미다졸릴, 옥소인돌리닐, 퀴놀리닐, 아자-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아자-이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자-퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아자-퀴녹살리닐, 나프탈레닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 은 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 및 알콕시알케닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된, 화합물:



화학식 II

여기서 R^3 는 -H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-사이클로알킬, -O-헤테로사이클릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR_c-알킬, -NR_c-사이클로알킬, -NR_c-헤테로사이클릴, -NR_c-아릴, -NR_c-헤테로아릴, -NR_c-NR_c C(=O)R_c 또는 -CF₃이고, 여기서 R^3 는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, -OH, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로알킬, 아미노, -SCH₃, 또는 -CN이고;

R^6 는 -H, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -NR_c-아릴, -NR_c-헤테로아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 는 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 알콕시알케닐, -NO₂, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OR_a, -SR_a, -CN, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, 및 -OC(=O)NR_aR_b로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R_a 및 R_b는 독립적으로 -H, 할로, 아미노, 알킬, 또는 할로알킬이고; 및

R_c는 -H, C₁-C₃ 알킬, 또는 사이클로프로필이다.

청구항 5

제4항에 있어서, R^3 는 플루오로사이클로프로필이고 R^6 는 할로, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 tert-부톡시카르보닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 인돌릴인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

- (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-6-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-7-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-8-플루오로-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(4-클로로-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-8-플루오로-6-(1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(5-메틸-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(5-플루오로-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(5-클로로-1H-인돌-3-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(6-플루오로-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- tert-부틸 3-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트; 및
- (2-아미노-6-(1H-인돌-3-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

- (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(4-클로로-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
- (2-아미노-6-(1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(5-메틸-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(5-플루오로-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(6-플루오로-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논; 및
 (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논.

청구항 8

제4항에 있어서, R³는 플루오로사이클로프로필이고, R⁶는 브로모, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 아자-인돌리닐, 인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜릴, 퓨라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다조피라지닐, 피롤로트리아지닐, 피라졸로피리디닐, 이미다졸로트리아지닐, 퓨리닐, 인다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜릴, 벤조옥사졸리닐, 벤조티아졸리닐, 벤조이미다졸릴, 옥소인돌리닐, 퀴놀리닐, 아자-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아자-이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자-퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아자-퀴녹살리닐, 나프탈레닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R⁶는 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 트리메틸실릴 에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 및 알콕시알케닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

(2-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(4-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2,3-디메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(5-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2,5-디메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2,4-디메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2-플루오로-6-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(4-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2-플루오로-6-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(퓨란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(5-메틸티아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-메틸티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(3,4-디플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2-클로로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 1-(4-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸페닐)에탄-1-온;
 (2-아미노-6-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2-클로로-3-플루오로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (S)-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(2,2-디플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(4-(피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(7-(디메틸아미노)-6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(벤조퓨란-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(5-클로로-7-(디메틸아미노)-6-플루오로-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;
 (2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(4-플루오로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(3-메틸이소티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(1H-인다졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(4-클로로-1H-인다졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(4-메틸-1H-인다졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-8-플루오로-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-8-플루오로-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(1H-벤조[d]이미다조[1,5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(4-메틸-1H-벤조[d]이미다조[1,5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(1,4-디메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-N-((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;

(2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(퀴놀린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(퀴놀린-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(이소퀴놀린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(o-톨릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

tert-부틸 2-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤-1-카르복실레이트;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(3-히드록시프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(1H-피롤-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(1H-피롤-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-히드록시에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논;

로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(2-(2-히드록시에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(2-(3-히드록시프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(3-플루오로프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(2-(3-플루오로프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-아미노-5-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(4-아미노-2-플루오로-5-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

tert-부틸 (2-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤질)카바메이트;

(2-아미노-6-(2-(아미노메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(5-아미노-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(2-아미노-6-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-((E)-2-메톡시비닐)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-비닐페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(5-플루오로-2-메틸-3-(메틸아미노)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-(디메틸아미노)-5-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-6-(5-아미노-3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논; 및

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페녹시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타

는.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 사이클로프로필이고 R^6 는 브로모, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 아자-인돌리닐, 인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜, 퓨라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다조피라지닐, 피롤로트리아지닐, 피라졸로피리디닐, 이미다졸로트리아지닐, 퓨리닐, 인다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 벤조옥사졸리닐, 벤조티아졸리닐, 벤조이미다졸릴, 옥소인돌리닐, 퀴놀리닐, 아자-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아자-이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자-퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아자-퀴녹살리닐, 나프탈레닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 는 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 및 알콕시알케닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

(2-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄;

(2-아미노-6-(4-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄;

(2-아미노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄; 및

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄.

청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 메틸, 이소프로필, 부틸, 메톡시, 피리디닐, 페닐, 사이클로부틸, 피라졸릴, 아제티디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 사이클로프로필아미노, 및 인다졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^3 는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에탄-1-온;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메탄;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(페닐)메탄;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로부틸)메탄;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄;

1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온;

1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)펜탄-1-온;

tert-부틸 2-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)메탄;

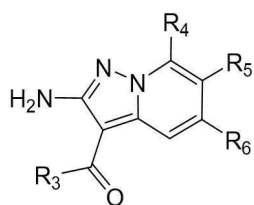
(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아제티딘-2-일)메탄;

tert-부틸 3-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트;

(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아제티딘-3-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-2-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-4-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-4-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-2-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아제티딘-3-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아제티딘-3-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-4-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-2-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아제티딘-3-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피롤리딘-3-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피롤리딘-3-일)메탄논;
 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피롤리딘-3-일)메탄논;
 2-아미노-N-사이클로프로필-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;
 2-아미노-N-사이클로프로필-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드;
 N'-아세틸-2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르보히드라지드;
 메틸 2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트;
 2-아미노-6-(5-클로로-7-(디메틸아미노)-6-플루오로-1H-인다졸-4-릴)-N-사이클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복스아미드; 및
 (3S,4R)-4-메틸테트라히드로퓨란-3-일 2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트.

청구항 14

제1항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된, 화합물:



화학식 III

여기서 R^3 는 -H, 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-사이클로알킬, -O-헤테로사이클릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR_c-알킬, -NR_c-사이클로알킬, -NR_c-헤테로사이클릴, -NR_c-아릴, -NR_c-헤테로아릴, -NR_c-NR_c C(=O)R_c 또는 -CF₃이고, 여기서 각 탄소는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, -OH, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아틸, 헤테로아틸, 헤테로사이클틸, 또는 헤테로알킬, 아미노, -SCH₃, 또는 -CN이고;

R^6 는 -H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 카르보사이클틸, 헤테로사이클, 아틸, 헤테로아틸, -NR_c-아틸, -NR_c-헤테로아틸, -O-아틸, -O-헤테로아틸로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 는 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 트리메틸실릴에톡시메틸, -NO₂, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -OR_a, -CN, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)R_a, -OC(=O)OR_a, 및 -OC(=O)NR_aR_b로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

R_a 및 R_b는 독립적으로 -H, 할로, 아미노, 알킬, 또는 할로알킬이고; 및

R_c는 -H, C_1-C_3 알킬, 또는 사이클로프로필이다.

청구항 15

제14항에 있어서,

(2-아미노-5-(1H-인돌-4-틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논;

(2-아미노-5-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논; 또는

(2-아미노-5-(3-플루오로-2-메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 -H, 알킬, 아세틸, tert-부톡시카르보닐, 아미노에틸, 디메틸아미노에틸, 또는 메틸아미노에틸이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 5원 헤테로사이클을 형성하는, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물:

(2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-((2-아미노에틸)아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

N-아세틸-N-(3-아세틸-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드;

(6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-(메틸아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(2-(디메틸아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

tert-부틸 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)카바메이트;

(6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-(피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

(6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논;

N-(6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드; 및

N-(3-아세틸-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미도.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염이 염산 염, 타르타르산 염, 인산 염 또는 말레산 염인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료학적으로 유효한 양, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 신경퇴행성 질환 치료에 유용한 하나 이상의 활성 성분을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 염증성 및 자가면역 질환의 치료 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 염증성 및 자가면역이 신경염증 질환인, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 신경염증 질환이 α -시누클레인병증, 파킨슨병, 루이소체 치매, 다계통 위축증(MSA), 알츠하이머병 또는 근위축성 측삭 경화증(ALS)인, 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 인간인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2020년 9월 15일에 출원된 미국 임시 특허 출원 번호 63/078,372에 근거한 이익 및 우선권을 주장한다. 이 단락에서 언급된 출원의 전체 개시 내용은 본 인용에 의하여 본 명세서에 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 개시는 일반적으로 효소 억제 활성을 갖는 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 이러한 화합물을 질병 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

수용체 상호작용 단백질 키나제(RIPK)는 염증 및 선천성 면역에 중요한 역할을 하는 Ser/Thr 및 Tyr 키나제 계열이다. RIPK1 및 RIPK3의 키나제 활성은 TNF α 계열 사이토카인, 인터페론(IFN) 및 톨-유사 수용체(Toll-like receptor, TLR) 리간드를 포함한, 다수 자극에 의한 괴사성 세포 사멸 경로의 활성화에 중요한 것으로 밝혀졌다(Christofferson and Yuan, 2010; Vanlangenakker et al., 2012). 중요한 것은 RIPK1/3 키나제가 뇌졸중, 심근 경색, 망막 손상, 치명적인 전신 염증 반응 증후군(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) 및 만성 장 및 피부 염증, 급성 췌장염을 포함한, 현재 효과적인 치료법이 부족한 다양한 병리학적 환경에 관여한다는 점이다(Linkermann and Green, 2014).

[0006]

RIPK2는 NF- κ B, 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK) 및 세포사멸의 활성화에 관여하는 또 다른 RIP 키나제다. RIPK2의 키나제 활성은 NF- κ B 및 MAPK JNK('Jun N-말단 키나제')를 경유하는 신호 전달에는 필요하지 않지만, MAPK ERK2의 활성화에는 필수적이다. RIPK2의 가장 특징적 기능은 대식세포에서 박테리아 펩티도글리칸에 반응

하여 호-염증성(pro-inflammatory) 및 항균 반응을 활성화하는 세포질성 병원체-인식 수용체인 NOD('뉴클레오티드-결합 올리고머화 도메인') 단백질 NOD1 및 NOD2로부터의 신호 전달을 매개하는 것이다. NOD1 및 NOD2는 카스파제 모집 도메인(caspase recruitment domain, CARD), 뉴클레오티드-결합 도메인 및 류신이 풍부한 반복체로 구성된 동종 단백질이다. NOD1 또는 NOD2는 리간드를 인식한 후 CARD-CARD 동형(homotypic) 상호작용을 통해 RIPK2를 모집한다. 이러한 과정은 RIPK2의 유비퀴틴화 및 TAK1과 IKK 복합체의 활성화를 촉진하여 대식세포에 의한 호-염증성 사이토카인의 생산뿐만 아니라 NF- κ B 및 MAPK의 활성화로 이어진다. 또한 RIPK2는 XIAP('X-염색체-연결 세포사멸 억제제'), cIAP1 및 cIAP2, PELL3 및 LUBAC을 포함하여, 다양한 유비퀴틴 E3 리가제를 NOD2 복합체에 모집한다. XIAP 결핍은 RIPK2 및 염증 신호전달의 NOD1-매개 또는 NOD2-매개 유비퀴틴화 장애를 유발한다는 사실이 입증되었다. XIAP는 RIPK2의 키나제 도메인에 결합하여 NOD2-RIPK2 복합체에 모집되며, 이는 RIPK2의 K63-연결 유비퀴틴화 및 LUBAC의 모집으로 이어져, 대식세포에서의 사이토카인 생산뿐만 아니라 NF- κ B 및 MAPK의 효율적인 활성화로 이어진다. RIPK2의 유비퀴틴화 부위(Lys209, Lys410 및 Lys538)는 NOD1 및 NOD2를 통한 신호 전달을 매개하는 기능에 필수적이다. RIPK2의 D146N 키나제-비활성 돌연변이는 XIAP와 결합하고 NOD2 신호전달을 활성화하는 능력을 유지하며, 이는 RIPK2의 키나제 활성이 NOD1 및 NOD2를 통한 신호 전달에 요구되지 않는다는 것을 시사한다.

[0007] NOD2-RIPK2 경로는 염증성 장 질환(IBD)을 포함한 육아종성(granulomatous) 염증성 질환에서 이러한 신호전달 노드(node)의 역할로 인해 특별한 관심을 끌었다. 이러한 병리는 경로의 양성 또는 음성 조절 장애로 인해 발생할 수 있다(Caruso et al., 2014; Jostins et al., 2012; Philpott et al., 2014). NOD2의 유전적 변이는 크론병에 대한 가장 강력한 감수성 요인이다(Hugot et al., 2001; Jostins et al., 2012; Ogura et al., 2001a). 크론병과 관련된 돌연변이로 인해 NOD2와 MDP의 결합이 무효화되면 NOD1을 포함한 다른 패턴 인식 수용체로부터 과도한 염증신호가 유도될 수 있다(Couturier-Maillard et al., 2013; Inohara et al., 2003). 이와 대조적으로, 두 번째의 주요한 크론병 감수성 인자인 ATG16L1의 돌연변이는 NOD2와의 억제 상호 작용을 방해하여 결과적으로 RIPK2의 활성화를 증가시킨다(Sorbara et al., 2013). 소아 크론병에서도 과도한 RIPK2 활성화가 보고된 바 있다(Negroni et al., 2009). 또한 NOD2-RIPK2 경로의 기능 향상은 블라우(Blau) 증후군, 조기 발병 유육종증(sarcoidosis), 알레르기성 기도 염증 및 다발성 경화증과 관련이 있다(Goh et al., 2013; Jun et al., 2013; Shaw et al., 2011). 전반적으로, 이러한 데이터에 의해 RIPK2가 신경염증 질환을 포함한 광범위한 염증성 및 자가면역 질환에서 잠재적인 치료 표적일 뿐만 아니라 IBD 발병 기전을 이해하는 데 핵심적인 분자인 것으로 확립된다.

[0008] α -시누클레인(α -Synuclein)은 β - 및 γ -시누클레인 및 시노레틴(synoretin)을 포함하는, 큰 단백질 군의 일부이다. α -시누클레인은 시냅스와 관련된 정상 상태에서 발견되며, 신경 가소성(neural plasticity), 학습 및 기억에 역할을 하는 것으로 여겨진다. 여러 연구에 따르면 α -시누클레인이 파킨슨병 발병에 핵심적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. α -시누클레인 단백질의 분자적 변화는 단백질의 미스폴딩(misfolding) 및 응집을 증가시켜 질병 발병에 직접적인 역할을 한다. α -시누클레인의 응집은 파킨슨병 및 α -시누클레인병증의 병리학적 특징인 루이 소체(Lewy body) 및 신경돌기의 형성에 기여한다. 티로신 키나제 c-abl의 활성화는 α -시누클레인-유발 신경변성에 기여한다.

[0009] 티로신 키나제 c-abl은 성장, 생존 및 스트레스 반응을 포함한 광범위한 세포 과정에 관여하는, 엄격하게 조절되는 비수용체 단백질 티로신 키나제이며(*Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5:33-44), c-abl은 여러 세포 과정 조절에 관여하고 신경 발생을 조절하여 중추 신경계 발달과 관련이 있다. 보다 최근에는, 다양한 실험 모델 시스템을 통해 알츠하이머병, 파킨슨병, 니만-픽 C형 질환(Neiman-Pick type C disease) 및 타우병증(tauopathy)과 같은 신경퇴행성 질환에서 c-abl이 활성화된다는 증거가 증가하고 있다(*Human Molecular Genetics*, 2014, Vol. 23, No.11).

[0010] 스트레스-신호화 비수용체 티로신 키나제 c-abl은 티로신 인산화를 통해 파킨(parkin)을 산발성 형태의 파킨슨병에 연결시킨다. c-abl에 의한 파킨의 티로신 인산화는 산발성 파킨슨병에서 파킨 기능의 손실 및 질병 진행으로 이어지는 주요 번역 후(post-translational) 변형이다. c-abl의 억제는 파킨슨병 진행을 차단하기 위한 새로운 치료적 기회를 제공한다(*The Journal of Neuroscience*, 2011, 31(1):157-163). 근위축성 측삭 경화증(ALS)은 운동 뉴런의 진행성 사멸을 특징으로 하는 치명적인 신경퇴행성 질환이다. 작은 간섭 RNA(siRNA)로 c-abl을 녹다운(knockdown)하면 ALS 운동 신경세포의 퇴행이 완화되었다(Imamura et al., *Sci. Transl. Med.* 9, 2017). 다계통 위축증(MSA)은 현재 치료법이 없는 희귀하고 빠르게 진행되는 신경퇴행성 질환이다. MSA에서는 흑질(substantia nigra), 선조체(striatum), 감람교뇌소뇌(olivopontocerebellar) 구조 및 척수의 뉴런 및 희돌기교세포(oligodendrocyte)에 α -시누클레인이 축적된다(*J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2016;123(6)).

[0011] 티로신 키나제 억제제인 닐로티닙을 투여하면 형질전환 및 렌티바이러스 유전자 전달 모델에서 c-abl 활성이 감소하고 α-시누클레인의 자가포식 제거가 개선된다. 마우스 전뇌에서 c-abl의 활성화는 해마 및 선조체의 신경 퇴화를 유도한다. 따라서, 인산화를 통한 c-abl 활성의 증가는 파킨슨병 및 다른 신경퇴행성 질환에서 검출되는 α-시누클레인 병리와 관련이 있을 수 있다(*Hum Mol Genet.* 2013 Aug 15). c-Ab1은 α-시누클레인병증, 파킨슨병, 알츠하이머병, ALS, 루이 소체 치매 및 MSA에 대한 잠재적 치료 표적이다.

발명의 내용

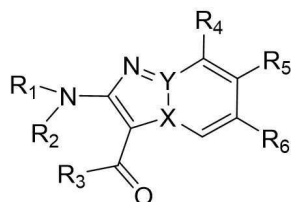
해결하려는 과제

[0012] 본 개시는 RIPK2 및 c-abl 키나제 억제 활성을 갖는 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 염증성 및/또는 자가면역 질환, 특히 신경염증 질환을 치료하는데 유용한 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0013] 요약

[0014] 본 개시는 RIPK2 및 c-abl 키나제 억제 활성을 갖는 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 염증성 및/또는 자가면역 질환, 특히 신경염증 질환을 치료하는데 유용한 방법을 제공한다. 일 양태에서, 상기 화합물은 화학식 (I)의 화합물이다:



[0015]

[0016] 화학식 I

[0017] 다른 양태에서, 본 개시는 본 명세서에 기재된 화합물의 치료학적으로 유효한 양 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물의 치료학적으로 유효한 양을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경퇴행성 질환의 억제 또는 치료 방법을 제공한다.

상세한 설명

[0020] 하기 설명은 본질적으로 단지 예시일 뿐이며 본 개시, 적용(application) 또는 용도를 제한하도록 의도되지 않는다.

정의

[0022] 본 개시에서 사용되는 일반 용어는 명확성을 위해 정의된 것이다.

[0023] 본 명세서에서 "치환체", "라디칼", "그룹", "모이어티" 및 "단편"이라는 용어를 상호교환적으로 사용한다.

[0024] 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 불포화 부위, 즉, 탄소-탄소 sp² 이중 결합을 적어도 하나 갖는 직쇄 또는 분지쇄 히드록아보닐 기를 지칭한다. 일 양태에서, 알케닐은 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 양태에서, 알케닐은 C₂-C₁₀ 알케닐 기 또는 C₂-C₆ 알케닐 기이다. 알케닐기의 예는 에틸렌 또는 비닐(-CH=CH₂), 알릴(-CH₂CH=CH₂), 사이클로펜테닐(-C₅H₇), 및 5-헥세닐(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0025] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시"는 R이 알킬인 RO-이다. 알콕시 기의 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시 및 프로폭시를 포함한다.

[0026] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 모이어티를 지칭한다. 알콕시알킬기의 예는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필 및 에톡시에틸을 포함한다.

[0027] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 ROC(O)-이고, 여기서 R은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬 기

이다. 다양한 양태에서, R은 C_1-C_{10} 알킬기 또는 C_1-C_6 알킬기이다.

- [0028] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 히드록카보닐 기를 지칭한다. 일 양태에서, 알킬은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 양태에서, 알킬은 C_1-C_{10} 알킬기 또는 C_1-C_6 알킬기이다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐 및 데실을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미한다.
- [0029] 본 명세서에서 " C_1-C_6 "이라는 용어가 사용되는 경우, 탄소 원자의 수가 1 내지 6인 것을 의미한다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 탄소 수가 1 내지 6의 임의의 정수인 알킬을 의미한다.
- [0030] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬아미노"는 하나 이상의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다. "N-(알킬)아미노"는 $RNH-$ 이고 "N,N-(알킬)₂아미노"는 R_2N- 이고, 여기서 R 기는 본원에 정의된 바와 같은 알킬이며, 동일하거나 상이하다. 다양한 양태에서, R은 C_1-C_{10} 알킬기 또는 C_1-C_6 알킬기이다. 알킬아미노기의 예는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 및 메틸에틸아미노를 포함한다.
- [0031] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬아미노알킬"은 알킬아미노 기로 치환된 알킬 모이어터를 지칭하며, 여기서 알킬아미노는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 알킬아미노알킬 기의 예는 메틸아미노메틸 및 에틸아미노메틸을 포함한다.
- [0032] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬닐"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄소쇄 기를 지칭한다. 일 양태에서 알킬닐은 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 양태에서, 알킬닐은 C_2-C_{10} 알킬닐 기 또는 C_2-C_6 알킬닐 기이다. 알킬닐 기의 예는 아세틸렌($-C\equiv CH$) 및 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)을 포함한다.
- [0033] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 각 고리에서 7개 이하의 원자를 갖는 임의의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄소 고리를 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이거나, 5원 또는 6원 사이클로알킬 그룹과 융합된 탄소고리 방향족 그룹을 포함하는 5 내지 14개의 탄소원자 방향족 고리 시스템이다. 아릴 기의 대표적인 예는 페닐, 톨릴, 자일릴, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐 및 인다닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 탄소고리 방향족 기는 치환되지 않거나 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0034] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 하나 이상의 포화 또는 부분 불포화 고리 구조를 함유하고 고리 탄소를 통해 부착된 히드록카르빌(hydrocarbyl) 기이다. 다양한 양태에서, 이는 포화 또는 부분 불포화 C_3-C_{12} 고리형 모이어터를 나타내며, 그의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 있다. "사이클로알킬옥시"는 $RO-$ 이고, 여기서 R은 사이클로알킬이다.
- [0035] 본 명세서에 사용된 용어 "할로젠" 및 "할로"는 클로로($-Cl$), 브로모($-Br$), 플루오로($-F$) 또는 요오도($-I$)를 지칭한다. "할로알콕시"는 하나 이상의 할로 기로 치환된 알콕시 기를 나타내고, 할로알콕시 기의 예는 $-OCF_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCH_2F$ 를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. "할로알콕시알킬"은 할로알콕시 기로 치환된 알킬 모이어터를 나타내며, 여기서 할로알콕시는 본원에 정의된 바와 같다. 할로알콕시알킬 기의 예는 트리플루오로메톡시메틸, 트리플루오로에톡시메틸 및 트리플루오로메톡시에틸을 포함한다. "할로알킬"은 하나 이상의 할로 기로 치환된 알킬 모이어터를 지칭한다. 할로알킬 기의 예는 $-CF_3$ 및 $-CHF_2$ 를 포함한다.
- [0036] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 사슬에 2 내지 14개의 탄소(일부 양태에서는 2 내지 10개의 탄소)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내며, 이들 중 하나 이상은 S, O, P 및 N으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된다. 예시적인 헤테로알킬은 알킬 에테르, 2차 및 3차 알킬 아민, 아마이드, 알킬 설파이드, 및 이와 유사한 것을 포함한다.
- [0037] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로사이클릴"은 하기 정의된 헤테로아릴을 포함하고, 2 내지 14개의 고리-탄소 원자 및 고리-탄소 원자에 추가하여 P, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자의 포화 또는 부분 불포화, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 기를 지칭한다. 다양한 양태에서, 헤테로사이클릭 기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 또 다른 모이어터에 부착되고, 탄소 또는 헤테로원자 상에서 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴의 예는 아제티딘, 벤조이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤조사졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 신놀리닐(cinnoliny), 퓨라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌

릴, 인돌라지닐(indolaziny), 인다졸릴, 이소벤조퓨라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프쓰피리디닐(naphthpyridinyl), 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸린, 이속사졸린(isoxazoline), 옥세타닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도피리디닐(pyridopyridinyl), 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라졸릴, 테트라졸로피리딜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사히드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리딘-2-오일, 피롤리디닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 디히드로벤조이미다졸릴(dihydrobenzoimidazolyl), 디히드로벤조퓨라닐, 디히드로벤조티오페닐, 디히드로벤조사졸릴(dihydrobenzoxazolyl), 디히드로퓨라닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로인돌릴, 디히드로이속사졸릴(dihydroisooxazolyl), 디히드로이소티아졸릴, 디히드로옥사디아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 디히드로피라지닐, 디히드로피라졸릴, 디히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 디히드로피롤릴, 디히드로퀴놀리닐, 디히드로테트라졸릴, 디히드로티아디아졸릴, 디히드로티아졸릴, 디히드로티에닐(dihydrothienyl), 디히드로트리아졸릴, 디히드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라히드로퓨라닐, 및 테트라히드로티에닐, 및 이들의 N-옥사이드를 포함한다. "헤테로사이클릴옥시"는 RO-이고, 여기서 R은 헤테로사이클릴이다. "헤테로사이클릴티오"는 RS-이고, 여기서 R은 헤테로사이클릴이다.

[0038] 본 명세서에 사용된 용어 "3- 또는 4-원 헤테로사이클릴"은 3 또는 4개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭 고리를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이다. 3- 또는 4-원 헤테로사이클릴의 비한정적인 예는 아지리디닐, 2H-아지리닐, 옥시라닐, 티라닐, 아제티디닐, 2,3-디히드로아제틸, 아제틸, 1,3-디아제티디닐, 옥세타닐, 2H-옥세틸, 티에타닐, 및 2H-티에틸(2H-thietyl)을 포함한다.

[0039] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 각 고리에 7개 이하의 원자를 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리를 나타내며, 여기서 적어도 하나의 고리는 방향족이고, N, O 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 고리 내에 함유한다. 헤테로아릴의 비한정적인 예는 피리딜, 티에닐, 퓨라닐, 피리미딜, 이미다졸릴, 피라닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사조일, 피롤릴, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조퓨라닐, 디벤조퓨라닐, 디벤조티오페닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소인돌릴, 벤조트리아졸릴, 퓨리닐, 티아나프테닐(thianaphthenyl) 및 피라지닐을 포함한다. 헤테로아릴의 부착은 방향족 고리를 통해, 또는 헤테로아릴이 바이사이클릭 또는 트리사이클릭이고 고리 중 하나가 방향족이 아니거나 헤테로원자를 포함하지 않는 경우 비방향족 고리 또는 헤테로원자를 포함하지 않는 고리를 통해 발생할 수 있다. "헤테로아릴"은 또한 임의의 질소 함유 헤테로아릴의 N-옥사이드 유도체를 포함하는 것으로 이해된다. "헤테로아릴옥시"는 RO-이고, 여기서 R은 헤테로아릴이다.

[0040] 본 명세서에 사용된 용어 "히드록시알콕시"는 히드록실 기(-OH)로 치환된 알콕시 기를 지칭하며, 여기서 알콕시는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 히드록시알콕시의 예는 히드록시에톡시이다.

[0041] 본 명세서에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 하나 이상의 히드록시 기로 치환된 선형 또는 분지형 1가 C₁-C₁₀ 탄화수소 기를 나타내며, 히드록시알킬 기의 예로는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 히드록시부틸을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0042] 본 명세서에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 약학적 제제에 사용하기에 적합한, 일반적으로 그러한 사용에 안전한 것으로 간주되는, 그러한 사용에 대해 국가 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 공식적으로 승인된, 또는 동물, 특히 인간에 사용하기 위해 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 등재되어 있는 것을 의미한다.

[0043] 본 명세서에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 본 발명의 화합물과 함께 투여되고, 약학적으로 허용 가능한 희석제, 보조제, 첨가제 또는 담체, 또는 기타 성분을 지칭한다.

[0044] 본 명세서에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 원하는 약리학적 활성을 증진시킬 수 있는 염을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 무기산 또는 유기산, 금속염 및 아민염으로 형성된 산부가염이 포함된다. 무기산과 형성되는 산부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산과의 염을 포함한다. 유기산과 형성되는 산부가염의 예는 아세트산, 프로피온산, 헥사노익산(hexanoic acid), 헵탄산, 사이클로헵탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산(malonic acid), 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, o-(4-히드록시-벤조일)-벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, p-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸-비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산(4-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carboxylic acid), 글루코-헵톤

산(gluco-heptonic acid), 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-나프토산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸-아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시-나프토산, 살리실산, 스테아르산 및 myristic acid를 포함한다. 금속염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 철, 및 아연 이온과의 염을 포함한다. 아민 염의 예는 카르복실산과 염을 형성하기에 충분히 강한 암모니아 및 유기 질소 염기와 염을 포함한다.

[0045] 본 명세서에 사용된 용어 "치환된"은 임의의 상기 그룹(즉, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클 또는 사이클로알킬)의 적어도 하나의 수소 원자가 치환체로 대체된 임의의 그룹을 의미한다. 일 양태에서, 치환되는 그룹의 각 탄소 원자는 2개 이하의 치환체로 치환된다. 다른 양태에서, 치환되는 그룹의 각 탄소 원자는 하나 이하의 치환체로 치환된다. 케토 치환체의 경우, 두 개의 수소 원자가 이중 결합을 통해 탄소에 부착된 산소로 대체된다. 특별히 정의되지 않는 한, 치환체는 할로젠, 하이드록실, (저급)알킬, 할로알킬, 모노 또는 디알킬아미노, 아릴, 헤테로사이클, $-NO_2$, $B(OH)_2$, BPin, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_bR_c$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-CN$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-PO_3R_a$, $-PO(OR_a)(OR_b)$, $-SO_2R_a$, $-S(O)R_a$, $-SO(N)R_a$ (예를 들어, 설포록시민), $-(R_a)S=NR_b$ (예를 들어, 설피리민) 및 $-SR_a$ 이고, 여기서 R_a 및 R_b 는 동일하거나 다르며 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 알킬, 할로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이거나, 또는 여기서 R_a 및 R_b 는 부착되어 있는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성한다. R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 원자에 따라 복수일 수 있다.

[0046] 본 명세서에 사용된 용어 "치료학적으로 유효한 양"은 본 발명의 화합물에 적용될 때 장애 또는 질병 상태, 또는 장애 또는 질병의 증상의 진행을 개선, 완화, 안정화, 역전, 감속 또는 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 나타내도록 의도됨을 의미한다. 일 양태에서, 본 발명의 방법은 화합물의 조합의 투여를 제공한다. 그러한 경우에, "치료학적으로 유효한 양"은 의도된 생물학적 효과를 야기하기에 충분한, 조합에서 본 발명의 화합물의 양이다.

[0047] 본 명세서에 사용된 용어 "치료(treatment)" 또는 "치료하는(treating)"은 질병 또는 장애의 진행 또는 중증도를 개선 또는 역전시키거나, 또는 이러한 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 부작용을 개선 또는 역전시키는 것을 의미한다. 본 명세서에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 또한 질병 또는 장애의 시스템, 상태(condition) 또는 상황(state)의 진행을 지연, 정지, 억제, 방해 또는 막는 것과 같이 억제하거나 차단하는 것을 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, "치료" 또는 "치료하는"은 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻기 위한 접근을 추가로 의미하며, 여기서 "유익하거나 원하는 임상 결과"는 증상의 완화, 장애 또는 질병의 정도의 감소, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 또는 장애 상태, 질병 또는 장애 상태의 지연 또는 감속, 질병 또는 장애 상태의 개선 또는 완화, 부분적이든 전체적이든 질병 또는 장애의 완화를 의미하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0048] 또 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 RIPK2 단백질의 활성을 조절하기 위해 사용된다.

[0049] 본 명세서에 사용된 용어 "조절하는(modulating)" 또는 "조절(modulation)"은 단백질 키나제의 촉매 활성의 변형을 지칭한다. 특히, 조절하는(modulating)은 단백질 키나제가 노출되는 화합물 또는 염의 농도에 따른 단백질 키나제의 촉매 활성의 활성화 또는 억제를 의미하며, 보다 바람직하게는 단백질 키나제의 촉매 활성의 억제를 의미한다. 본 명세서에 사용된 용어 "촉매 활성"은 단백질 키나제의 직접적 또는 간접적인 영향 하에서 티로신, 세린 또는 트레오닌의 인산화 속도를 지칭한다.

[0050] 키나제 활성의 약리학적 억제제가 분류되는 3가지 주요 부류는 (1) ATP 결합 부위에서 ATP와 직접 경쟁하는 "DFG-in" ATP 경쟁적 억제제인 유형 I(즉, 이중 Src 및 Abl 억제제 다사티닙(dasatinib)), (2) ATP 결합 부위에 결합하는 것 외에도 키나제가 비활성화된 배열(즉, 활성화 루프가 기질 결합을 차단하는 입체형태로 지향됨)일 때만 접근 가능한 인접 소수성 결합 부위와 관여하는 "DFG-out" ATP 경쟁적 억제제인 유형 II(즉, 이마티닙(imatinib), nilotinib), 및 (3) 키나제의 활성화에 영향을 미치는 ATP 결합 부위 외부의 부위에 결합하는 비-ATP 경쟁적 억제제(즉, GNF-2)이다.

[0051] 본 명세서에 사용된 어구 "본 개시의 화합물(들)"은 화학식 (I)의 임의의 화합물(들), 뿐만 아니라 그의 포접물(clathrate), 수화물, 용매화물 또는 다형체를 포함한다. 그리고, "본 개시의 화합물(들)"이라는 용어가 그것의 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 언급하지 않더라도, 그 용어는 그 염을 포함한다. 일 양태에서, 본 개시의 화합물은 입체화학적으로 순수한 화합물, 예를 들어 실질적으로 다른 입체이성질체가 없는(예를 들어, 85% ee 초과, 90% ee 초과, 95% ee 초과, 97% ee 초과, 또는 99% 초과 % ee) 화합물을 포함한다. 즉, 본 개시에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 호변이성질체 및/또는 입체이성질체(예를 들어, 기하 이성질체 및 회전배열(conformational) 이성질체)인 경우, 이러한 분리된 이성질체 및 그의 혼합물도 본 개시의 범위에 포함된다.

본 개시의 화합물 또는 이의 염이 그 구조 내에 비대칭 탄소를 갖는 경우, 이들의 활성 광학 이성질체 및 이들의 라세미 혼합물도 본 개시의 범위에 포함된다.

[0052] 본 명세서에 사용된 용어 "다형체"는 본 개시의 화합물 또는 그의 복합체의 고체 결정질 형태를 지칭한다. 동일한 화합물의 다른 다형체는 다른 물리적, 화학적 및/또는 분광학적 특성을 나타낼 수 있다. 다른 물리적 특성에는 안정성(예를 들어, 열 또는 빛에 대한), 압축성 및 밀도(제형화 및 제품 생산에서 중요함), 용해 속도(생체 이용률에 영향을 미칠 수 있음)가 포함되지만, 이에 국한되지 않는다. 안정성의 차이는 화학적 반응성(예를 들어, 다른 다형체로 구성될 때보다 하나의 다형체로 구성될 때 제형이 더 빠르게 변색되는 것과 같은 자동 산화) 또는 기계적 특성(예를 들어, 동력학적으로 유리한 다형체가 열역학적으로 보다 안정한 다형체로 전환되어 보관 중에 정제가 부서짐), 또는 둘 다(예를 들어, 한 다형체의 정제는 높은 습도에서 분해되기 더 쉬움)의 변화로 인해 발생할 수 있다. 다형체의 다양한 물리적 특성은 그들의 공정(processing)에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 한 다형체는 다른 다형체보다 용매화물을 형성할 가능성이 더 높거나, 예를 들어, 그 입자의 모양 또는 크기 분포로 인해 불순물을 걸러내거나 세척하기가 더 어려울 수 있다.

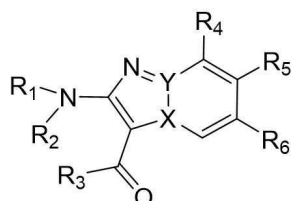
[0053] 본 명세서에 사용된 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 합한 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본 개시에 따른 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 휘발성, 무독성이고, 및/또는 미량으로 인간에게 투여하기에 허용 가능하다.

[0054] 본 명세서에 사용된 용어 "수화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 합한 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 본 개시에 따른 화합물 또는 그의 염을 의미한다.

[0055] 본 명세서에 사용된 용어 "포집물(clathrate)"은 게스트 분자(예를 들어, 용매 또는 물)가 포획된 공간(예를 들어, 채널)을 포함하는 결정 격자 형태의 화합물 또는 이의 염을 의미한다.

[0056] 본 개시의 화합물들

[0057] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0058]

[0059] 화학식 I

[0060] 여기서:

[0061] R^1 및 R^2 는 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 카르보사이클릴, C_1-C_4 알카노일(즉, $-(CO)C_1-C_4$ 알킬), $-(CO)C_3-C_6$ 카르보사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각 탄소는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1 및 R^2 는 함께 5원 헤테로사이클을 형성하고;

[0062] R^3 는 -H, 알킬, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -O-사이클로알킬, -O-헤테로사이클릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, $-NR_c$ -알킬, $-NR_c$ -사이클로알킬, $-NR_c$ -헤테로사이클릴, $-NR_c$ -아릴, $-NR_c$ -헤테로아릴, $-NR_c-NR_c$ $C(=O)R_c$ 또는 $-CF_3$ 이고, 여기서 각 탄소는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0063] R^4 및 R^5 는 독립적으로 -H, -OH, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로알킬, 아미노, $-SCH_3$, 또는 -CN이고;

[0064] R^6 은 -H, 할로, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR_c$ -아릴, $-NR_c$ -헤테로아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 은 할로, 히드록실, 알킬,

알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 알콕시알케닐, $-NO_2$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OR_a$, $-SR_a$, $-CN$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)OR_a$, 및 $-OC(=O)NR_aR_b$ 로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

[0065] R_a 및 R_b 는 독립적으로 $-H$, 할로, 아미노, 알킬, 또는 할로알킬이고;

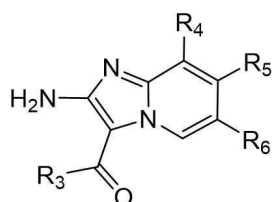
[0066] R_c 는 $-H$, C_1-C_3 알킬, 또는 사이클로프로필이고; 및

[0067] X 및 Y 는 독립적으로 탄소 또는 질소이고, 여기서 X 는 Y 가 C일 때 N이거나, 또는 X 는 Y 가 N일 때 C이다.

[0068] 일부 양태에서, R^3 는 $-H$, 메틸, 이소프로필, 부틸, 메톡시, 피리디닐, 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 피라졸릴, 아제티디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 사이클로프로필아미노, 및 인다졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^3 는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있다.

[0069] 일부 양태에서, R^6 은 브로모, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 아자-인돌리닐, 인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜, 퓨라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다조피라지닐, 피롤로트리아지닐, 피라졸로피리디닐, 이미다졸로트리아지닐, 퓨리닐, 인다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 벤조옥사졸리닐, 벤조티아졸리닐, 벤조이미다졸릴, 옥소인돌리닐, 퀴놀리닐, 아자-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아자-이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자-퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아자-퀴녹살리닐, 나프탈레닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 은 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 및 알콕시알케닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있다.

[0070] 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다:



[0071]

[0072] 화학식 II

[0073] 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상기 정의된 바와 같다.

[0074] 일부 양태에서, R^3 는 플루오로사이클로프로필이고, R^6 는 할로, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 및 tert-부톡시카르보닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된 인돌릴이다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있다.

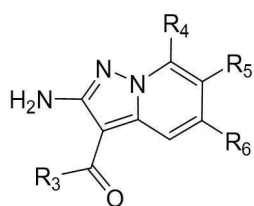
[0075] 일부 양태에서, R^3 는 플루오로사이클로프로필이고, R^6 는 브로모, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 아자-인돌리닐, 인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오펜, 퓨라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다조피라지닐, 피롤로트리아지닐, 피라졸로피리디닐, 이미다졸로트리아지닐, 퓨리닐, 인다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 벤조옥사졸리닐, 벤조티아졸리닐, 벤조이미다졸릴, 옥소인돌리닐, 퀴놀리닐, 아자-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아자-이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자-퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아자-퀴녹살리닐, 나프탈레닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 는 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬,

알킬아미노, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 및 알콕시알케닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있다.

[0076] 일부 양태에서, R^3 는 사이클로프로필이고, R^6 는 브로모, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 아자-인돌리닐, 인돌릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티오페닐, 퓨라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤로피리디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 이미다졸로피리미디닐, 이미다조피라지닐, 피롤로트리아지닐, 피라졸로피리디닐, 이미다졸로트리아지닐, 퓨리닐, 인다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조티오페닐, 벤조옥사졸리닐, 벤조티아졸리닐, 벤조이미다졸릴, 옥소인돌리닐, 퀴놀리닐, 아자-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 아자-이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자-퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 아자-퀴녹살리닐, 나프탈레닐로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^6 는 할로, 히드록실, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 트리메틸실릴에톡시메틸, 모폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 및 알콕시알케닐로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있다.

[0077] 일부 양태에서, R^3 는 메틸, 이소프로필, 부틸, 메톡시, 피리디닐, 페닐, 사이클로부틸, 피라졸릴, 아제티디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 사이클로프로필아미노, 및 인다졸릴로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 R^3 는 할로, 알킬, 히드록시알킬, 할로알킬, 및 모노알킬아미노알킬로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있다.

[0078] 다른 양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (III)에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다:



[0079]

[0080] 화학식 III

[0081] 여기서 R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 는 상기 정의된 바와 같다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있다.

[0082] 일부 양태에서, 화학식 I의 화합물은 R^1 및 R^2 가 독립적으로 -H, 알킬, 아세틸, tert-부톡시카르보닐, 아미노에틸, 디메틸아미노에틸, 또는 메틸아미노에틸이거나; 또는 R^1 및 R^2 가 함께 5원 헤테로사이클 기를 형성한다. 이러한 치환을 갖는 비제한적이고, 대표적인 화합물은 표 1에서 확인할 수 있고, 여기서 R^3 내지 R^6 는 상기 화학식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0083] 본 개시는 상기 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 위의 정의 부분에서 정의한 바와 같다. 일부 양태에서, 염은 염산염, 주석산염, 인산염, 또는 말레산염이다.

[0084] 본 개시에 따른 화합물을 이용한 의학적 용도 및 치료 방법

[0085] 본 개시는 또한 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 화합물의 치료학적 유효한 양을 개체에게 투여함으로써, 신경퇴행성 질환 또는 장애를 가진 개체 또는 이러한 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 개체에서 신경퇴행성 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 상기 치료는 예방적 치료이다. 또 다른 양태에서, 상기 치료는 완화(palliative) 치료이다. 또 다른 양태에서, 상기 치료는 회복(restorative) 치료이다.

[0086] 1. 질병 또는 상태

[0087] RIPK2 및 c-abl 활성을 억제하기 위한 본 개시의 화합물은 신경퇴행성 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 상기 화합물은 RIPK2 및 c-abl 키나제 활성을 억제 또는 방해하고, 신경퇴행성 질환 또는 장애를 치료하

거나, 또는 이러한 질환의 악화를 예방하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시는 세포에서 RIPK2 및 c-abl 활성을 억제 또는 방해하는 방법을 제공하며, 여기서 세포는 유효량의 본 개시의 화합물과 접촉된다. 일 양태에서, 그러한 세포는 개체(예를 들어, 알츠하이머 환자)에 존재한다. 또 다른 양태에서, 본 개시에 따른 화합물을 사용하여 개체에서 염증성 및/또는 자가면역 질환, 특히 신경염증 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 의학적 용도가 제공된다. 본 개시의 방법은 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 치료학적으로 또는 예방학적으로 유효한 양의 RIPK2 및 c-abl 억제제를 함유하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 염증성 및 자가면역 질환, 특히 신경염증 질환 또는 장애는 α -시누클레인병증, 파킨슨병, 루이소체 치매, 다계통 위축증(multiple system atrophy, MSA), 알츠하이머병 또는 근위축성 측삭 경화증(ALS)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

2. 개체(subject)

본 개시에 따라 치료되기에 적합한 개체는 포유동물 개체를 포함한다. 본 개시에 따른 포유동물은 인간, 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼형, 영장류 등을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 자궁(*in utero*) 포유동물을 포괄한다. 개체는 어떠한 성별일 수도 있으며, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 일 양태에서, 본 개시에 따라 치료될 적합한 개체는 인간이다.

3. 투여(administration) 및 투여량(dosing)

본 개시의 화합물은 일반적으로 치료적으로 유효한 양으로 투여된다. 본 개시의 화합물은 임의의 적합한 경로로, 이러한 경로에 적합한 약학 조성물의 형태 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 효과적인 투여량은 일반적으로 단일 또는 분할 투여량으로 1일 체중 kg당 약 0.001 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일의 범위이다. 나이, 중 및 치료되는 질병 또는 상태에 따라 이 범위의 하한 미만의 투여 수준이 적합할 수 있다. 다른 경우에는 유해한 부작용 없이 더 많은 양을 사용할 수 있다. 더 큰 용량은 하루에 걸쳐 투여하기 위해 여러 개의 더 작은 용량으로 나눌 수도 있다. 적합한 용량을 결정하는 방법은 본 개시가 속하는 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000을 이용할 수 있다.

약학 조성물, 투여 제형 및 투여 경로

상기 언급된 질병 또는 상태의 치료를 위해, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음과 같이 투여될 수 있다:

경구 투여

본 개시의 화합물은 화합물이 위장관으로 들어가거나, 입으로부터 직접 혈류로 흡수되도록(예를 들어, 협측(buccal) 또는 설하 투여) 삼키는 것을 포함하여 경구 투여될 수 있다.

경구 투여에 적합한 조성물은 고체, 액체, 겔 또는 분말 제제를 포함하고, 정제, 로젠지, 캡슐, 과립 또는 분말과 같은 투여 형태를 갖는다.

경구 투여용 조성물은 선택적으로 장용성 코팅과 함께 지연 방출 또는 지속 방출을 포함하는 즉시 방출 또는 변형 방출로 제제화될 수 있다.

액상 제제는 연질 또는 경질 캡슐에 사용될 수 있는 용액, 시럽 및 현탁액을 포함할 수 있다. 이러한 제제는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 셀룰로오스, 또는 오일과 같은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 본 제제는 또한 하나 이상의 유효제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다.

정제 투여 형태에서 존재하는 약물의 양은 투여 형태의 약 0.05 중량% 내지 약 95 중량%, 보다 전형적으로 약 2 중량% 내지 약 50 중량%일 수 있다. 또한, 정제는 붕해제를 함유할 수 있으며, 이는 투여 형태의 약 0.5 중량% 내지 약 35 중량%, 보다 전형적으로는 약 2 중량% 내지 약 25 중량%를 차지한다. 붕해제의 예는 락토스, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈, 크로스카멜로스 나트륨, 말토덱스트린, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

정제에 사용하기에 적합한 윤활제는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 탈크, 이산화규소, 스테아르산, 칼슘, 아연 또는 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

정제에 사용하기에 적합한 결합제로는 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 설탕, 검, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록

시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 정제에 사용하기에 적합한 희석제는 만니톨, 자일리톨, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로스 및 전분을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 정제에 사용하기에 적합한 가용화제는 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 존재할 수 있으며, 폴리소르베이트, 라우릴 설페이트 나트륨, 도데실 설페이트 나트륨, 프로필렌 카보네이트, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜 (천연 또는 수소화) 피마자유, HCORTM(Nikkol), 올레일 에스테르, 젤루시어TM(GelucireTM), 카프릴/카프릴산 모노/디글리세리드, 소르비탄 지방산 에스테르, 및 솔루톨(Solutol) HSTM을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0103] **비경구 투여**

[0104] 본 개시의 화합물은 혈류, 근육, 또는 내부 장기에 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 근육내, 피하, 동맥내, 복강내, 척추강내, 두개내, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치에는 주사기(바늘 및 무바늘 주사기 포함) 및 주입 방법이 포함된다.

[0105] 비경구 투여용 조성물은 지연 방출 또는 지속 방출을 포함하는, 즉시 방출 또는 변형 방출로 제제화될 수 있다. 대부분의 비경구 제제는 염, 완충제 및 등장화제를 비롯한 첨가제를 함유하는 수용액이다. 비경구 제제는 또한 탈수된 형태(예를 들어, 동결건조에 의해) 또는 멸균 비수성 용액으로 제조될 수 있다. 이러한 제제는 멸균수와 같은 적합한 비히클과 함께 사용할 수 있다. 용해도-증진제도 또한 비경구 용액의 제조에 사용될 수 있다.

[0106] **경피 투여**

[0107] 본 개시의 화합물은 피부에 국소적으로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 이러한 국소 투여를 위한 제제는 로션, 용액, 크림, 젤, 하이드로겔, 연고, 폼(foam), 임플란트, 패치 및 이와 유사한 것을 포함할 수 있다. 국소 투여 제형을 위한 약학적으로 허용 가능한 담체는 물, 알코올, 광유, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 이와 유사한 것을 포함할 수 있다. 국소 또는 경피 투여는 또한 전기천공법, 이온삼투법, 음향영동법(phonophoresis) 및 이와 유사한 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0108] 국소 투여용 조성물은 지연 방출 또는 지속 방출을 포함하는 즉시 방출 또는 변형 방출로 제제화될 수 있다.

[0109] **병용 요법**

[0110] 본 개시에 따른 약학 조성물은, 예를 들어, 효능을 증가시키거나 부작용을 감소시키기 위해 하나 이상의 추가 치료제를 함유할 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 약학 조성물은 RIPK 및 c-abl 키나제에 의해 직접 또는 간접적으로 매개되는 질환을 치료하거나 억제하는데 유용한 활성 성분으로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함한다. 이러한 활성 성분의 예는 염증성 및 자가면역 질환 또는 장애를 치료하는 약제가 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0111] **약학 조성물의 제조를 위한 참고 문헌**

[0112] 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물의 제조 방법은 본 개시가 속하는 기술분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (7th ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (3rd ed.), or *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems* (1978)를 기초로, 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 담체, 보충제 등을 선택하고 약학 조성물을 제조하기 위해 본 개시의 화합물과 혼합할 수 있다.

발명의 효과

[0113] 본 개시는 RIPK2 및 c-abl 활성을 억제함으로써 다양한 약리학적 효과를 갖는 화합물, 상기 화합물을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물, 상기 화합물의 의학적 용도, 특히 신경퇴행성 질환 또는 장애의 치료를 위한 의학적 용도 및 상기 치료 또는 예방이 필요한 개체에게 상기 화합물을 투여하는 것을 포함하는 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 본 개시의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 RIPK2 및 c-abl에 대해 우수한 안전성과 높은 선택성을 가지며, 따라서 약물로서 우수한 특성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

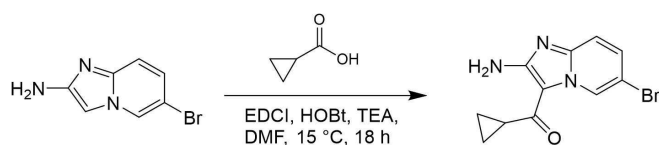
[0114] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 이해하는 데 도움이 되도록 실시예를 들어 본 발명을 상당히 상세하게 설명한다. 그러나 하기 실시예는 예시의 목적으로 제공되며 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다. 본 발명의 사상 및 범위를 벗어남이 없이 또는 본 발명의 모든 중요한 이점을 희생하지 않고 다양한 변경이 이루어질 수 있음은 명백하다.

[0115] 화학식 (I) 화합물들의 합성

[0116] 합성 방법 A 내지 S를 사용하여 하기 화합물을 제조하였다. 이하, 본 개시의 일부 화합물의 예시적인 합성예를 기재하고, 다른 화합물들은 상이한 출발 물질 또는 반응 물질을 사용하여 이하 기재되는 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0117] 합성 방법 A

[0118] 실시예 1. (2-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄논



실시예 1

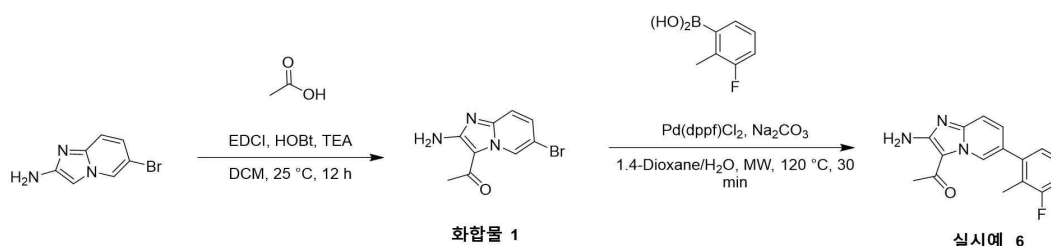
[0119]

[0120] DMF(50 mL) 중 사이클로프로판카르복실산(3.17 g, 36.78 mmol, 2.91 mL, 1.3 eq) 용액에 EDCI(6.51 g, 33.95 mmol, 1.2 eq), HOBT(4.59 g, 33.95 mmol, 1.2 eq) 및 TEA(8.59 g, 84.89 mmol, 11.82 mL, 3 eq)를 넣었다. 혼합물을 15 °C에서 1시간 동안 교반한 후 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민(6 g, 28.30 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 최종 혼합물을 15 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(300 mL*3)로 추출하고, 유기상을 염수(500 mL*2)로 세척한 후 무수 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조하고, 진공에서 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 녹여 정제하고 여과한 후 여과물을 농축시켰다. 실시예 1(2.4 g, 8.25 mmol, 30.28% 수율, 96.3% 순도)을 황색 고체로 얻었다.

[0121] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.1, 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 282.10 (M+2H)+.

[0122] 합성 방법 B

[0123] 실시예 6. 1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에탄-1-온



[0124]

[0125] 단계 1) 1-(2-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에탄-1-온

[0126] DCM(20 mL) 중 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민(260 mg, 1.23 mmol, 1 eq) 용액에 EDCI(358 mg, 1.84 mmol, 1.5 eq), HOBT(249 mg, 1.84 mmol, 1.5 eq), TEA(186 mg, 1.84 mmol, 256 μL, 1.5 eq)를 넣고, 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, 아세트산(81 mg, 1.35 mmol, 1.1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 DCM 용액을 제거하고 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(생성물은 헥산/에틸 아세테이트=1/2에서 나옴) 화합물 1(177 mg, 0.67 mmol, 57% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0127] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

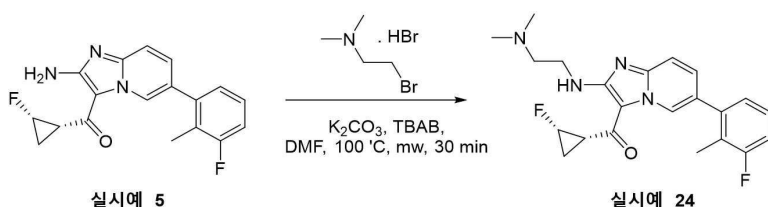
[0128] 단계 2) 1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에탄-1-온

[0129] 디옥산(6 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 **화합물 1**(150 mg, 0.590 mmol, 1 eq) 용액에 (3-플루오로-2-메틸페닐)붕산(136 mg, 0.883 mmol, 1.5 eq), Na₂CO₃(125 mg, 1.179 mmol, 2.0 eq), Pd(dppf)Cl₂(43 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq)를 실온에서 혼합한 다음 마이크로파에서 30분 동안 120 °C로 가열하고, 실온으로 냉각한 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고형물을 제거한 후, 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 분획하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/1)로 정제하여 **실시예 6**(122 mg, 0.430 mmol, 73% 수율)을 미색 고체로 얻었다.

[0130] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (d, J = 2.2 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 284.10 (M+H)+.

[0131] 합성 방법 C

[0132] 실시예 24. (2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올



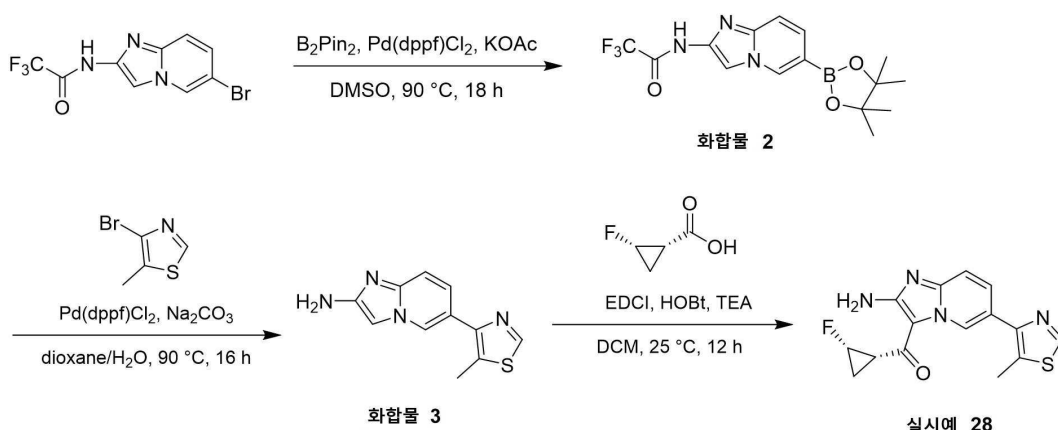
[0133]

[0134] DMF(1.5 mL) 중 실시예 5(100 mg, 0.30 mmol, 1 eq) 용액에 2-브로모-N,N-디메틸에탄-1-아민 · HBr(105 mg, 0.45 mmol, 1.5 eq), K₂CO₃(124 mg, 0.90 mmol, 3 eq) 및 TBAB(9.6 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq)를 넣었다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 30분 동안 100 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL로 희석하고 에틸 아세테이트(10 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 소금물(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM에서 0 내지 20% 구배 MeOH)로 정제하여 실시예 24(10 mg, 8.3% 수율)를 얻었다.

[0135] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.22-8.09 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 2.83-2.66 (m, 4H), 2.33-2.08 (m, 3H), 1.96 (dtd, J = 23.5, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 399.2 (M+H)+.

[0136] 합성 방법 D

[0137] 실시예 28. (2-아미노-6-(5-메틸티아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올



[0138]

[0139] 단계 1) 2,2,2-트리플루오로-N-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드

[0140] DMSO(30 mL) 중 N-(6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(1.0 g, 3.24 mmol, 1 eq) 용액에 비스(피나콜라토)디보론(1.0 g, 4.21 mmol, 1.3 eq), Pd(dppf)Cl₂(234 mg, 0.32 mmol, 0.1 eq), KOAc(953 mg, 9.72 mmol, 3 eq)를 실온에서 첨가한 다음, 90 °C에서 7시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고형물을 제거한 후, 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 분획하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/2)로 정제하여 **화합물 2**(602 mg, 1.69 mmol, 52.4% 수율)를 베이지색 고체로 얻었다.

[0141] 단계 2) 6-(5-메틸티아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민

[0142] 디옥산(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 4-브로모-5-메틸티아졸(200 mg, 1.12 mmol, 1 eq) 용액에 **화합물 2**(598.35 mg, 1.68 mmol, 1.5 eq), Na₂CO₃(238.11 mg, 2.25 mmol, 2 eq), Pd(dppf)Cl₂(82.19 mg, 112.33 μmol, 0.1 eq)를 넣은 다음, 혼합물을 N₂ 하에서 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 H₂O와 디옥산 용액을 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(MeCN/H₂O, 0.05% TFA, 25% ~ 30%)로 정제하여 생성물을 얻었다. **화합물 3**(80 mg, 347.39 μmol, 30.93 % 수율)을 황색 고체로 얻었다.

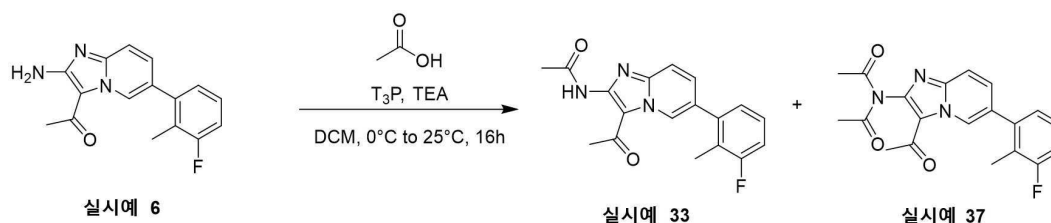
[0143] 단계 3) (2-아미노-6-(5-메틸티아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논

[0144] DCM(2 mL) 중 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복실산(31.64 mg, 303.97 μmol, 1 eq) 용액에 EDCI(69.93 mg, 364.76 μmol, 1.2 eq), HOBT(49.29 mg, 364.76 μmol, 1.2 eq), TEA(92.27 mg, 911.90 μmol, 126.92 μL, 3 eq)을 넣고, 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, **화합물 3**(70 mg, 303.97 μmol, 1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 DCM 용액을 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하였다(컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5um; 이동상: [물(0.05 % 수산화 암모니아 v/v)-ACN]; B %: 15%-45%, 10분). **실시예 28**(53 mg, 167.53 μmol, 55.12% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0145] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 - 9.88 (m, 1H), 8.99 (br d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.44 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 5.29 - 5.07 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 5H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 317.20 (M+H)⁺.

[0146] 합성 방법 E

[0147] 실시예 33. N-(3-아세틸-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드 및 실시예 37. N-아세틸-N-(3-아세틸-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드



[0148]

[0149] DCM(10 mL) 중 **실시예 6**(250 mg, 0.88 mmol, 1 eq) 용액에 T₃P 50% 용액(842 mg, 1.32 mmol, 1.5 eq), TEA(295 mg, 2.91 mmol, 406 μL, 3.3 eq)를 넣고 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, 아세트산(132 mg, 2.21 mmol, 2.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 DCM 용액을 제거하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/2)로 정제하여 **실시예 33**(24.9 mg, 0.077 mmol, 8.7% 수율) 및 **실시예 37**(81.7 mg, 0.222 mmol, 25.3% 수율)을 백색 고체로서 얻었다.

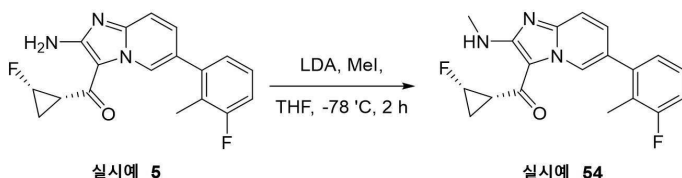
[0150] **실시예 33**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (dd,

$J = 9.1, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J = 14.0, 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 6H); LCMS (electrospray) m/z 326.10 (M+H)+.

[0151] **실시예 37**; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.1, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.20 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 3H); LCMS (electrospray) m/z 368.10 (M+H)+.

[0152] **합성 방법 F**

[0153] **실시예 54**. (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-(메틸아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논



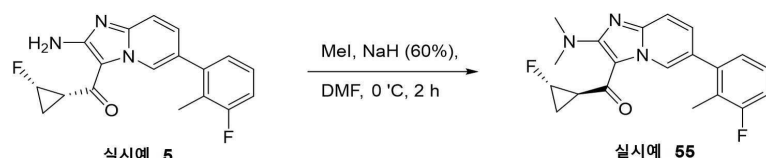
[0154]

[0155] THF(0.8 mL) 중 **실시예 5**(50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) 용액에 THF(113 μ l, 0.225 mmol, 1.5 eq) 중 2M LDA 용액을 -78 °C에서 적가하였다. 30분 후, MeI(20 μ l, 0.3 mmol, 2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 다음으로 혼합물을 물 10 mL로 희석하고 에틸 아세테이트(10 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 소금물(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM에서 0 내지 10% 구배 MeOH)로 정제하여 **실시예 54**(3 mg, 5.8 % 수율)를 얻었다.

[0156] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 13.7, 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 5.28-5.08 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.07 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 3H), 2.31 (d, $J = 18.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.18 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 342.10 (M+H)+.

[0157] **합성 방법 G**

[0158] **실시예 55**. (2-(디메틸아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논



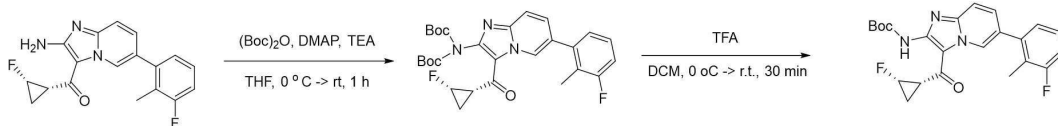
[0159]

[0160] DMF(0.8 mL) 중 **실시예 5**(50 mg, 0.15 mmol, 1 eq) 용액에 NaH(9 mg, 0.375 mmol, 2.5 eq)를 0 °C에서 분할하여 넣었다. 30분 후, MeI(30 μ l, 0.45 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 물 10 mL로 희석하고 에틸 아세테이트(10 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 소금물(10 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM에서 0 내지 8% 구배 MeOH)로 정제하여 **실시예 55**(18 mg, 33.7% 수율)를 얻었다.

[0161] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (t, $J = 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 13.7, 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.02 (dd, $J = 67.3, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.07 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 6H), 2.16 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.50 (td, $J = 12.9, 6.4 \text{ Hz}$, 1H); LCMS (electrospray) m/z 356.10 (M+H)+.

[0162] **합성 방법 H**

[0163] **실시예 70**. tert-부틸 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)카바메이트



실시예 5

화합물 4

실시예 70

단계 1) tert-부틸 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조 [1,2-a]피리딘-2-일)디카바메이트

THF(7 mL) 중 실시예 5(500 mg, 1.52 mmol, 1 eq) 용액에 TEA(0.414 mL, 3.04 mmol, 2 eq) 및 DMAP(92 mg, 0.76 mmol, 0.5 eq)를 실온에서 넣은 다음 0 °C로 냉각시켰다. 그 다음, Boc 무수물(499 mg, 2.29 mmol, 1.5 eq)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 세척하고, 분리하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조시킨 후, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (생성물은 헥산/에틸 아세테이트=1/2에서 나옴) 화합물 4(720 mg, 1.36 mmol, 수율 89.8%)를 백색 고체로 얻었다.

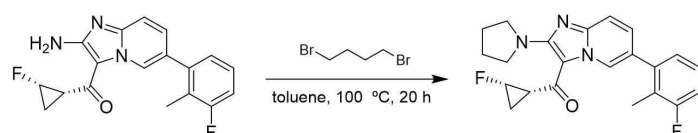
단계 2) tert-부틸 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조 [1,2-a]피리딘-2-일)카바메이트

DCM(1.30 mL) 중 화합물 4(70 mg, 0.132 mmol, 1 eq) 용액을 0 °C로 냉각한 후 TFA(0.101 mL, 1.32 mmol, 10 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 4를 소비한 후, 반응 혼합물을 농축하고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 분리하고, 무수 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 (생성물은 헥산/에틸 아세테이트=4/6에서 나옴) 실시예 70(20 mg, 0.046 mmol, 35% 수율)을 미색 고체로 얻었다.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.85 (s, 1H), 9.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06-4.83 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.28-1.21 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 428.20 (M+H)+.

합성 방법 I

실시예 71. (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-(피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올



실시예 5

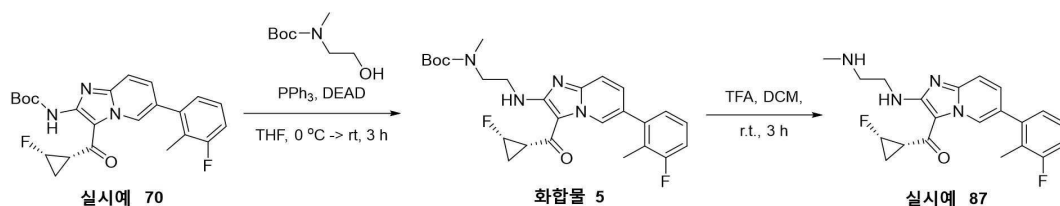
실시예 71

톨루엔(3 mL) 중 실시예 5(200 mg, 611.01 μ mol, 1 eq) 용액에 DIPEA(157.94 mg, 1.22 mmol, 212.85 μ L, 2 eq), DMAP(7.46 mg, 61.10 μ mol, 0.1 eq) 및 1,4-디브로모부탄(791.55 mg, 3.67 mmol, 442.21 μ L, 6 eq)을 N_2 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 °C에서 20시간 동안 교반하였다. 물(15 mL)을 첨가하고 EtOAc(10 mL*2)로 수상을 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(10 mL*2)로 세척하고 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피($MeCN/H_2O$, 0.05% FA, 70%~85%)로 정제하여 실시예 71(19.8 mg, 50.20 μ mol, 8.22% 수율, 96.7% 순도)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.64 - 9.51 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 - 4.94 (m, 1H), 4.05 - 3.73 (m, 2H), 2.19 (br s, 1H), 2.16 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.92 (br dd, J = 3.4, 6.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 382.00 (M+H)+.

합성 방법 J

[0176] 실시예 87. (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올



[0177]

[0178] 단계 1) tert-부틸 (2-((6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아미노)에틸)(메틸)카바메이트

[0179] THF(3 mL) 중 실시예 70(300 mg, 0.701 mmol, 1.5 eq) 용액에 PPh₃(183 mg, 0.701 mmol, 1.5 eq) 및 tert-부틸 (2-하이드록시에틸)(메틸)카르바메이트(81 mg, 0.467 mmol, 1 eq)를 실온에서 넣고 0 °C로 냉각시켰다. 그 다음, DEAD(0.318 mL, 0.701 mmol, 1.5 eq)를 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 세척한 후, 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(생성물은 헥산/에틸 아세테이트=6/4에서 나옴) 화합물 5(241 mg, 0.412 mmol, 88 % 수율)를 백색 고체로 얻었다.

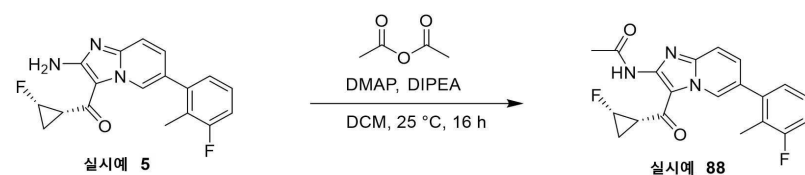
[0180] 단계 2) (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올

[0181] DCM(1.71 mL) 중 화합물 5(100 mg, 0.171 mmol, 1 eq) 용액을 0 °C로 냉각한 후 TFA(0.261 mL, 3.42 mmol, 20 eq)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 화합물 5를 소비한 후, 반응 혼합물을 농축하고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(생성물은 DCM/메탄올 =10/1에서 나옴) 실시예 87(37 mg, 0.096 mmol, 56% 수율)을 미색 고체로서 얻었다.

[0182] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (br s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 3.58 (q, 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 1H) ; LCMS (electrospray) m/z 385.15 (M+H)+.

[0183] 합성 방법 K

[0184] 실시예 88. N-(6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드



[0185]

[0186] DCM(3 mL) 중 실시예 5(78 mg, 0.24 mmol, 1 eq) 용액에 아세트산 무수물(49 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq), DMAP(29 mg, 0.12 mmol, 0.5 eq), DIPEA(62 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq)를 넣었다. 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. DCM과 포화 중탄산나트륨 수용액으로 분획하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여(생성물은 헥산/에틸 아세테이트=1/1에서 나옴) 실시예 88(19 mg, 0.051 mmol, 21% 수율)을 미색 고체로 얻었다.

[0187] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12-4.82 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.30-

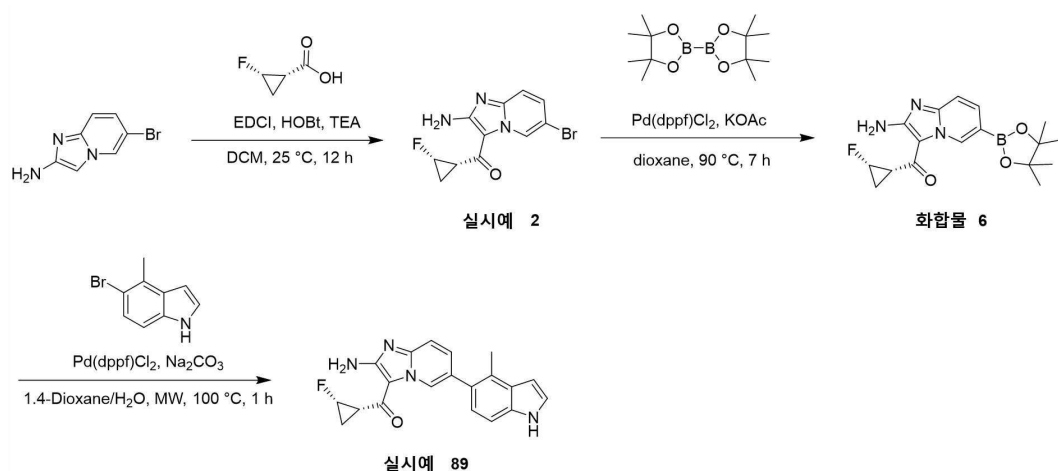
1.13 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 370.10 (M+H)+.

합성 방법 L

실시예

89.

(2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올



단계 1) (2-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올

DCM(500 mL) 중 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민(5.81 g, 27.4 mmol, 1 eq) 용액에 EDCI(7.88 g, 41.1 mmol, 1.5 eq), HOBt(6.29 g, 41.1 mmol, 1.5 eq), TEA(4.16 g, 41.1 mmol, 5.73 mL, 1.5 eq)을 넣고, 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복실산(3.42 g, 32.9 mmol, 1.2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 DCM 용액을 제거하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/2)로 정제하여 **실시예 2**(6.03 g, 19.62 mmol, 71.6% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.25-5.06 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 299.00 (M+H)⁺.

단계 2) (2-아미노-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올

디옥산(50 mL) 중 **실시예 2**(3.0 g, 10.06 mmol, 1 eq) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란)(3.32 g, 13.08 mmol, 1.3 eq), Pd(dppf)Cl₂(736 mg, 1.00 mmol, 0.1 eq), KOAc(2.96 g, 30.20 mmol, 3 eq)을 실온에서 첨가한 다음 90 °C에서 7시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고형물을 제거한 후, 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 분획하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/2)로 정제하여 **화합물 6**(1.9 g, 5.504 mmol, 54.7% 수율)을 베이지색 고체로 얻었다.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.23-5.05 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.15-1.06 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 346.10 (M+H)⁺, 264.10 (M-82)⁺.

단계 3) (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올

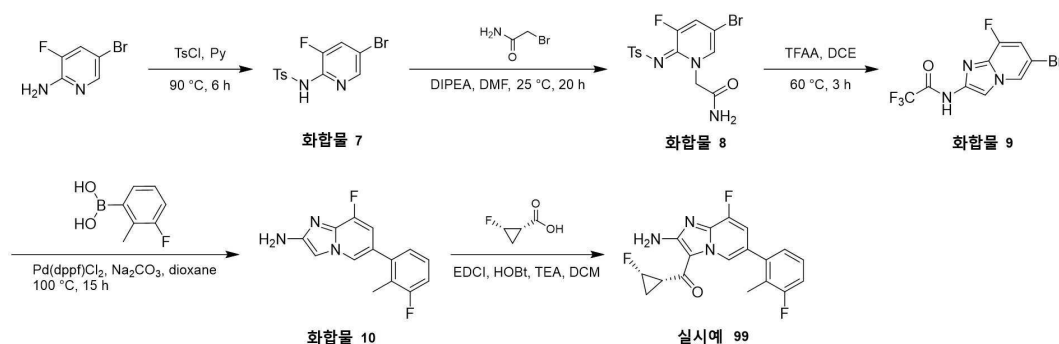
디옥산(7 mL) 및 물(1.75 mL) 중 **화합물 6**(600 mg, 1.738 mmol, 1 eq) 용액에 5-브로모-4-메틸-1H-인돌(365 mg, 1.738 mmol, 1 eq), Na₂CO₃(553 mg, 5.21 mmol, 3 eq), Pd(dppf)Cl₂(127 mg, 0.174 mmol, 0.1 eq)를 실온에서 넣은 다음 100 °C에서 1시간 동안 마이크로파 하에서 가열한 후, 실온으로 냉각하고, 셀라이트 패드를 통

해 여과하여 고형물을 제거한 후, 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 분획하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/1)로 정제하여 **실시예 89**(121 mg, 0.347 mmol, 19.9% 수율)를 미색 고체로 얻었다.

[0199] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 33.0 Hz, 3H), 5.30-4.98 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.68 (m, 1H), 1.11-0.96 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 349.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0200] 합성 방법 M

[0201] 실시예 99. (2-아미노-8-플루오로-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올



[0202]

[0203] 단계 1) N-(5-브로모-3-플루오로피리딘-2-일)-4-메틸벤젠설포아미드

[0204] 피리딘(100 mL) 중 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민(10 g, 52.36 mmol, 1 eq) 용액에 20 °C에서 TsCl(10.98g, 57.59 mmol, 1.1eq)을 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO_3 (200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 내지 3/1)로 정제하였다. **화합물 7**(10 g, 28.97 mmol, 55.33 % 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[0205] 단계 2) (E)-2-(5-브로모-3-플루오로-2-(토실이미노)피리딘-1(2H)-일)아세트아미드

[0206] DMF(10 mL) 중 **화합물 7**(9 g, 26.07 mmol, 1 eq) 용액에 DIPEA(3.71 g, 28.68 mmol, 5.00 mL, 1.1 eq) 및 2-브로모아세트아미드(3.96 g, 28.68 mmol, 1.1 eq)를 넣었다. 혼합물을 20 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. **화합물 8**(10 g, 조)을 갈색 고체로 얻었다.

[0207] 단계 3) N-(6-브로모-8-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[0208] DCE(10 mL) 중 **화합물 8**(5 g, 12.43 mmol, 1 eq) 용액에 TFAA(31.33 g, 149.17 mmol, 20.75 mL, 12 eq)를 넣었다. 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 중화시키고 에틸 아세테이트(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% FA 조건, 5-70% 물/MeCN)로 정제하고 동결건조하여 **화합물 9**(2 g, 6.13 mmol, 수율 24.67%)를 황색 고체로 얻었다.

[0209] 단계 4) 8-플루오로-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민

[0210] 디옥산(4 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 **화합물 9**(0.5 g, 1.53 mmol, 1 eq) 용액에 (3-플루오로-2-메틸페닐)붕산(283.30 mg, 1.84 mmol, 1.2 eq), Pd(dppf)Cl_2 (112.21 mg, 153.35 μmol , 0.1 eq) 및 Na_2CO_3 (487.61 mg, 4.60 mmol, 3 eq)를 넣었다. 혼합물을 90 °C에서 16시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% FA 조건, 5-70% 물/MeCN)로 정제하고 동결건조하여 **화합물 10**(0.35 g, 1.35 mmol, 88.03% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0211] 단계 5) (2-아미노-8-플루오로-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이

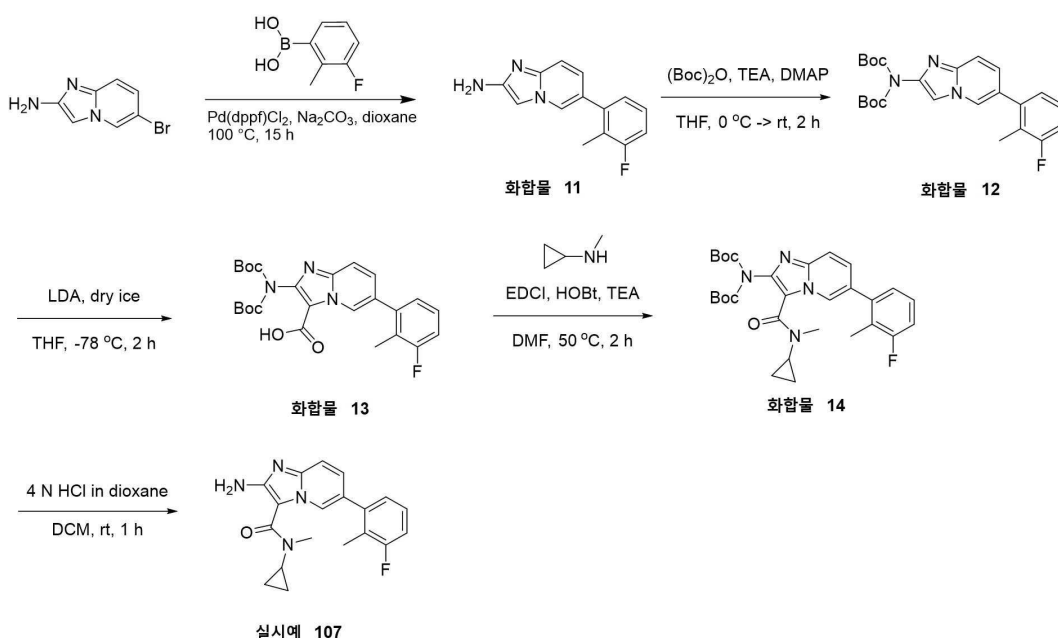
클로프로필)메탄논

[0212] DCM(4 mL) 중 **화합물 10**(60.22 mg, 578.58 μ mol, 1 eq) 용액에 EDCI(133.10 mg, 694.30 μ mol, 1.2 eq), HOBt(93.82 mg, 694.30 μ mol, 1.2 eq) 및 TEA(70.26 mg, 694.30 μ mol, 96.64 μ L, 1.2 eq)를 넣었다. 혼합물을 20 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복실산(0.15 g, 578.58 μ mol, 1 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% FA 조건, 5-70% H₂O/MeCN)로 정제하고 동결건조하여 **실시예 99**(68 mg, 185.50 μ mol, 32.06% 수율, 94.2% 순도, 백색 고체)를 얻었다.

[0213] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 346.10 (M+H)⁺.

[0214] **합성 방법 N**

[0215] 실시예 107. 2-아미노-N-사이클로프로필-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사이드



[0216]

[0217] 단계 1) 6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민

[0218] 디옥산(4 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민(324 mg, 1.53 mmol, 1 eq) 용액에 (3-플루오로-2-메틸페닐)붕산(283.30 mg, 1.84 mmol, 1.2 eq), Pd(dppf)Cl₂(112.21 mg, 153.35 μ mol, 0.1 eq) 및 Na₂CO₃(487.61 mg, 4.60 mmol, 3 eq)를 넣었다. 혼합물을 90 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(0.1% FA 조건, 5-70% H₂O/MeCN)로 정제하고 동결건조하여 **화합물 11**(107 mg, 1.07 mmol, 70.00% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0219] 단계 2) 디-tert-부틸 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)카바메이트

[0220] THF(10 mL) 중 **화합물 11**(500 mg, 2.07 mmol, 1 eq) 용액에 TEA(0.577 mL, 4.14 mmol, 2 eq) 및 DMAP(126 mg, 1.03 mmol, 0.5 eq)를 실온에서 넣은 다음 0 °C로 냉각시켰다. 그 다음, Boc 무수물(903 mg, 4.14 mmol, 2.0 eq)을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 세척한 후, 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=6/4)로 정제하여 **화합물 12**(445 mg, 1.00 mmol, 48% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0221] 단계 3) 2-(디(tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실산

[0222] THF(2.26 mL) 중 **화합물 12**(200 mg, 0.453 mmol, 1 eq) 용액을 -78 °C로 냉각하고 LDA(0.906 mL, 1.81 mmol, 4 eq)를 적가한 다음 같은 온도에서 30분 동안 교반하였다. 드라이아이스를 분할하여 첨가하고, 반응 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응 혼합물을 얼음으로 반응중단시키고, DCM으로 추출한 후, 합한 유기상을 물(100 mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/메탄올=10/1)로 정제하여 **화합물 13**(81 mg, 0.166 mmol, 36% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0223] 단계 4) 디-tert-부틸 (3-(사이클로프로필(메틸)카바모일)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)카바메이트

[0224] DMF(0.8 mL) 중 **화합물 13**(81 mg, 0.164 mmol, 1 eq) 용액에 N-메틸사이클로프로판아민(17 mg, 0.247 mmol, 1.5 eq), EDCI(62 mg, 0.328 mmol, 2.0 eq), HOBt(44 mg, 0.328 mmol, 2 eq), TEA(0.068 mL, 0.492 mmol, 3 eq)을 넣고, 혼합물을 50 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기상을 포화 염화나트륨 수용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=6/4)로 정제하여 **화합물 14**(49 mg, 0.090 mmol, 55% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

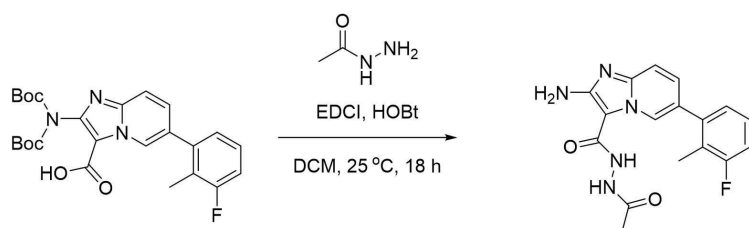
[0225] 단계 5) 2-아미노-N-사이클로프로필-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사미드

[0226] DCM(0.4 mL) 중 **화합물 14**(45 mg, 0.083 mmol, 1 eq) 용액에 디옥산(0.2 mL, 0.835 mmol, 10 eq) 중 4 N HCl을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. **화합물 14**를 소비한 후, 반응 혼합물을 농축하고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 분리하고, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/메탄올=8/1)로 정제하여 **실시예 107**(22 mg, 0.065 mmol, 78% 수율)을 미색 고체로 얻었다.

[0227] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.60-0.51 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 339.10 (M+H)⁺.

[0228] **합성 방법 0**

[0229] 실시예 112. N'-아세틸-2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르보히드라지드



화합물 13

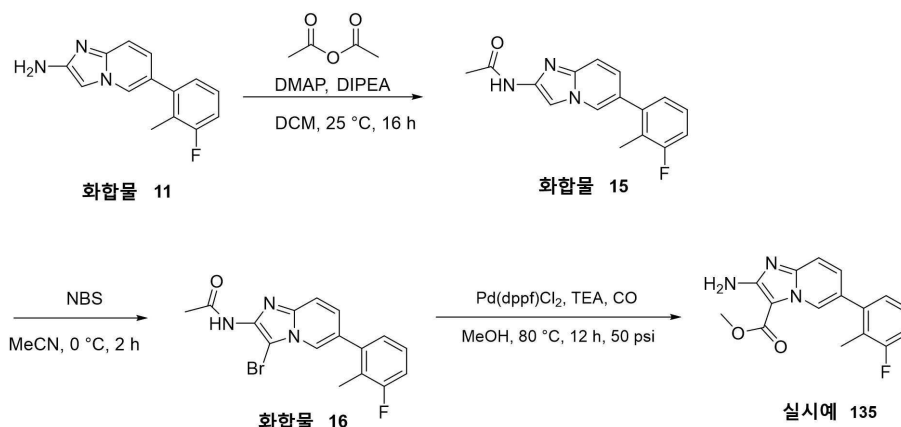
실시예 112

[0231] DCM(0.8 mL) 중 **화합물 13**(84 mg, 0.155 mmol, 1 eq) 용액에 아세토히드라자이드(13.7 mg, 0.186 mmol, 1.2 eq), EDCI(46 mg, 0.232 mmol, 1.5 eq), HOBt(31.4 mg, 0.232 mmol, 1.5 eq)을 넣고 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(3 mL)으로 추출하고 합한 유기상을 수성 1N HCl 용액(3 mL)으로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=8/2)로 정제하여 **실시예 112**(4.6 mg, 0.013 mmol, 8.6% 수율)를 백색 고체로 얻었다.

[0232] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.06 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.33-7.16 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 2.16 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H); LCMS (electrospray) m/z 342.10 (M+H)⁺.

[0233] **합성 방법 P**

[0234] 실시예 135. 메틸 2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트



[0235]

[0236] 단계 1) N-(6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드

[0237] DCM(3 mL) 중 화합물 11(58 mg, 0.24 mmol, 1 eq) 용액에 아세트산 무수물(49 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq), DMAP(29 mg, 0.12 mmol, 0.5 eq), DIPEA(62 mg, 0.48 mmol, 2.0 eq)를 넣었다. 혼합물을 25 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM과 포화 중탄산나트륨 수용액으로 분획하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/1)로 정제하여 화합물 15(38 mg, 0.13 mmol, 56% 수율)를 미색 고체로 얻었다.

[0238] 단계 2) N-(3-브로모-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드

[0239] MeCN(1 mL) 중 화합물 15(30 mg, 0.105 mmol, 1 eq) 용액에 N-브로모숙신이미드(18.6 mg, 0.105 mmol, 1.0 eq)를 넣고 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(3 mL)으로 추출하고 합한 유기상을 H₂O로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 화합물 16(32 mg, 0.09 mmol, 86% 수율)을 미색 고체로 얻었다.

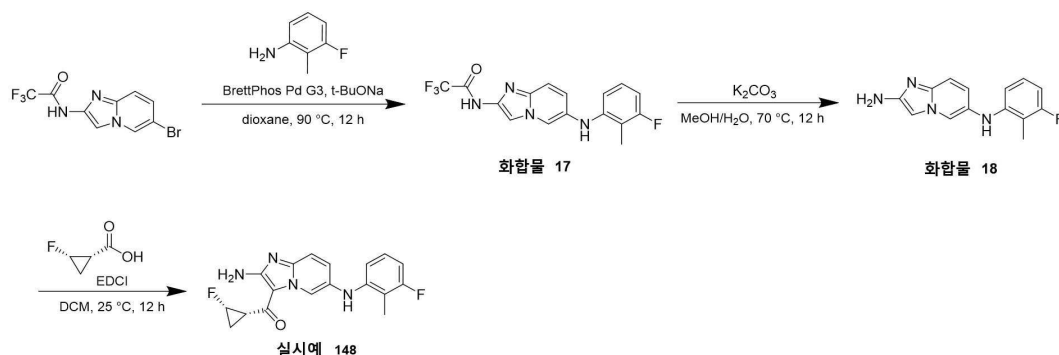
[0240] 단계 3) 메틸 2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트

[0241] MeOH(10 mL) 중 화합물 16(300 mg, 828.28 μmol, 1 eq) 용액에 TEA(252 mg, 2.48 mmol, 346 μL, 3 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(61 mg, 82.83 μmol, 0.1 eq)를 넣고 반응 혼합물을 80 °C에서 12시간 동안 CO 분위기(50 psi) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 석유 에테르: 에틸 아세테이트=1:1 내지 0:1) 및 Prep-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm; 이동상: [물 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B %: 30%-63%, 9분)로 정제한 후 동결건조하였다. 실시예 135(5.2 mg, 17.37 μmol, 2.10% 수율, 100% 순도)를 백색 고체로 얻었다.

[0242] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (d, J=2.3 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 300.10 (M+H)⁺

[0243] 합성 방법 Q

[0244] 실시예 148. (2-아미노-6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄올



[0245]

[0246]

[0247]

단계 1) 2,2,2-트리플루오로-N-(6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드 1,4-디옥산(10 mL) 중 N-(6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(500 mg, 1.62 mmol, 1eq) 및 3-플루오로-2-메틸아닐린(243.74 mg, 1.95 mmol, 221.58 μ L, 1.2 eq) 용액에 BrettPhos Pd G3(147.13 mg, 162.31 μ mol, 0.1 eq) 및 t-BuONa(2 M, 1.62 mL, 2 eq)를 넣었다. 혼합물을 90 °C에서 12시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL*3)와 H_2O (100 mL*3)로 분획하였다. 유기상을 분리하고, NaCl(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1 내지 0/1)로 정제하였다. **화합물 17**(100 mg, 283.86 μ mol, 17.49 % 수율)을 갈색 검으로 얻었다.

[0248]

단계 2) N_6 -(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2,6-디아민

[0249]

MeOH(5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 **화합물 17**(100 mg, 283.86 μ mol, 1 eq) 용액에 K_2CO_3 (117.69 mg, 851.58 μ mol, 3 eq)를 넣었다. 혼합물을 70 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL*3)와 H_2O (50 mL*3)로 분획하였다. 유기상을 분리하고, NaCl(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=3/1 내지 0/1)로 정제하였다. **화합물 18**(20 mg, 78.04 μ mol, 27.49 % 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

[0250]

단계 3) (2-아미노-6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄논

[0251]

DCM(3 mL) 중 **화합물 18**(20 mg, 78.04 μ mol, 1 eq) 및 (1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르복실산(8.12 mg, 78.04 μ mol, 1 eq) 용액에 EDCI(14.96 mg, 78.04 μ mol, 1 eq) 및 HOBt(10.55 mg, 78.04 μ mol, 1 eq)를 넣었다. 혼합물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 1/1)로 정제하였다. 조 생성물을 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하였다. **실시예 148**(0.5 mg, 1.46 μ mol, 1.87% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

[0252]

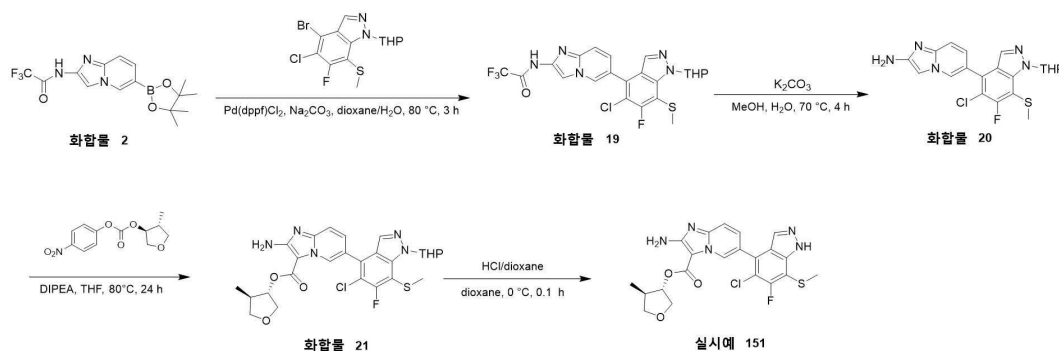
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.46 - 9.28 (m, 1H), 7.57 (s, 1H) 7.37 - 7.33 (m, 1H) 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.25 - 5.01 (m, 1H), 2.12 (d, J =1.59 Hz, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 343.10 (M+H)+.

[0253]

합성 방법 R

[0254]

실시예 151. (3S,4R)-4-메틸테트라히드로푸란-3-일 2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트



[0255]

[0256]

단계 1) N-(6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[0257]

디옥산(25 mL) 및 H₂O(5 mL) 중 **화합물 2**(938 mg, 2.64 mmol, 2 eq) 및 4-브로 모-5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸(500 mg, 1.32 mmol, 1 eq)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(97 mg, 132.00 μmol, 0.1 eq) 및 Na₂CO₃(420 mg, 3.96 mmol, 3 eq)를 20 °C에서 N₂ 하에서 한 부분으로 넣었다. 혼합물을 80 °C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 다음, H₂O(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 내지 1/1)로 정제하였다. **화합물 19**(400 mg, 757.69 μmol, 57.40 % 수율)를 적색 오일로 얻었다.

[0258]

단계 2) 6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-틸)이미다조[1,2-a]피리딘-2-아민

[0259]

MeOH(20 mL) 및 H₂O(5 mL) 중 **화합물 19**(350 mg, 662.98 μmol, 1 eq)의 혼합물에 K₂CO₃(458 mg, 3.31 mmol, 5 eq)를 20 °C에서 N₂ 하에서 한 부분으로 넣었다. 혼합물을 70 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 20 mL로 희석하고 에틸 아세테이트(30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC (0.1 % FA 조건)로 정제하였다. **화합물 20**(118 mg, 273.20 μmol, 41.21% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

[0260]

단계 3) (3S,4R)-4-메틸테트라히드로피란-3-일 2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트

[0261]

THF(10 mL) 중 **화합물 20**(80 mg, 185.22 μmol, 1 eq) 및 (3S,4R)-4-메틸테트라히드로피란-3-일(4-니트로페닐)탄산염(248 mg, 926.10 μmol, 5 eq)의 혼합물에 DIPEA(144 mg, 1.11 mmol, 193.57 μL, 6 eq)을 20 °C에서 N₂ 하에서 한 부분으로 넣었다. 그 다음 혼합물을 80 °C로 가열하고 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 °C로 냉각한 다음, 물(20 mL)로 반응중단시킨 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 용액(30 mL*1)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1 내지 0/1)로 정제하였다. **화합물 21**(54 mg, 원유)을 황색 오일로 얻었다.

[0262]

단계 4) (3S,4R)-4-메틸테트라히드로피란-3-일 2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트

[0263]

디옥산(2 mL) 중 **화합물 21**(54 mg, 96.42 μmol, 1 eq)의 혼합물에 HCl/디옥산(4 M, 0.5 mL, 20.74 eq)을 0 °C에서 N₂ 하에서 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 0.1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 Et₃N/MeOH(0.5 mL/0.5 mL)를 첨가하여 반응중단시킨 다음, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 조 생성물을 역상 HPLC(0.1% FA 조건)로 정제하였다. **실시예 151**(5.1 mg, 10.72 μmol, 11.11% 수율)을 갈색 고체로 얻었다.

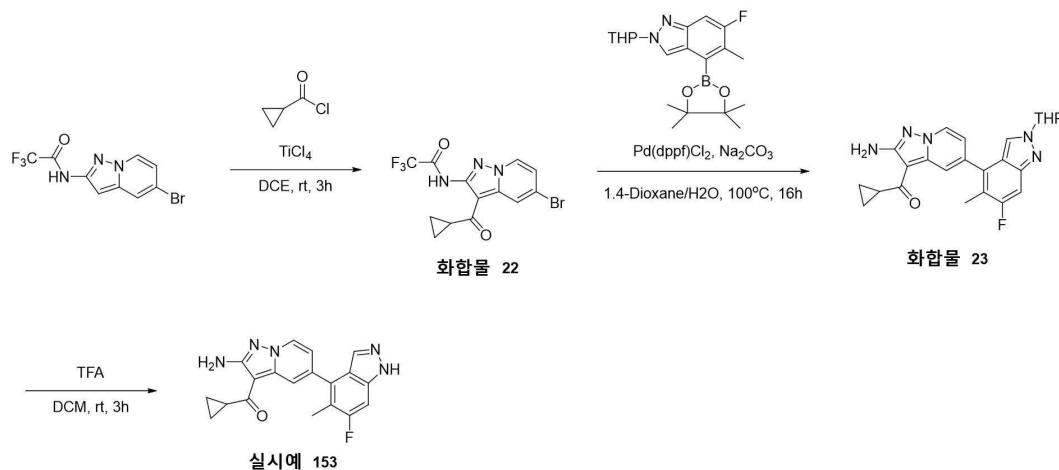
[0264]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.82 (s, 1H) 9.15 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.64 (d, J=9.11, 1H) 7.53 (d,

J=9.05 Hz, 1H) 6.29 - 6.56 (m, 2H) 5.01 - 5.10 (m, 1H) 3.80 - 4.03 (m, 4H) 2.56 - 2.64 (m, 4H) 1.05 (d, J=7.09 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 476.00 (M+H)+.

[0265] **합성 방법 S**

[0266] 실시예 153. (2-아미노-5-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-릴)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄논



[0267]

[0268] 단계 1) N-(5-브로모-3-(사이클로프로판카르보닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드

[0269] DCM(13 mL) 중 N-(5-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(200 mg, 0.65 mmol, 1.0 eq) 용액에 사이클로프로판카르보닐 염화물(81 mg, 0.78 mmol, 1.2 eq), TiCl₄(493 mg, 2.601 mmol, 4.0 eq)를 실온에서 첨가한 다음 80 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 포화 NaHCO₃로 반응중단시키고 DCM(3 X 100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=3/1)로 정제하여 **화합물 22**(169 mg, 0.449 mmol, 수율 69%)를 갈색 고체로 얻었다.

[0270] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.09-1.00 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H).

[0271] 단계 2) (2-아미노-5-(6-플루오로-5-메틸-2-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-2H-인다졸-4-릴)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄논

[0272] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 **화합물 22**(80 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 용액에 6-플루오로-5-메틸-2-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)-2H-인다졸(115 mg, 0.32 mmol, 1.5 eq), Na₂CO₃(45 mg, 0.43 mmol, 2.0 eq), Pd(dppf)Cl₂(16 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)를 실온에서 넣은 다음 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 여과하여 고형물을 제거하고, 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 수용액으로 분획하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/1)로 정제하여 **화합물 23**(44 mg, 0.101 mmol, 48% 수율)을 미색 고체로 얻었다.

[0273] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.84 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.13-1.89 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.91-0.80 (m, 2H).

[0274] 단계 3) (2-아미노-5-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-릴)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메탄논

[0275] DCM(1 mL) 중 **화합물 23**(40 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq) 용액에 TFA(316 mg, 2.77 mmol, 30.0 eq)를 넣었다. 혼합물을 25 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수용성 NaHCO₃ 용액으로 pH 7로 조정하였다. 혼합

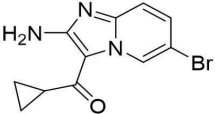
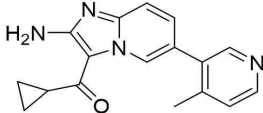
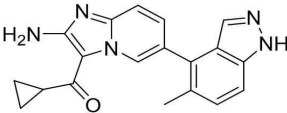
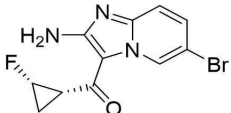
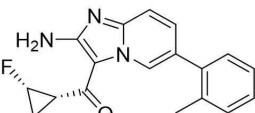
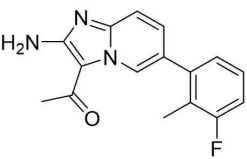
물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1/3)로 정제하여 **실시예 153**(21.2 mg, 0.061 mmol, 66% 수율)을 미색 고체로 얻었다.

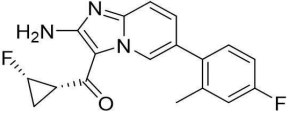
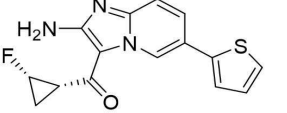
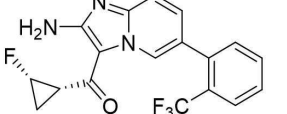
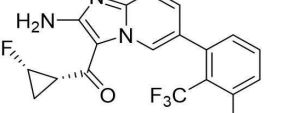
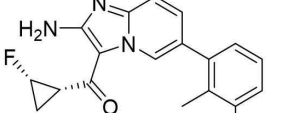
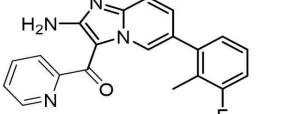
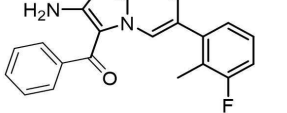
[0276] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.23 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 350.10 (M+H)⁺.

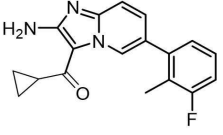
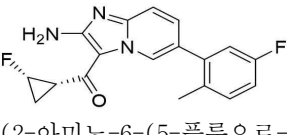
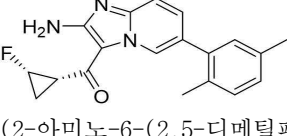
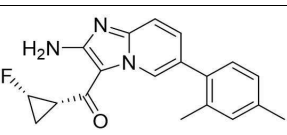
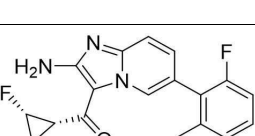
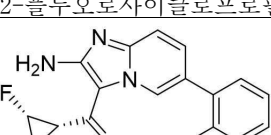
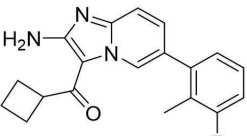
[0277] 하기 표 1은 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 방법들 및 확인 데이터와 함께 실시예의 화합물을 나타낸다.

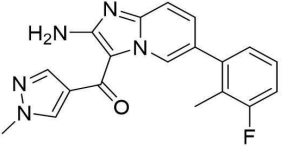
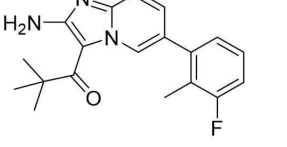
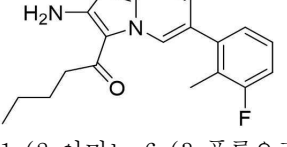
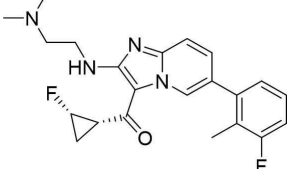
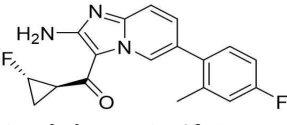
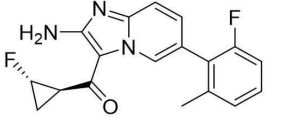
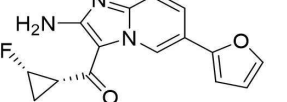
[0278] 실시예들의 화합물

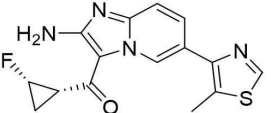
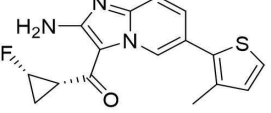
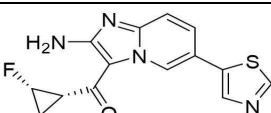
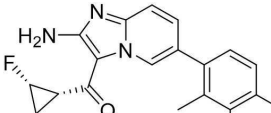
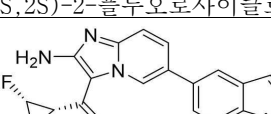
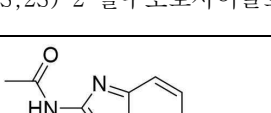
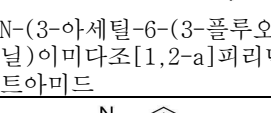
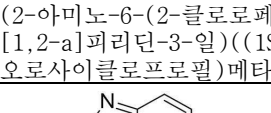
표 1

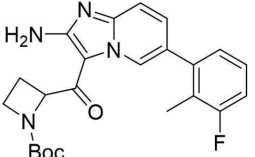
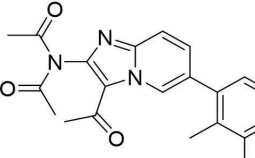
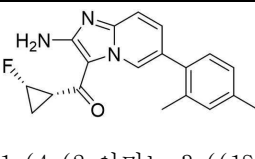
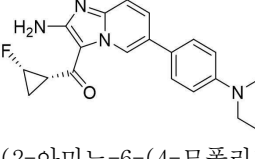
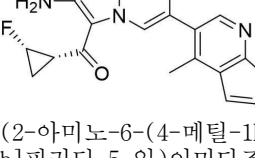
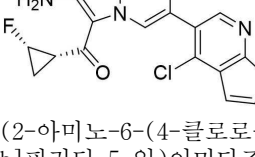
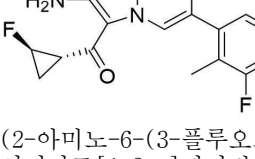
[0279]	실시예 #	구조 / 명칭	¹ H NMR/MS (M+1)	합성 방법
	1	 (2-아미노-6-(사이클로프로필)메타논 (2-아미노-6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.70 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.1, 9.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 282.10 (M+2H) ⁺ .	A
	2	 (2-아미노-6-(4-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.53 (NH, 2H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.94-0.88 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 293.10 (M+H) ⁺ .	B
	3	 (2-아미노-6-(5-메틸-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (NH, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (NH, 2H), 2.46-2.45 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 332.10 (M+H) ⁺ .	B
	4	 (2-아미노-6-(사이클로프로필)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.69 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.25-5.06 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 299.00 (M+H) ⁺ .	A
	5	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.27-5.06 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B
	6	 1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에탄-1-온	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (brs, 1H), 7.51 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (electrospray) m/z 284.10 (M+H) ⁺ .	B

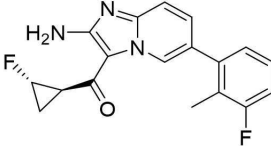
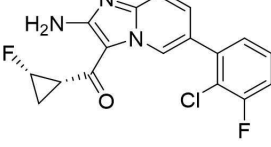
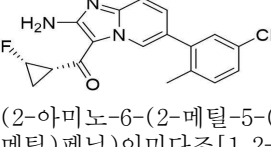
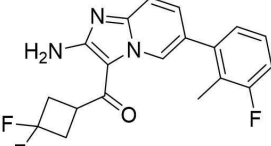
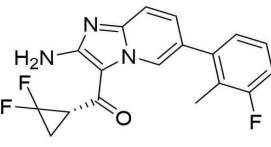
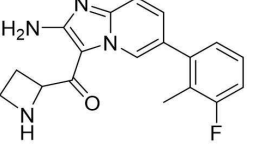
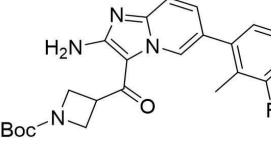
7	 (2-아미노-6-(4-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.48 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.27-5.06 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B
8	 (2-아미노-6-(티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 0.8 4.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.2, 3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 3.6, 5.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.29-5.06 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 302.05 (M+H) ⁺ .	B
9	 (2-아미노-6-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.89 (br s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.69 - 6.64 (m, 1H), 5.10 - 4.80 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 1H), 1.82 - 1.54 (m, 1H), 1.27 - 1.12 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 350.1 (M+H) ⁺ .	B
10	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.28-5.05 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 382.10 (M+H) ⁺ .	B
11	 (2-아미노-6-(2,3-디메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.28-5.05 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 324.10 (M+H) ⁺ .	B
12	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (br s, 1H), 8.77-8.76 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.77 (br s, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 2.20 (d, J = 2.0 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 347.1 (M+H) ⁺ .	B
13	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.06 (br s, 1H), 7.61-7.54 (m, 6H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.77 (br s, 2H), 2.15 (d, J = 2.0 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 346.1 (M+H) ⁺ .	B

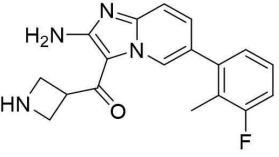
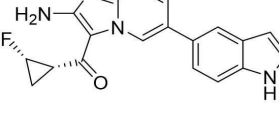
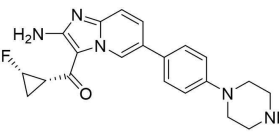
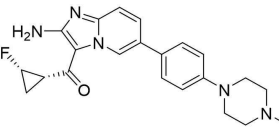
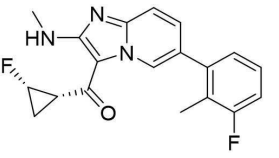
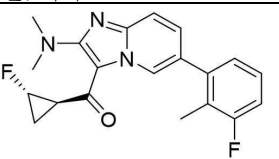
14	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.47 (br s, 1H), 7.46 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.53 (br s, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.11 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 0.94-0.85 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 310.1 (M+H) ⁺ .	B
15	 (2-아미노-6-(5-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.48 (s, 1H), 7.51 (dd, J ₁₂ =1.8 Hz, J ₁₃ =9.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 5.24 - 5.04 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3 H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B
16	 (2-아미노-6-(2,5-디메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.52 (dd, J ₁₂ =1.8 Hz, J ₁₃ =9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 5.26 - 5.07 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 324.10 (M+H) ⁺ .	B
17	 (2-아미노-6-(2,4-디메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (s, 1H), 7.46 (dd, J ₁₂ =1.8 Hz, J ₁₃ =9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.23 - 5.02 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.10-1.09 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 324.10 (M+H) ⁺ .	B
18	 (2-아미노-6-(2-플루오로-6-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.47 (s, 1H), 7.46 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.28 - 5.05 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.14 - 1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B
19	 (2-아미노-6-(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.25-5.02 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 378.10 (M+H) ⁺ .	B
20	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(사이클로부틸)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (br s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.40 (br s, 2H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 4H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 324.1 (M+H) ⁺ .	B

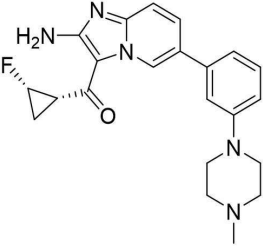
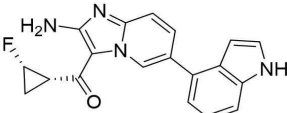
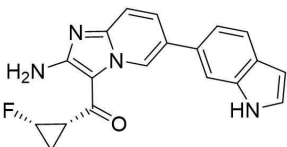
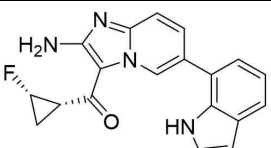
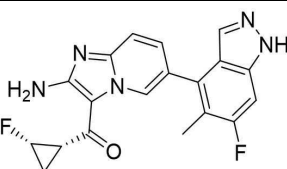
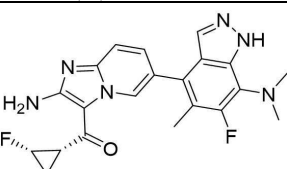
21	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 350.1 (M+H) ⁺ .	B
22	 1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61 (br s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS (electrospray) m/z 326.15 (M+H) ⁺ .	B
23	 1-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)펜탄-1-온	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.55 (br s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (br s, 2H), 2.77 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.17 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 1H), 0.906 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 326.15 (M+H) ⁺ .	B
24	 (2-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.22-8.09 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 2.83-2.66 (m, 4H), 2.33-2.08 (m, 3H), 1.96 (dtd, J = 23.5, 6.8, 3.2 Hz, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 399.2 (M+H) ⁺ .	C
25	 (2-아미노-6-(4-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.8, 10.4 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.10-4.88 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B
26	 (2-아미노-6-(2-플루오로-6-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 5.10-4.89 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B
27	 (2-아미노-6-(퓨란-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.62 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 5.29-5.05 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 286.10 (M+H) ⁺ .	B

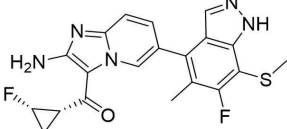
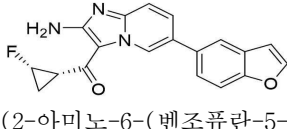
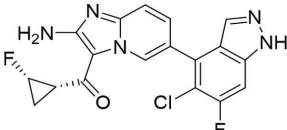
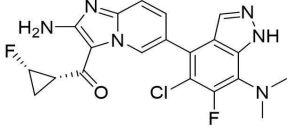
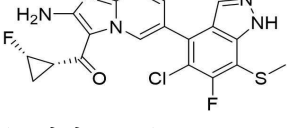
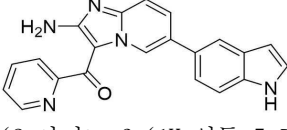
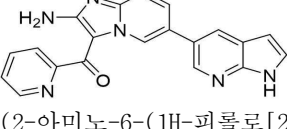
28	 (2-아미노-6-(5-메틸티아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 - 9.88 (m, 1H), 8.99 (br d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.44 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (br s, 2H), 5.29 - 5.07 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 5H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 317.20 (M+H) ⁺ .	D
29	 (2-아미노-6-(3-메틸티오펜-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 - 9.65 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 1.9, 9.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 0.7, 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 2H), 5.31 - 5.05 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 - 1.79 (m, 1H), 1.01 (s, 1H); LCMS (electrospray) m/z 316.20 (M+H) ⁺ .	D
30	 (2-아미노-6-(티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.76 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (dd, J ₁₂ =1.8 Hz, J ₁₃ =9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.09 - 4.92 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 303.00 (M+H) ⁺ .	D
31	 (2-아미노-6-(3,4-디플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.29-5.05 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.21 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 346.10 (M+H) ⁺ .	B
32	 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.77 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.54 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 5.32-5.07 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.16-1.07 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 336.10 (M+H) ⁺ .	L
33	 N-(3-아세틸-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS (electrospray) m/z 326.10 (M+H) ⁺ .	E
34	 (2-아미노-6-(2-클로로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 6.66 (s, 2H), 5.24 - 5.04 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 330.10 (M+H) ⁺ .	B
35	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.48 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 5.23 - 5.03 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.13 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.10 - 1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B

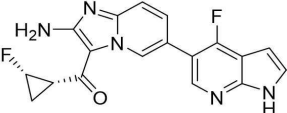
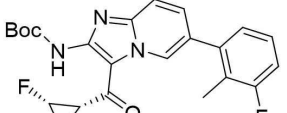
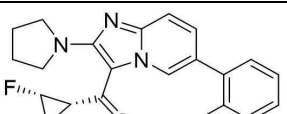
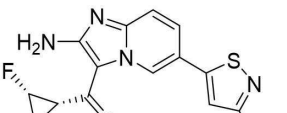
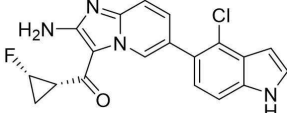
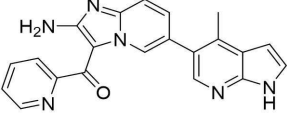
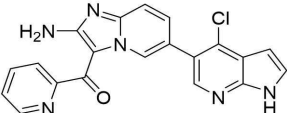
36	 tert-부틸 2-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르보닐)아세트레이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (br s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59-6.53 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.38 (s, 4.5H), 1.22 (s, 4.5H); LCMS (electrospray) m/z 425.2 (M+H) ⁺ .	B
37	 N-아세틸-N-(3-아세틸-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.20 (d, J = 2.7 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 368.10 (M+H) ⁺ .	E
38	 1-(4-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3-메틸페닐)에탄-1-온	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.01-7.84 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.33-5.05 (m, 1H), 2.58 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.16-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 352.10 (M+H) ⁺ .	B
39	 (2-아미노-6-(4-모폴리노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.79 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.31-5.04 (m, 1H), 3.76 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.17 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 381.10 (M+H) ⁺ .	B
40	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.58 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 350.10 (M+H) ⁺ .	L
41	 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.58 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 5.32-5.02 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 1H), 1.18-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 370.10 (M+H) ⁺ .	L
42	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.42 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.04 - 4.87 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.12 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B

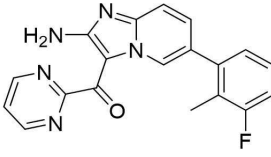
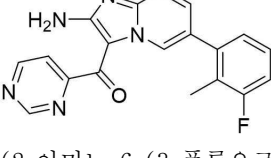
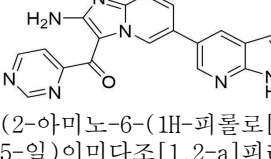
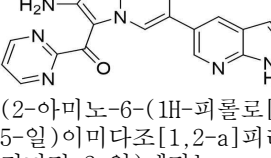
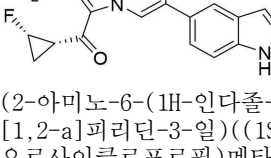
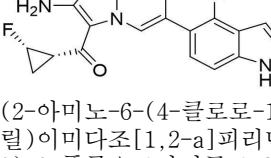
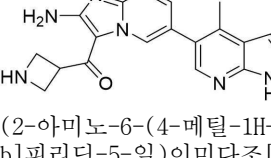
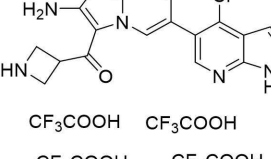
43	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.42 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.04 - 4.87 (m, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.12 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 328.10 (M+H) ⁺ .	B
44	 (2-아미노-6-(2-클로로-3-플루오로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.24 - 5.04 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 348.05 (M+H) ⁺ .	B
45	 (2-아미노-6-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.23 - 5.03 (m, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 378.10 (M+H) ⁺ .	B
46	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(3,3-디플루오로사이클로부틸)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (br s, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (br s, 2H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 4H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 360.1 (M+H) ⁺ .	B
47	 (S)-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(2,2-디플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (br s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.62 (br s, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 346.10 (M+H) ⁺ .	B
48	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아제티딘-2-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (br s, 1H), 7.54 (dd, J = 1.8, 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.43-3.33 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 325.10 (M+H) ⁺ .	B
49	 tert-부틸 3-(2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (br s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.24 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.11-3.99 (m, 5H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS (electrospray) m/z 425.2 (M+H) ⁺ .	B

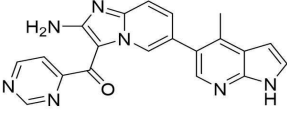
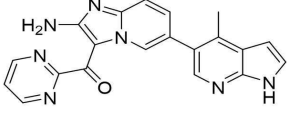
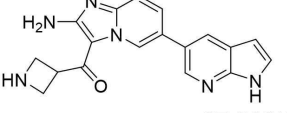
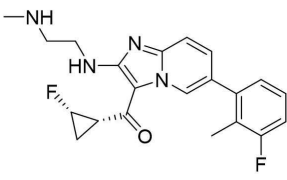
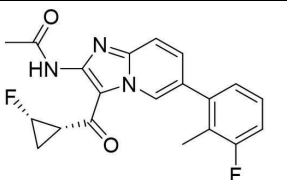
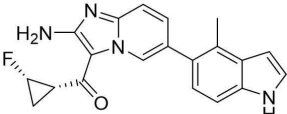
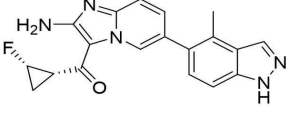
50	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아세트아미도-3-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (br s, 1H), 7.52 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 4H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 325.10 (M+H) ⁺ .	B
51	 (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.52 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.36-5.01 (m, 1H), 2.60 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.96-1.78 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.10 (M+H) ⁺ .	L
52	 (2-아미노-6-(4-(피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.17 (d, J = 67.1 Hz, 1H), 3.25-3.08 (m, 4H), 3.04-2.83 (m, 4H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.18-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 380.20 (M+H) ⁺ .	B
53	 (2-아미노-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 9.9, 3.3 Hz, 2H), 5.31-5.05 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 4H), 2.30-2.17 (m, 3H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.18-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 394.20 (M+H) ⁺ .	B
54	 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-(메틸아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 5.28-5.08 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.07 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.31 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 342.10 (M+H) ⁺ .	F
55	 (2-(디메틸아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 67.3, 1.9 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 12.6 Hz, 6H), 2.16 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.50 (td, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 356.10 (M+H) ⁺ .	G

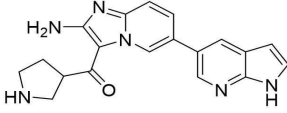
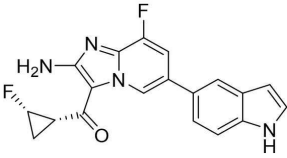
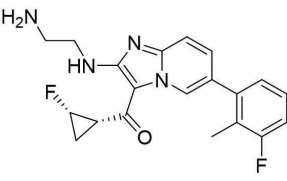
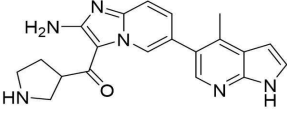
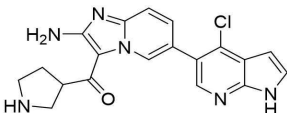
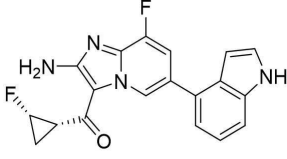
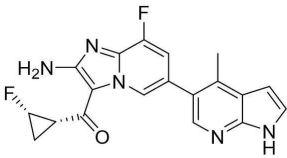
56	 (2-아미노-6-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.80 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08-6.92 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.35-5.01 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 4H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.96-1.79 (m, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 394.20 (M+H) ⁺ .	B
57	 (2-아미노-6-(1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.36 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.58-7.41 (m, 3H), 7.27-7.11 (m, 2H), 6.75-6.53 (m, 3H), 5.35-4.99 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.10 (M+H) ⁺ .	L
58	 (2-아미노-6-(1H-인돌-6-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.36 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.33-5.04 (m, 1H), 2.77-2.55 (m, 1H), 2.00-1.79 (m, 1H), 1.18-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.10 (M+H) ⁺ .	L
59	 (2-아미노-6-(1H-인돌-7-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.21-7.03 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.34-5.02 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.10 (M+H) ⁺ .	L
60	 (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.21 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.34-5.00 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 3H), 1.91-1.74 (m, 1H), 1.18-1.00 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 368.10 (M+H) ⁺ .	L
61	 (2-아미노-6-(7-(디메틸아미노)-6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.23 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.30-5.03 (m, 1H), 2.95 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 411.15 (M+H) ⁺ .	L

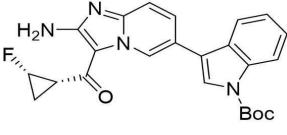
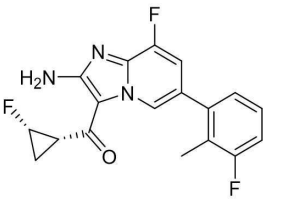
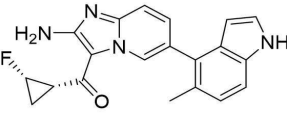
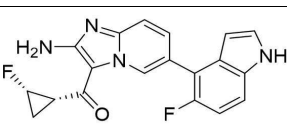
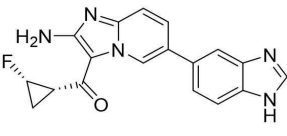
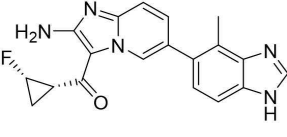
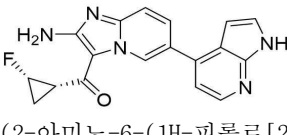
62	 (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.50 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.36-4.99 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.22 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.91-1.73 (m, 1H), 1.17-0.99 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 414.10 (M+H) ⁺ .	L
63	 (2-아미노-6-(벤조퓨란-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.27 - 5.10 (m, 1H), 2.61 - 2.61 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 336.10 (M+H) ⁺ .	L
64	 (2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.51 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.16 (d, J = 67.1 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.89-1.63 (m, 1H), 1.18-0.94 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 388.05 (M+H) ⁺ .	L
65	 (2-아미노-6-(5-클로로-7-(디메틸아미노)-6-플루오로-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.37-4.97 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.63-2.53 (m, 1H), 1.91-1.66 (m, 1H), 1.16-0.97 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 431.10 (M+H) ⁺ .	L
66	 (2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.82 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.38-4.97 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 4H), 1.92-1.71 (m, 1H), 1.18-0.99 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 434.10 (M+H) ⁺ .	L
67	 (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.23 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.21-8.04 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 3H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.24 (m, 3H), 6.53 (s, 1H); LCMS (electrospray) m/z 354.10 (M+H) ⁺ .	L
68	 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리딘-2-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.62 (m, 3H), 7.62-7.34 (m, 2H), 6.55 (s, 1H); LCMS (electrospray) m/z 355.10 (M+H) ⁺ .	L

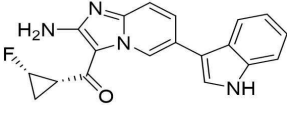
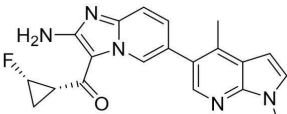
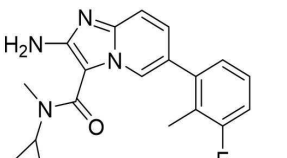
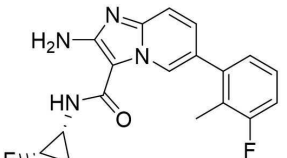
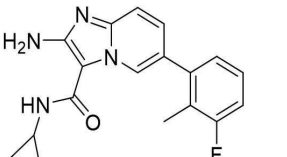
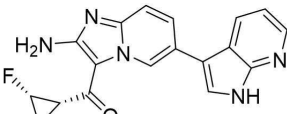
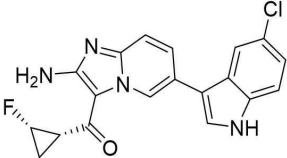
69	 (2-아미노-6-(4-플루오로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.39-4.99 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 354.10 (M+H) ⁺ .	L
70	 tert-부틸 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)카바메이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.06-4.83 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.28-1.21 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 428.20 (M+H) ⁺ .	H
71	 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-(피롤리딘-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 - 9.51 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 - 4.94 (m, 1H), 4.05 - 3.73 (m, 2H), 2.19 (br s, 1H), 2.16 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.92 (br dd, J = 3.4, 6.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 382.00 (M+H) ⁺ .	I
72	 (2-아미노-6-(3-메틸이소티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (br s, 1H), 7.81 (dd, J=1.9, 9.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (dd, J=0.8, 9.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 5.32 - 5.05 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 317.20 (M+H) ⁺ .	D
73	 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.56 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.65 - 7.42 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.31-5.05 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 369.10 (M+H) ⁺ .	L
74	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.69 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 10.08-9.49 (m, 1H), 8.86-8.69 (m, 1H), 8.24-7.99 (m, 3H), 7.80-7.57 (m, 4H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 1H), 6.69-6.51 (m, 1H), 2.50 (d, J = 1.6 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 369.10 (M+H) ⁺ .	L
75	 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피콜로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.20 (s, 1H), 10.10-9.73 (s, 1H), 8.85-8.69 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22-8.01 (m, 2H), 7.96-7.60 (m, 5H), 7.56-7.37 (m, 1H), 6.59 (t, J = 1.6 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 389.10 (M+H) ⁺ .	L

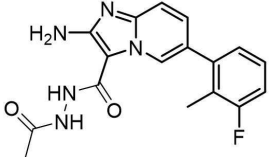
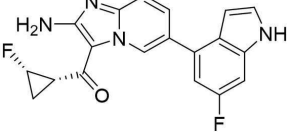
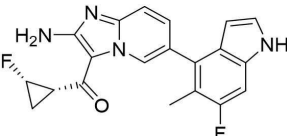
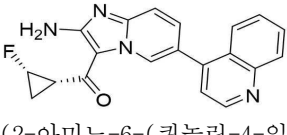
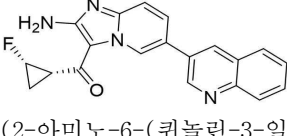
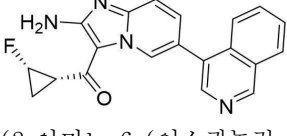
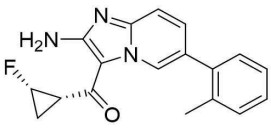
76	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-2-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (br s, 1H), 9.05-9.02 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (q, J = 7.27 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); LCMS (electrospray) m/z 348.10 (M+H) ⁺ .	B
77	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-4-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.16-9.10 (m, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 2.19 (s, 3H); LCMS (electrospray) m/z 348.10 (M+H) ⁺ .	L
78	 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-4-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.89 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07-7.99 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 4H), 6.55-6.54 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 356.10 (M+H) ⁺ .	L
79	 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-2-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.80 (s, 1H), 9.92 (br s, 1H), 9.10-9.02 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 6.66-6.41 (m, 3H); LCMS (electrospray) m/z 356.10 (M+H) ⁺ .	L
80	 (2-아미노-6-(1H-인다졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.18 (s, 1H), 10.20-9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.40-4.99 (m, 1H), 2.89-2.56 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 1H), 1.20-0.97 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 336.10 (M+H) ⁺ .	L
81	 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-인다졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.54 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75-7.56 (m, 2H), 7.47 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.42-4.94 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 1H), 1.16-0.98 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 370.05 (M+H) ⁺ .	L
82	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아세트딘-3-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.71 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H); LCMS (electrospray) m/z 347.10 (M+H) ⁺ .	L
83	 CF₃COOH CF₃COOH CF₃COOH CF₃COOH (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아세트딘-3-일)메타논. 4 TFA 염	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.17 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 367.10 (M+H) ⁺ .	L

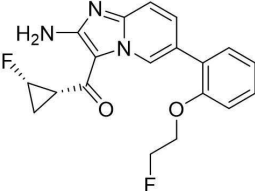
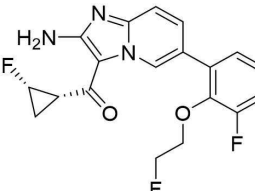
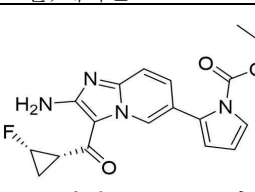
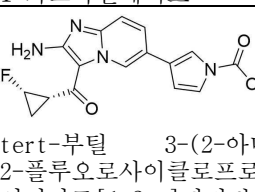
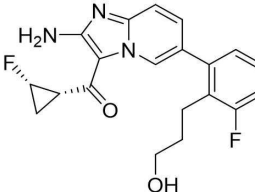
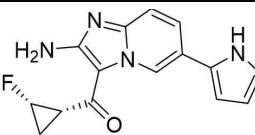
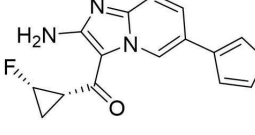
84	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-4-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H); LCMS (electrospray) m/z 370.10 (M+H) ⁺ .	L
85	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피리미딘-2-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.72 (s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 9.03 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 6.62-6.37 (m, 3H); LCMS (electrospray) m/z 370.10 (M+H) ⁺ .	L
86	 CF₃COOH CF₃COOH CF₃COOH CF₃COOH (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(아제티딘-3-일)메타논. 4 TFA 염	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.82 (s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 6.61-6.52 (m, 3H), 4.41-3.98 (m, 5H); LCMS (electrospray) m/z 333.10 (M+H) ⁺ .	L
87	 (6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-((2-(메틸아미노)에틸)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로프탈라진-6-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (br s, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 3.58 (q, 6.0 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.24-1.10 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 385.15 (M+H) ⁺ .	J
88	 N-(6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-3-((1S,2S)-2-플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로프탈라진-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)아세트아미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12-4.82 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.18 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.30-1.13 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 370.10 (M+H) ⁺ .	K
89	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로프탈라진-6-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 33.0 Hz, 3H), 5.30-4.98 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.90-1.68 (m, 1H), 1.11-0.96 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 349.10 (M+H) ⁺ .	L
90	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인다졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로프탈라진-6-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.27-5.07 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 350.10 (M+H) ⁺ .	L

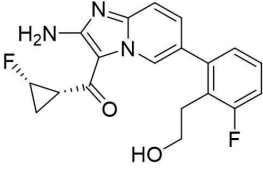
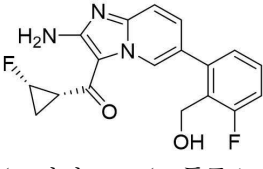
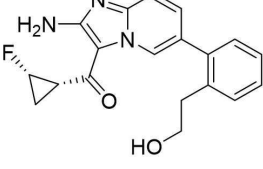
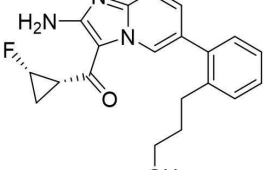
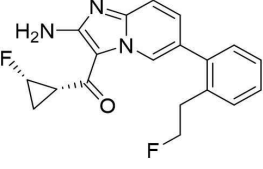
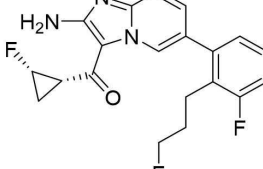
91	 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피롤리딘-3-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.50-6.49 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.25-1.96 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 347.10 (M+H) ⁺ .	L
92	 (2-아미노-8-플루오로-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.95-7.78 (m, 2H), 7.51 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 7.46-7.30 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.34-5.05 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.27-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 353.10 (M+H) ⁺ .	M
93	 (2-((2-아미노에틸)아미노)-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52 (br s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.34 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.30-5.08 (m, 1H), 3.50 (q, 6.6 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 371.10 (M+H) ⁺ .	J
94	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피롤리딘-3-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 361.10 (M+H) ⁺ .	L
95	 (2-아미노-6-(4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)(피롤리딘-3-일)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 6.67-6.51 (m, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 3H), 2.01-1.88 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 381.10 (M+H) ⁺ .	L
96	 (2-아미노-8-플루오로-6-(1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.40 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.29-7.12 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.34-5.02 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 353.10 (M+H) ⁺ .	M
97	 (2-아미노-8-플루오로-6-(4-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.73 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 11.3, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.37-5.03 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.48 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.23-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 368.10 (M+H) ⁺ .	M

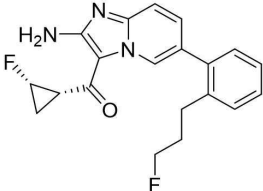
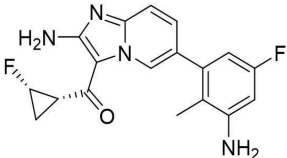
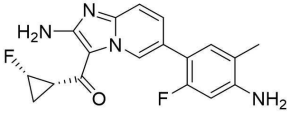
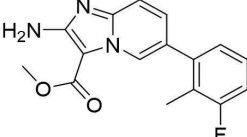
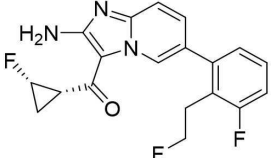
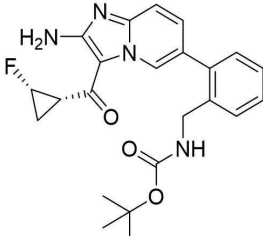
98	 tert-부틸 3-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-1-카르복실레이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.54-7.36 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 5.33-5.04 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.16-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 435.15 (M+H) ⁺ .	L
99	 (2-아미노-8-플루오로-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 5.29 - 5.10 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 346.10 (M+H) ⁺ .	M
100	 (2-아미노-6-(5-메틸-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.33-5.00 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.14-0.98 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 349.10 (M+H) ⁺ .	L
101	 (2-아미노-6-(5-플루오로-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.72 (dt, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.44 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.32-5.03 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 353.10 (M+H) ⁺ .	L
102	 (2-아미노-6-(1H-벤조[d]이미다조[1-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.54 (s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93-7.62 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 5.29-5.07 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.17-1.07 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 336.10 (M+H) ⁺ .	L
103	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-벤조[d]이미다조[1-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.65 (s, 0.5H), 12.50 (s, 0.5H), 9.54 (br s, 1H), 8.29 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 7.59-7.40 (m, 3H), 7.14 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.28-5.05 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.52 (s, 1.5H), 2.44 (s, 1.5H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 350.10 (M+H) ⁺ .	L
104	 (2-아미노-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.86 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H), 5.26-5.03 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 336.10 (M+H) ⁺ .	L

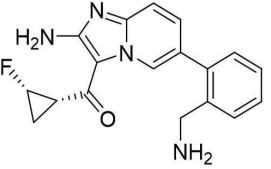
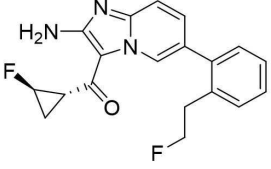
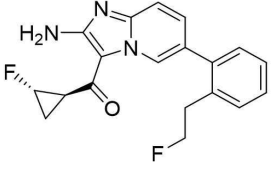
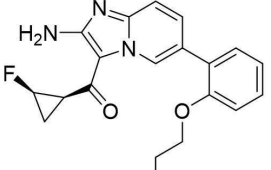
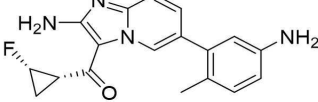
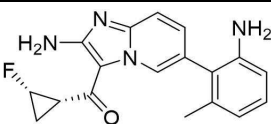
105	 (2-아미노-6-(1H-인돌-3-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄론	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.49 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 7.97-7.77 (m, 3H), 7.56-7.37 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.34-5.04 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 1H), 1.17-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.10 (M+H) ⁺ .	L
106	 (2-아미노-6-(1,4-디메틸-1H-피로로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄론	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.67 (br s, 2H), 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.28-5.06 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 364.10 (M+H) ⁺ .	L
107	 2-아미노-N-사이클로프로필-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 0.60-0.51 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 339.10 (M+H) ⁺ .	N
108	 2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)-N-((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.84-4.64 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.17 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.19-1.04 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 343.10 (M+H) ⁺ .	N
109	 2-아미노-N-사이클로프로필-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.17 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 0.69-0.55 (m, 4H); LCMS (electrospray) m/z 325.10 (M+H) ⁺ .	N
110	 (2-아미노-6-(1H-피로로[2,3-b]피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄론	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 12.04 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.24 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.27-5.08 (m, 1H), 2.59-2.59 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 336.10 (M+H) ⁺ .	L
111	 (2-아미노-6-(5-클로로-1H-인돌-3-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메탄론	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.66 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.23-5.08 (m, 1H), 2.56-2.56 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 369.10 (M+H) ⁺ .	L

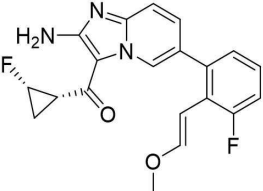
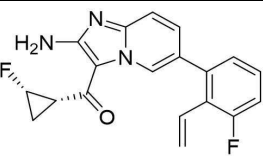
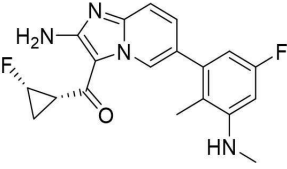
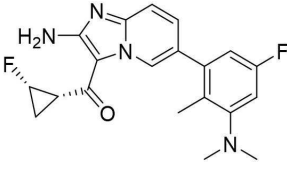
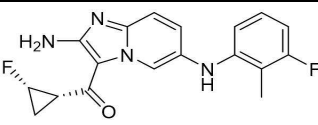
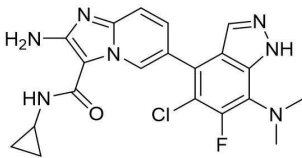
112	 N'-아세틸-2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르보히드라지드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.06 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.33-7.16 (m, 3H), 6.18 (s, 2H), 2.16 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H); LCMS (electrospray) m/z 342.10 (M+H) ⁺ .	0
113	 (2-아미노-6-(6-플루오로-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.42 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 6.0, 3.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.6, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.22-5.05 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 353.10 (M+H) ⁺ .	L
114	 (2-아미노-6-(6-플루오로-5-메틸-1H-인돌-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.09 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.27-5.07 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.16 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 367.10 (M+H) ⁺ .	L
115	 (2-아미노-6-(퀴놀린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.21-5.05 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.11-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 347.10 (M+H) ⁺ .	L
116	 (2-아미노-6-(퀴놀린-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86-10.14 (1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 3H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.25-5.09 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 347.10 (M+H) ⁺ .	L
117	 (2-아미노-6-(이소퀴놀린-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.73 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.22-5.04 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 347.10 (M+H) ⁺ .	L
118	 (2-아미노-6-(o-톨릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 6.63 (s, 2H), 5.22-5.04 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 311.10 (M+H) ⁺ .	L

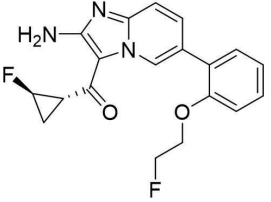
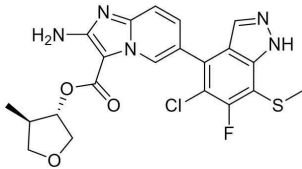
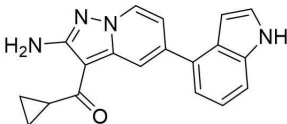
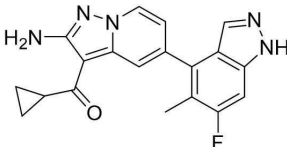
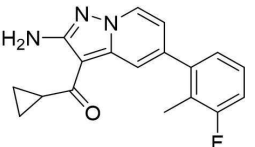
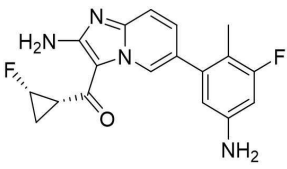
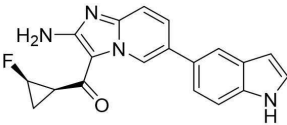
119	 (2-아미노-6-(2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.70 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.7, 6.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.08-4.91 (m, 1H), 4.77 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 358.10 (M+H) ⁺ .	L
120	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.72 (s, 2H), 5.09-4.92 (m, 1H), 4.55 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 376.10 (M+H) ⁺ .	L
121	 tert-부틸 2-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤-1-카르복실레이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.47 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.32 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 5.21-5.03 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.08-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 385.10 (M+H) ⁺ .	L
122	 tert-부틸 3-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-피롤-1-카르복실레이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.70 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.61-6.60 (m, 3H), 5.22-5.05 (m, 1H), 2.57-2.57 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.13-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 385.10 (M+H) ⁺ .	L
123	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(3-히드록시프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 372.10 (M+H) ⁺ .	L
124	 (2-아미노-6-(1H-피롤-2-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.45 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.85-6.85 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.13-6.12 (m, 1H), 5.26-5.09 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 1.90-1.90 (m, 1H), 1.10-1.10 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 285.10 (M+H) ⁺ .	L
125	 (2-아미노-6-(1H-피롤-3-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.26-5.08 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 285.10 (M+H) ⁺ .	L

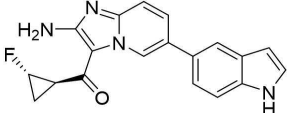
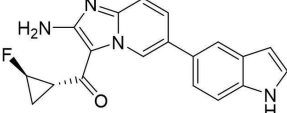
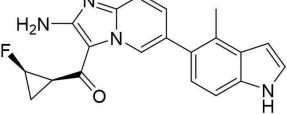
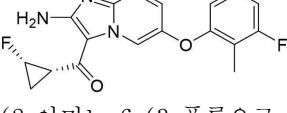
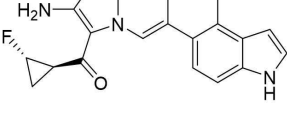
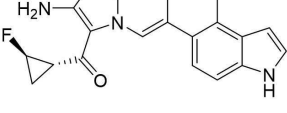
126	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-히드록시에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.25 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.25-5.08 (m, 1H), 4.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 358.10 (M+H) ⁺ .	L
127	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(히드록시메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.26-5.06 (m, 2H), 4.39 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.59-2.59 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 344.10 (M+H) ⁺ .	L
128	 (2-아미노-6-(2-(2-히드록시에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 340.10 (M+H) ⁺ .	L
129	 (2-아미노-6-(2-(3-히드록시프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.62 (s, 2H), 5.23-5.02 (m, 1H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 354.10 (M+H) ⁺ .	L
130	 (2-아미노-6-(2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 2H), 6.64 (s, 2H), 5.21-5.04 (m, 1H), 4.52 (dt, J = 47.3, 6.6 Hz, 2H), 2.93 (dt, J = 23.6, 6.3 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 342.10 (M+H) ⁺ .	L
131	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(3-플루오로프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.25-5.07 (m, 1H), 4.32 (dt, J = 47.3, 5.8 Hz, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 374.10 (M+H) ⁺ .	L

132	 (2-아미노-6-(2-(3-플루오로프로필)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.63 (s, 2H), 5.21-5.04 (m, 1H), 4.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.54-2.54 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 3H), 1.06-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 356.10 (M+H) ⁺ .	L
133	 (2-아미노-6-(3-아미노-5-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.44 (dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.21-5.04 (m, 1H), 2.53-2.53 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.07-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 343.10 (M+H) ⁺ .	B
134	 (2-아미노-6-(4-아미노-2-플루오로-5-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.46 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.23-5.02 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 343.10 (M+H) ⁺ .	B
135	 메틸 2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (br s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (d, J=2.3 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 300.10 (M+H) ⁺	P
136	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.23-5.02 (m, 1H), 4.47 (dt, J = 47.1, 6.5 Hz, 2H), 2.96 (dt, J = 22.0, 6.3 Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 360.10 (M+H) ⁺ .	L
137	 tert-부틸 (2-(2-아미노-3-((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로판-1-카르보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)벤질)카바메이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.06 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 425.20 (M+H) ⁺ .	L

138	 (2-아미노-6-(2-(아미노메틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.24-5.03 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 326.10 (M+H) ⁺ .	L
139	 (2-아미노-6-(2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.49 - 9.34 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.34 (dq, J=12.73, 6.27 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 342.10 (M+H) ⁺	L
140	 (2-아미노-6-(2-(2-플루오로에틸)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51 - 9.33 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (td, J=7.32, 1.25 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 6.75 - 6.57 (m, 2H), 5.10 - 4.88 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.34 (dq, J=12.65, 6.25 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 342.00 (M+H) ⁺	L
141	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.86 - 9.69 (m, 1H), 8.48 (s, 1H) 7.70 (dd, J=9.13, 1.88 Hz, 1H), 7.48 - 7.18 (m, 5H) 6.68 (br s, 2H) 5.40 - 4.99 (m, 1H), 4.64 - 4.35 (m, 2H), 4.26 - 4.03 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 1H), 1.27 - 0.95 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 376.10 (M+H) ⁺	L
142	 (2-아미노-6-(5-아미노-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.49 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.21-5.02 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 325.10 (M+H) ⁺ .	B
143	 (2-아미노-6-(2-아미노-6-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.31 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.58 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 6.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.24-5.07 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.55-2.53 (m, 1H), 1.92 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 325.10 (M+H) ⁺ .	B

144	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-((E)-2-메톡시비닐)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 12.9, 1.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.22-5.02 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.53 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 23.6 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 6.6 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 370.10 (M+H) ⁺ .	B
145	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-비닐페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 10.7, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.44 (dd, J = 17.9, 11.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.26-5.06 (m, 1H), 2.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.10 (qd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H) LCMS (electrospray) m/z 340.10 (M+H) ⁺ .	B
146	 (2-아미노-6-(5-플루오로-2-메틸-3-(메틸아미노)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.37-6.27 (m, 2H), 5.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 2.76 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64-2.52 (m, 1H), 1.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 357.10 (M+H) ⁺ .	B
147	 (2-아미노-6-(3-(디메틸아미노)-5-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.34-5.01 (m, 1H), 2.71 (d, J = 14.8 Hz, 6H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.13 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.93-1.75 (m, 1H), 1.16-0.99 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 371.15 (M+H) ⁺ .	B
148	 (2-아미노-6-((3-플루오로-2-메틸페닐)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 - 9.28 (m, 1H), 7.57 (s, 1H) 7.37 - 7.33 (m, 1H) 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 5.25 - 5.01 (m, 1H), 2.12 (d, J=1.59 Hz, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.14 - 1.02 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 343.10 (M+H) ⁺ .	Q
149	 2-아미노-6-(5-클로로-7-(디메틸아미노)-6-플루오로-1H-인다졸-4-틸)-N-사이클로프로필이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복사아미드	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.52 (br s, 1H) 9.38 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.27 (br d, J=2.63 Hz, 1H) 6.03 (s, 2H) 3.00 (br s, 6H) 2.77 (m, 1H) 0.62 - 0.69 (m, 2H) 0.53 - 0.60 (m, 2H); LCMS (electrospray) m/z 428.10 (M+H) ⁺ .	L

150	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-(2-플루오로에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89 - 9.54 (m, 1H), 7.70 (dd, J=9.07, 1.94 Hz, 1H), 7.51 - 7.15 (m, 5H), 6.70 (br s, 2H), 5.16 - 4.84 (m, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 2H), 4.22 - 4.02 (m, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 1.84 - 1.54 (m, 1H), 1.36 (dd, J=12.69, 6.44 Hz, 1H); LCMS (electrospray) m/z 376.10 (M+H) ⁺	L
151	 (3S,4R)-4-메틸테트라히드로퓨란-3-일 2-아미노-6-(5-클로로-6-플루오로-7-(메틸티오)-1H-인다졸-4-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-카르복실레이트	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.82 (s, 1H) 9.15 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.64 (d, J=9.11, 1H) 7.53 (d, J=9.05 Hz, 1H) 6.29 - 6.56 (m, 2H) 5.01 - 5.10 (m, 1H) 3.80 - 4.03 (m, 4H) 2.56 - 2.64 (m, 4H) 1.05 (d, J=7.09 Hz, 3H); LCMS (electrospray) m/z 476.00 (M+H) ⁺	R
152	 (2-아미노-5-(1H-인돌-4-릴)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41 (s, 1H), 8.60 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 (q, J = 2.6 Hz, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 1.00-0.97 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 2H)	S
153	 (2-아미노-5-(6-플루오로-5-메틸-1H-인다졸-4-릴)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.23 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.24 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 0.92-0.82 (m, 2H)	S
154	 (2-아미노-5-(3-플루오로-2-메틸페닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)(사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.21 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.93-0.82 (m, 2H)	S
155	 (2-아미노-6-(5-아미노-3-플루오로-2-메틸페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.42-6.30 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.28-5.01 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 1.96 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.14-1.00 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 343.10 (M+H) ⁺	B
156	 (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.28-5.08 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.2 (M+H) ⁺ .	L

157	 (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.1 (M+H) ⁺ .	L
158	 (2-아미노-6-(1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.50 (s, 1h), 5.11-4.94 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 335.1 (M+H) ⁺ .	L
159	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.26-5.07 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.11-1.06 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 349.2 (M+H) ⁺ .	L
160	 (2-아미노-6-(3-플루오로-2-메틸페녹시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO- d ₆) δ 9.32 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 15.0, 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.23-5.03 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 343.9 (M+H) ⁺ .	Q
161	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.17 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.08-4.91 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 349.2 (M+H) ⁺ .	L
162	 (2-아미노-6-(4-메틸-1H-인돌-5-릴)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)메타논	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.17 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.07-4.91 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H); LCMS (electrospray) m/z 349.2 (M+H) ⁺ .	L

[0280] **화합물 평가**

[0281] **RIP2 키나제 분석**

[0282] GST-태그된 재조합 인간 RIP2(25 ng)를 화합물(0.5% DMSO) 5 μL, MBP(0.5 μg/μl) 5 μL 및 ATP(25 μM) 5 μL를 완충액(40 mM Tris, 7.5; 20 mM MgCl₂; 0.1 mg/ml BSA; 50 μM DTT)에서 인큐베이션하였다. 96-웰 플레이트에서 반응 혼합물을 30 °C에서 60분 동안 인큐베이션하는 것으로 분석을 시작하였다. 인큐베이션 후, 25 μL ADP-Glo 시약을 첨가하고, 반응물을 30 °C에서 40분 동안 인큐베이션하여 반응을 중단시키고 잔류 ATP를 분해시켰다. 그 다음 웰당 50 μL의 검출 시약을 추가하여 ADP 생성물을 ATP로 전환시켰다. 발광은 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후 Molecular device I3X 플레이트 판독기로 검출하였다. GraphPad Prism 7 소프트웨어 및 SigmaPlot 13.0에 구현된 소프트웨어 루틴을 사용하여 억제제 농도 범위에서 측정된 일련의 억제 백분율 값으로부터 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0283] **c-Ab1 키나제 분석**

[0284] ADP-Glo 분석 키트는 Promega에서 구입하였다. 염화 마그네슘($MgCl_2$), 소 혈청 알부민(BSA), 에틸렌 글리콜-비스(β -아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 트윈-20, 1,4-디티오프레이톨(DTT) 및 디메틸 설펍사이드(DMSO)는 시그마-알드리치에서 구입하였다. HEPES 완충제는 Gibco에서 구입하였다. ABL1 키나제 및 Abltide는 Signalchem에서 구입하였다.

[0285] c-Ab1 키나제 활성은 Promega의 ADP-GloTM Assay로 측정하였다. 이 분석에서 His-태그된 재조합 인간 ABL1(0.25 ng/ μ l)을 화합물(0.5% DMSO) 5 μ L, Abltide(0.01 μ g/ μ l) 5 μ L 및 ATP(25 μ M) 5 μ L와 함께 완충액(50 mM HEPES, 7.5; 10 mM $MgCl_2$; 1 mM EGTA; 0.05% BSA; 0.01% Tween-20; 2 mM DTT)에서 인큐베이션하였다. 96-웰 플레이트에서 반응 혼합물을 30 °C에서 30분 동안 인큐베이션하는 것으로 분석을 시작하였다. 인큐베이션 후, 25 μ L의 ADP-Glo 시약을 추가하고 반응을 실온에서 40분 동안 인큐베이션하여 반응을 중단시키고 잔류 ATP를 분해시켰다. 그 다음 웰당 50 μ L의 검출 시약을 추가하여 ADP 생성물을 ATP로 전환시켰다. 발광은 실온에서 30분 동안 인큐베이션한 후 Molecular device IX3 플레이트 판독기로 검출하였다. GraphPad Prism 7 소프트웨어 및 Sigma Plot 13.0에 구현된 소프트웨어 루틴을 사용하여 억제제 농도 범위에서 측정된 일련의 억제 백분율 값으로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0286] **BV-2 세포에서의 IL-6 분비**

[0287] BV-2 마우스 미세아교세포는 한국과학기술연구원(KIST)의 배 박사로부터 친절하게 제공받았다. BV-2 세포를 해동하여 10% 태아 소 혈청(FBS)과 1% 페니실린/스트렙토마이신이 첨가된 DMEM 배지(Dulbecco's modified eagle medium)에 현탁시켰다. 세포를 96-웰 플레이트에 웰당 2×10^4 개씩 시딩하고 24시간 동안 부착되도록 하였다. 실험 당일, 다양한 농도의 FB 화합물을 처리하고 10 μ g/ml L18-MDP로 세포를 자극하였다. 24시간 인큐베이션 후, 사이토카인 분석을 위해 상층액을 수집하였다.

[0288] 사이토카인 분비는 IL-6 ELISA 키트(R&D 시스템)를 사용하여 제조사 제안에 따라 자극 후 24시간 후에 측정하였다. 450 nm에서의 흡광도는 스펙트라맥스 i3X 마이크로플레이트 판독기(분자 기기)를 사용하여 측정하였다. 배지만 있는 웰의 수치를 제하여 주고 DMSO/L18-MDP 처리 대조군(100%) 대비 각 화합물 농도에 대한 % 억제율을 계산하였다. GraphPad Prism 7 소프트웨어 및 SigmaPlot 13.0에서 구현된 소프트웨어를 사용하여 일련의 억제 백분율 값으로부터 IC_{50} 값을 계산하였다.

[0289] 표 2에서, 본 발명 화합물의 IC_{50} 값은 1000 nM 이상에 대하여 +, 501-1000 nM에 대하여 ++, 101-500 nM에 대하여 +++, 1-100 nM에 대하여 ++++로 나타내었다.

[0290] 표 2. BV-2 세포에서의 시험관 내 키나제 활성 및 IL-6 분비

표 2

[0291]

실시예	R1P2 IC_{50} (nM)	c-Ab1 IC_{50} (nM)	IL-6 IC_{50} (nM)
1	+	-	-
2	+++	-	-
3	++++	-	+
4	+	-	-
5	++++	++++	++
6	+++	-	-
7	+++	-	-
8	+++	-	-
9	+++	-	-
10	+	-	-
11	++++	-	-
12	++++	-	-
13	+++	-	-
14	++++	-	-
15	++++	-	-
16	+++	-	-

17	+++	-	-
18	+++	-	-
19	+++	-	-
20	+++	-	-
21	+++	-	-
22	+++	-	-
23	++	-	-
24	+	-	-
25	+++	-	-
26	+++	-	-
27	+	-	-
28	+++	-	-
29	+++	-	-
30	+	-	-
31	+++	-	-
32	++++	-	+++
33	+	-	-
34	+++	-	-
35	+++	-	-
36	+	-	-
37	+	-	-
38	+	-	-
39	+	-	-
40	++++	++++	+++
41	++++	-	+++
42	+++	-	-
43	+++	-	-
44	++++	-	++
45	+++	-	-
46	++	-	-
47	+++	-	-
48	+++	-	-
49	+	-	-
50	++++	-	-
51	++++	++++	+++
52	++	-	-
53	+++	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-
56	+++	-	-
57	++++	++++	+++
58	++++	-	-
59	++++	-	-
60	++++	+++	++++
61	+++	-	-
62	+++	-	-
63	++++	-	-
64	++++	-	+++
65	+	-	+
66	+++	-	-
67	++++	-	++
68	++++	-	+++
69	++++	-	++
70	+	-	-
71	+	-	-
72	+++	-	-
73	++++	-	+++
74	++++	-	+++

75	++++	-	++
76	++++	-	-
77	+++	-	-
78	++++	-	-
79	++++	-	+
80	++++	-	-
81	++++	-	-
82	++++	-	+
83	++++	-	+
84	++++	-	++
85	++++	-	++
86	++++	-	+
87	+	-	-
88	+++	-	-
89	++++	++++	+++
90	++++	-	++
91	+++	-	-
92	+++	-	-
93	+	-	-
94	++++	-	+
95	++++	-	+
96	+++	-	-
97	++++	-	-
98	+	-	-
99	+++	-	-
100	++++	-	+++
101	++++	-	++
102	++++	-	-
103	+++	-	-
104	++++	++++	+++
105	++++	++++	+++
106	+++	-	-
107	+	-	-
108	+++	-	-
109	+++	-	-
110	++++	-	++
111	+++	-	-
112	+	-	-
113	++++	++++	+++
114	++++	++++	+++
115	++++	-	+++
116	+++	-	-
117	++++	-	-
118	++++	-	-
119	+++	-	-
120	+++	-	-
121	+	-	-
122	+	-	-
123	+++	-	-
124	+	-	-
125	+	-	-
126	+	-	-
127	+	-	-
128	+++	-	-
129	+++	-	-
130	+++	-	-
131	+++	-	-
132	+++	-	-

133	++++	-	-
134	++++	-	-
135	+++	-	-
136	+	-	-
137	+	-	-
138	+	-	-
139	+	-	-
140	+	-	-
141	+++	-	-
142	++++	-	-
143	+	-	-
144	+++	-	-
145	++++	-	-
146	+++	-	-
147	+++	-	-
148	+++	-	-
149	+	-	-
150	+++	-	-
151	+	-	-
152	++++	-	+++
153	++++	-	++
154	++++	-	+
155	++++	-	-
156	++++	-	-
157	++++	-	-
158	++++	-	-
159	++++	-	-
160	+++	-	-
161	++++	-	-
162	++++	-	-

[0292] - ; 시험하지 않음