



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0076686
(43) 공개일자 2020년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7011449
(22) 출원일자(국제) 2018년10월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/078653
(87) 국제공개번호 WO 2019/081353
국제공개일자 2019년05월02일
(30) 우선권주장
17198021.2 2017년10월24일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
바이엘 악티엔게젤샤프트
독일 51373 레버쿠젠, 카이저-빌헬름-알리 1
바이엘 파마 악티엔게젤샤프트
독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 :
데-13353)
(72) 발명자
마이봄, 다니엘
독일 42113 부페르탈 인 데르 비르켄 62베
마이어, 유타
독일 42657 줄링겐 미텔필그라우저 베크 45베
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 치환된 이미다조피리딘 아미드 및 그의 용도

(57) 요약

본 출원은 화학식 (I)의 신규 치환된 이미다조피리딘 아미드, 그의 제조 방법, 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 단독으로 또는 조합으로의 그의 용도, 및 장애의 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 심혈관 장애, 신경계 및 중추 신경계 및 대사 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61P 9/00 (2018.01)

(72) 발명자

콜린스, 카를

독일 40215 뒤셀도르프 뤼르스텐발 135

오르테가 헤르난데즈, 누리아

독일 42281 부페르탈 호라테르 쉐체 6

스탐푸스, 안

독일 40470 뒤셀도르프 추르 바이데 83

분데르, 프랑크

독일 42117 부페르탈 슈바이처 베크 251

프로이텐베르거, 티

독일 42553 벨베르트 줌 얀스포르트플라츠 44

몬드리트츠키, 토마스

독일 45130 에센 율리엔스트라쎄 59

쉴레러, 니나 알렉산드라

독일 44575 카스트로프-라우셀 암 쉐이텐스베르크
52

라이네베버, 키르스텐

독일 42555 벨베르트-랑젠베르크 라크만스부쉬 26

웹베르거, 옌스

독일 42555 벨베르트-랑젠베르크 브린커 베크 17

스트라우브, 알렉산더

독일 42113 부페르탈 카울마흐스트라쎄 20

게리케, 케르스텐 마티아스

독일 42327 부페르탈 암 키르헨펠트 26

크로, 발터

독일 42115 부페르탈 브로이어베크 18

로벨, 마리오

독일 42113 부페르탈 암 아이젠바흐 16

윈데르, 클라우스

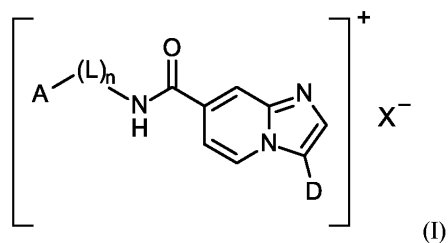
독일 42489 뵐프라트 메멜러 스트라쎄 54

명세서

청구범위

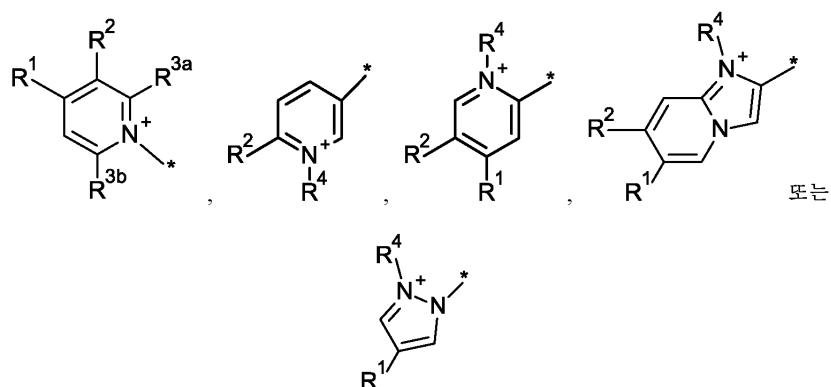
청구항 1

화학식 (I)의 화합물 및 그의 용매화물, 염 및 염의 용매화물.



여기서

A는 하기 화학식의 양으로 하전된 아자 헤테로방향족을 나타내고



여기서

*는 부착 지점을 나타내고,

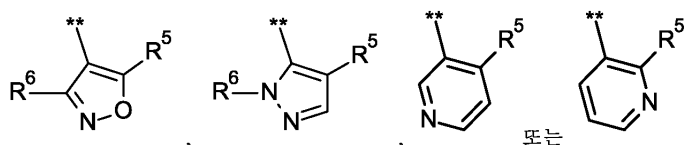
R^1 , R^2 , 및 R^{3a} , R^{3b} 는 서로 독립적으로 수소, 아미노, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알콕시, 모노- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬아미노, 디- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬아미노, 페녹시 및 피페리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼을 나타내고,

여기서 페녹시 및 피페리딘-1-일은 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬 및/또는 플루오린에 의해 치환될 수 있고

여기서 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알콕시, 모노- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬아미노 및 디- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬아미노 내의 알킬 기는 각각 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고,

R^4 는 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있는 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -알킬을 나타내거나, 또는 화학식 CH_2CN , CH_2CONH_2 의 기를 나타내고,

D는 하기 화학식의 헤테로방향족을 나타내고



여기서

**는 부착 지점을 나타내고,

R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_4) -알킬 또는 (C_1-C_4) -알콕시를 나타내고,

여기서 (C_1-C_4) -알킬 및 (C_1-C_4) -알콕시는 각각 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고,

L은 CH_2 를 나타내고,

n은 0, 1, 2 또는 3의 수를 나타내고,

X^- 는 생리학상 허용되는 음이온을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 , R^2 , 및 R^{3a} , R^{3b} 는 서로 독립적으로 수소, 에틸아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노, 아미노, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, t-부틸, 이소프로필, 페녹시 또는 피페리딘-1-일로부터 선택되는 기를 나타내고,

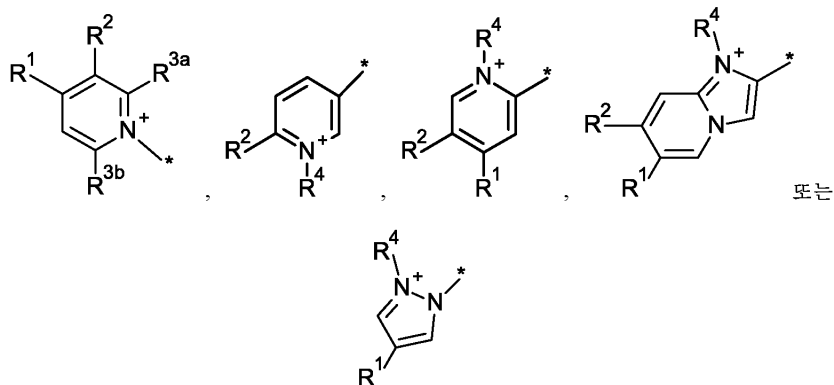
R^4 는 메틸을 나타내고,

R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 메톡시를 나타내고,

n은 1 또는 2의 수를 나타내고,

X^- 는 브로마이드, 클로라이드 또는 포르메이트를 나타내고,

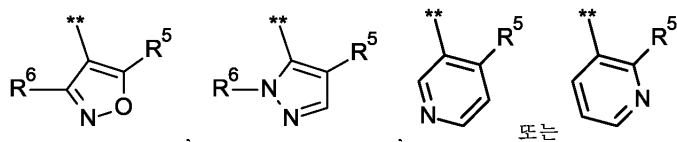
A는 하기 화학식의 양으로 하전된 아자 헤테로방향족을 나타내고



여기서

*는 부착 지점을 나타내고,

D는 하기 화학식의 헤테로방향족을 나타내고



여기서

**는 부착 지점을 나타내고

L은 CH_2 를 나타내는 것인

화학식 (I)의 화합물 및 그의 용매화물, 염 및 염의 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 은 수소 또는 메틸아미노를 나타내고,

R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{3a} , R^{3b} 는 수소를 나타내고,

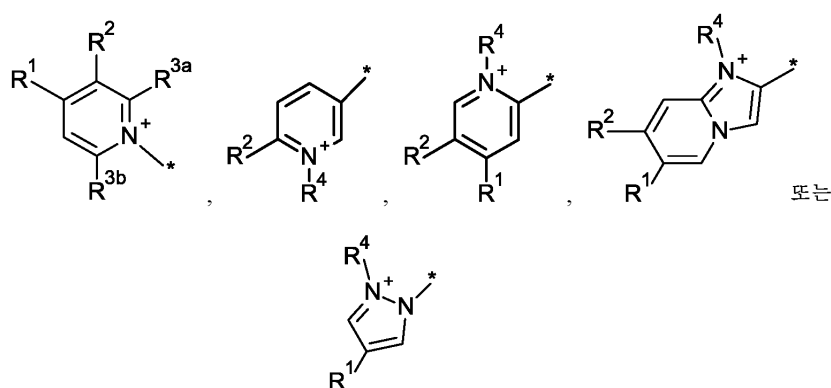
R^4 는 메틸을 나타내고,

R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 수소를 나타내고,

n 은 1 또는 2의 수를 나타내고,

X^- 는 브로마이드, 클로라이드 또는 포르메이트를 나타내고,

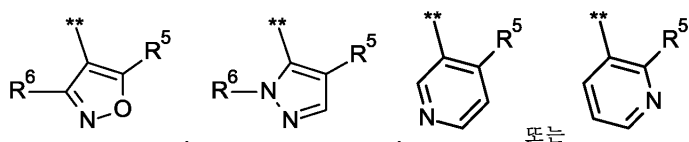
A는 하기 화학식의 양으로 하전된 아자 헤테로방향족을 나타내고



여기서

$*$ 는 부착 지점을 나타내고,

D는 하기 화학식의 헤테로방향족을 나타내고



여기서

$**$ 는 부착 지점을 나타내고

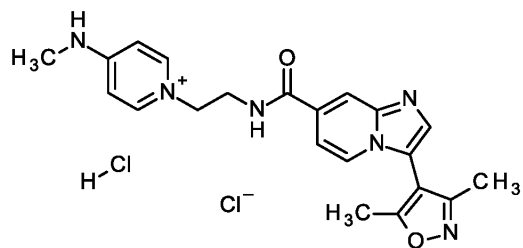
L은 CH_2 를 나타내는 것인

화학식 (I)의 화합물 및 그의 용매화물, 염 및 염의 용매화물.

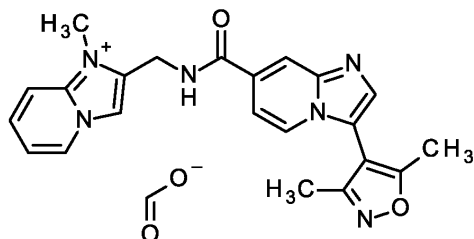
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

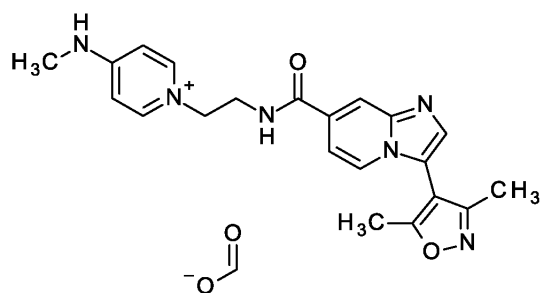
1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드록로라이드



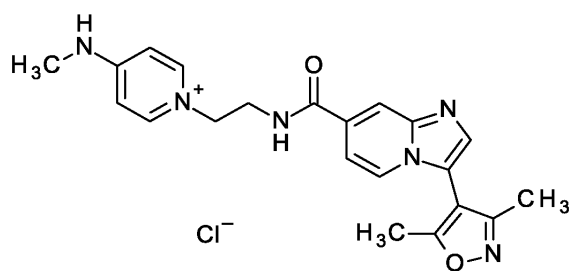
2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)메틸]-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-염 포르메이트



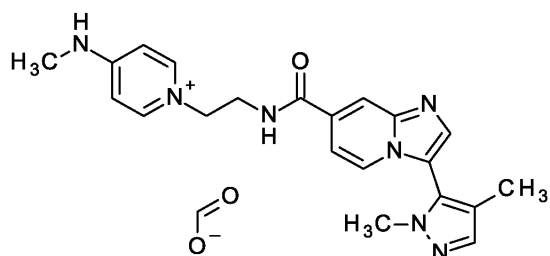
1-[2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



1-[2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드

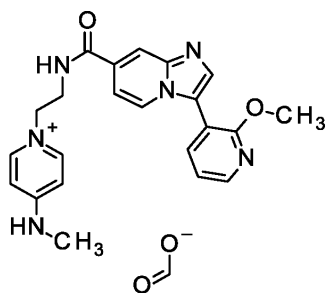


1-[2-[(3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트

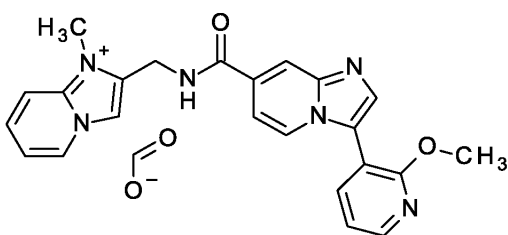


1-[2-[(3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄

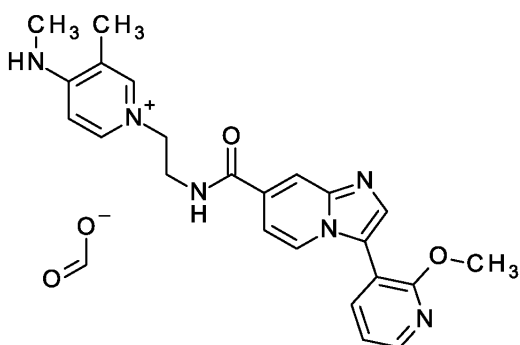
포르메이트



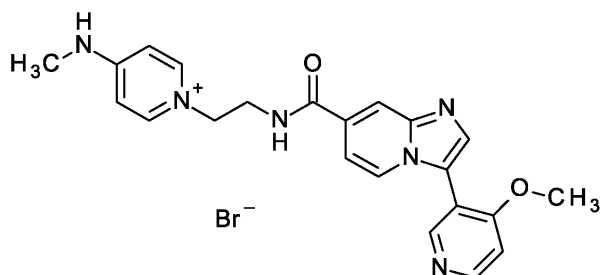
2-[(3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)메틸]-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-륨 포르메이트



1-[2-[(3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



1-[2-[(3-(4-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드

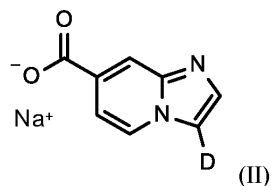


로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 및 그의 용매화물, 염 및 염의 용매화물.

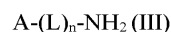
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법이며,

D가 상기 주어진 의미를 갖는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 상응하는 카르복실산을



염기 예컨대, 예를 들어, 4-디메틸아미노피리딘의 존재 하에 축합제 예컨대, 예를 들어, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드를 갖는 불활성 용매 중에서, A, L 및 n이 상기 주어진 의미를 갖는 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 것



을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 화학식 (I)의 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 급성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 당뇨병성 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF), 확장기 심부전, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF 수축기 심부전), 불안정형 협심증, 심근 허혈, 급성 관상동맥 증후군, NSTEMI (비-ST 상승 심근경색), STEMI (ST 상승 심근경색), 허혈성 심장 근육 손상, 심근경색, 관상 미세혈관 기능장애, 미세혈관 폐쇄, 무재혈류 현상, 일과성 허혈 발작, 허혈성 및 출혈성 졸증, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 순환 장애, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 원발성 및 속발성 레이노 증후군, 미세순환 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 재협착 예컨대 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA) 후의 재협착, 재관류 손상, 내피 기능장애, 허혈성 심근병증, 신기능부전, 신병증 및 스트레스-관련 고혈압의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물.

청구항 8

급성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 당뇨병성 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF), 확장기 심부전, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF 수축기 심부전), 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심근 허혈, 급성 관상동맥 증후군, NSTEMI (비-ST 상승 심근경색), STEMI (ST 상승 심근경색), 허혈성 심장 근육 손상, 심근경색, 관상 미세혈관 기능장애, 미세혈관 폐쇄, 무재혈류 현상, 일과성 허혈 발작, 허혈성 및 출혈성 졸증, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 순환 장애, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 원발성 및 속발성 레이노 증후군, 미세순환 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 재협착 예컨대 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA) 후의 재협착, 재관류 손상, 내피 기능장애, 허혈성 심근병증, 신기능부전, 신병증 및 스트레스-관련 고혈압의 치료 및/또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 용도.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 1종 이상의 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 조합하여 포함하는 의약.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 혈소판 응집 억제제, 항응고제, 전섬유소용해 물질, 심장의 에너지 대사 및 미토콘드리아 기능/ROS 생산에 영향을 미치는 물질, 혈압강화 약물, 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, HMG CoA 리덕타제 억제제, 지질 대사를 조정하는 약물, 글루코스 대사를 조정하는 활성 화합물 및 불안 및 통증 요법을 위한 활성 화합물 예컨대 벤조디아제핀 및 오피오이드의 군으로부터 선택되는 1종 이상의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 의약.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 급성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 당뇨병성 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF), 확장기 심부전, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF 수축기 심부전), 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심근 허혈, 급성 관상동맥 증후군, NSTEMI (비-ST 상승 심근경색), STEMI (ST 상승 심근경색), 허혈성 심장 근육 손상, 심근경색, 관상 미세혈관 기능장애, 미세혈관 폐쇄, 무재혈류 현상, 일과성 허혈 발작, 허혈성 및 출혈성 졸증, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 순환 장애, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 원발성 및 속발성 레이노 증후군, 미세순환 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 재협착 예견대 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA) 후의 재협착, 재관류 손상, 내피 기능장애, 허혈성 심근병증, 신기능부전, 신병증 및 스트레스-관련 고혈압의 치료 및/또는 예방을 위한 의약.

청구항 12

유효량의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물 또는 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 의약을 사용하는, 인간 및 동물에서의 급성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 당뇨병성 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF), 확장기 심부전, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF 수축기 심부전), 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심근 허혈, 급성 관상동맥 증후군, NSTEMI (비-ST 상승 심근경색), STEMI (ST 상승 심근경색), 허혈성 심장 근육 손상, 심근경색, 관상 미세혈관 기능장애, 미세혈관 폐쇄, 무재혈류 현상, 일과성 허혈 발작, 허혈성 및 출혈성 졸증, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 순환 장애, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 원발성 및 속발성 레이노 증후군, 미세순환 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 재협착 예견대 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA) 후의 재협착, 재관류 손상, 내피 기능장애, 허혈성 심근병증, 신기능부전, 신병증 및 스트레스-관련 고혈압의 치료 및/또는 예방 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 신규 치환된 이미다조피리딘 아미드, 그의 제조 방법, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 단독으로 또는 조합으로의 그의 용도, 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 심혈관, 신경계 및 중추 신경 뿐만 아니라 대사 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] α -2B 아드레날린수용체 (ADRA2B)는 천연 전달물질 아드레날린 및 노르아드레날린에 의해 활성화되고, 그에 따라 아드레날린 및 노르아드레날린에 의해 매개되는 효과를 담당하는 아드레날린수용체의 군에 속한다. α -2B 아드레날린수용체는 억제 G α i 신호 경로와 연관된 G-단백질-커플링된 수용체 (GPCR)이다.

[0003] 수용체는 중추에서는 뇌에서 발현되고 말초에서는 혈관 평활근 세포 상에서 발현되며, 중추 나트륨 저류 및 말초 혈관수축을 매개한다 (Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 2002; 283: R287-295). 이는 또한 신장에서 고도로 발현되며 (Clin Sci (Lond). 2005; 109(5):431-7) 여기서 이는 신관류 및 이뇨에서 가능한 역할을 가질 수 있다 (International Journal of Cardiology 2004; 97:367-372).

[0004] 많은 G-단백질-커플링된 수용체에서의 경우처럼, ADRA2B에서도, 많은 내인성 효능제가 GRK(G-단백질 수용체 키나제)-의존성 인산화를 유도하여 수용체의 탈감작 및 내재화를 일으킨다. 효능제에 의한 수용체의 장기간 자극의 경우에, 수용체의 이러한 탈감작 및 내재화는 하루 신호 캐스케이드의 활성화 (G-단백질 활성화)를 감소시키고, 그에 따라 효능제에 대한 세포의 반응성을 감소시킨다. ADRA2B의 유전적 DD 변이체에서, 수용체의 제3 세포내 루프에서 3개의 글루탐산의 결실이 존재하며, 이는 효능제-유도된 수용체 인산화 및 탈감작을 감소시킨다. 이는 효능제 자극 후에 수용체 및 신호 캐스케이드의 장기간 활성화를 발생시킨다 (Cell Commun Signal. 2011; 9(1):5).

[0005] 다수의 연구는 ADRA2B DD 변이체와 특정 장애의 발생과의 유의한 연관성을 밝혀냈다. 정상 집단에서, 종족에 따라, 사람들의 20-30%가 수용체의 DD 변이체를 보유한다. 심장 장애를 앓고 있는 환자에서, DD 변이체를 보유하는 사람들의 비율은 거의 50%로 증가한다. 따라서, DD 변이체는 인간에서의 심근경색 및 갑작스러운 심장 사

망의 발생과 유의하게 연관된다 (J Am Coll Cardiol. 2003; 41(2):190-4; J Am Coll Cardiol. 2001; 37(6):1516-22). DD 변이체의 장기간 활성의 시험관내 발견에 기초하여, DD 변이체는, 장기간 수용체 활성화를 통해, 관상동맥 소혈관의 감소된 기능 및 내피 기능장애를 일으키는 것으로 생각된다 (Clin Sci (Lond). 2002; 103(5):517-24; Clin Sci (Lond). 2003; 104(5):509-20). 따라서, ADRA2B의 DD 유전자형은 상기 장애에 대한 유전적 위험 인자인 것으로 고려된다.

[0006] 게다가, ADRA2B의 DD 변이체는 허혈성 졸중의 발생과 유의하게 연관된다. 이것 역시 소혈관의 기능적 장애에 기초하는 것으로 보인다 (Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115(1):26-31). 이들 연관성 연구 (유전자 데이터)는 허혈성 장애, 특히 허혈성 심장 장애에 대한 ADRA2B 수용체 - 유전자형과 무관함 - 의 병리메카니즘적 관련성에 대해 지적한다.

[0007] 또한 증진된 외상성 사건 재수집에 의해 유발되는 외상후 스트레스 장애 (PTSD)의 발생이 ADRA2B의 DD 변이체와 연관된다 (Nat Neurosci. 2007; 10(9):1137-9; Neurobiol Learn Mem. 2014; 112:75-86). 신경전달물질로서, 노르아드레날린은 정서적 기억 과정의 프로세싱에 수반된다. ADRA2B 수용체의 DD 변이체는 아마도 정서적 사건에 대한 반응으로서 증가된 노르아드레날린 효과의 결과이며, 이는 증진된 편도체 활성화 및 증가된 정서적 재수집을 일으킨다. PTSD를 앓고 있는 환자에서, 증가된 편도체 활성화는 증상의 중증도와 상관관계가 있다 (Li et al., Psychopharmacology 2015; Rasch et al. PNAS 2009; van Stegeren, Acta Psychologica, 2008). 이들 효과는 중추 ADRA2B 수용체 및 그에 의해 영향을 받는 노르아드레날린성 신호 전달에 의해 매개된다.

[0008] 또한, DD 변이체와 제2형 당뇨병의 조기 발병과의 연관성을 입증하는 것이 가능하였다 (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 424-427).

[0009] 따라서, ADRA2B 수용체의 억제제는 심혈관, 신경계 및 중추 신경 뿐만 아니라 대사 장애에 대한 유망한 치료 옵션을 나타낸다.

[0010] 심혈관 장애의 분야에서, 신규 치료 방법에 대한 큰 요구가 존재한다. 현재 이용가능한 요법에 있어서도, 심근경색 후의 이환율 및 사망률이 여전히 높다. 관상동맥 혈관의 급속 재개방 (재관류, 경피 관상동맥 개입 (PCI))의 경우에 있어서도, 심근경색의 결과로서의 사망률이 높다: 환자의 7% -11%가 경색의 결과로서 사망하고, 1년 내에 환자의 22%가 경색의 결과로서 심부전으로 인해 병원에 방문하여야 한다 (Freisinger et al., European Heart Journal (2014) 35, 979-988).

[0011] 심근경색 동안의 혈류의 중단은 해당 관상동맥 혈관에 의해 공급받는 부위의 영역에서 세포 사멸을 일으킨다. 폐쇄된 혈관의 재개방 및 그에 따른 혈류의 복원은 이환 심장 조직을 보호하는 데 필수적인 것으로 일반적으로 받아들여지지만; 역설적으로, 복원된 혈류 역시, 재관류의 원래 이점을 상쇄시키는 조직 손상을 일으킨다. 경색의 최종 크기의 50%가 이 재관류 손상에 기인할 수 있다 (Frohlich et al., European Heart Journal 2013,34). 관상동맥 소혈관에서의 중단된 혈류 (미세혈관 기능장애)는, 심외막 혈관 내 원래 폐쇄의 재개방에도 불구하고, 재관류 손상 및 그에 따른 최종 경색 크기에 기여한다.

[0012] 경색 크기를 감소시키고 심장 기능을 유지하기 위한 신규 치료 전략이 환자 생존을 개선시키고 심근경색 후 심부전을 예방하기 위해 요구된다.

[0013] 본 발명의 목적은 ADRA2B 수용체의 강력한 길항제로서 작용하고 그에 따라 심혈관, 신경계 및 중추 신경 뿐만 아니라 대사 장애의 치료 및/또는 예방에 적합한 신규 저분자량 화합물을 확인 및 제공하는 것이었다.

[0014] 추가 목적은 심근경색 환자에 사용하기 위한, 특히 재관류 손상을 감소시키기 위한 ADRA2B 길항제의 확인에 있다.

[0015] ADRA2B 억제제는 예를 들어 WO 03/008387 및 WO2010/033393에 기재된다. WO2009/47506 및 WO2009/47522는 티로신 키나제 억제제로서의 이미다조피리딘카복스아미드를 개시한다.

[0016] EP 1277754는 포스파티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K) 억제제로서 작용하고 그에 따라 항종양제로 사용될 수 있는 이미다조피리딘 유도체를 개시한다.

[0017] WO 2008/027812는 칸나비노이드 수용체 리간드, 예를 들어 CB2 리간드로서 작용하는 이미다조피리딘 및 이미다조피리미딘 유도체를 개시한다.

[0018] WO 2008/134553은 특히 통증을 치료하는 데 사용될 수 있는 비시클릭 화합물을 기재한다.

[0019] TNF 활성의 조정제로서의 이미다조피리딘 유도체는 WO 2014/009295에 기재된다.

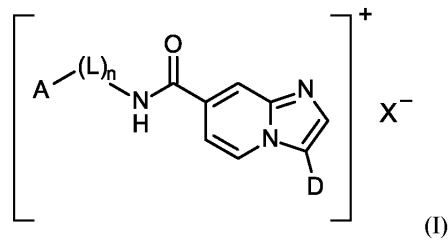
[0020] 그러나, 선행 기술은 본원에 기재되고 정의된 본 발명의 화학식 (I)의 이미다조피리딘 아미드를 기재하지 않는다.

발명의 내용

[0021] 본 발명의 화합물은 본 발명의 목적을 달성하는 놀랍고 유리한 특성을 갖는 것으로 본 발명에 이르러 밝혀졌다.

[0022] 특히, 본 발명의 화합물은 ADRA2B 길항제인 것으로 밝혀졌다. 특히, 그의 우수한 용해도 덕분에, 본 발명에 따른 화합물은 비경구 투여 형태에 적합하며 (European Pharmacopoeia, 6th Edition, initial volumes (Ph.Eur. 6.0), p. 1024), 그에 따라 접근가능한 신규 치료 옵션을 생성한다. 따라서, 언급된 화합물은 특히 급성 요법, 예를 들어 경피 관상동맥 개입 동안의 급성 투여에 적합하고, 또한 저관류 및 기관 손상 (심장, 신장, 뇌)을 일으킬 수 있는 다른 급성 상황에도 적합하다.

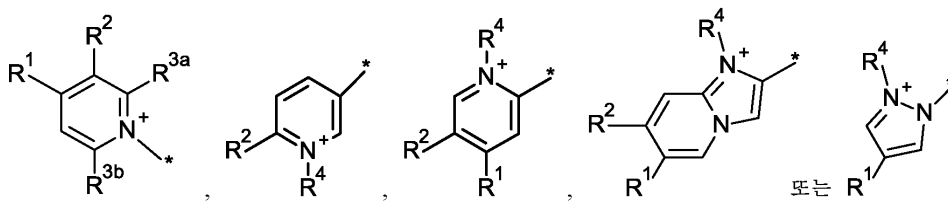
[0023] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 용매화물, 염 및 염의 용매화물을 제공한다.



[0024]

[0025] 여기서

[0026] A는 하기 화학식의 양으로 하전된 아자 헤테로방향족을 나타내고



[0027]

[0028] 여기서

[0029] *는 부착 지점을 나타내고,

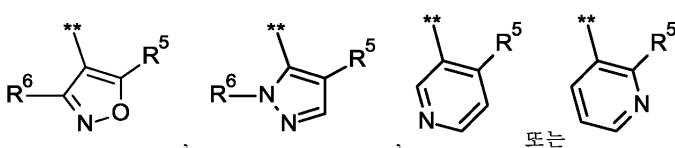
[0030] R¹, R², 및 R^{3a}, R^{3b}는 서로 독립적으로 수소, 아미노, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 모노-(C₁-C₄)-알킬아미노, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노, 페녹시 및 피페리딘-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 라디칼을 나타내고,

[0031] 여기서 페녹시 및 피페리딘-1-일은 (C₁-C₄)-알킬 및/또는 플루오린에 의해 치환될 수 있고

[0032] 여기서 (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, 모노-(C₁-C₄)-알킬아미노 및 디-(C₁-C₄)-알킬아미노 내의 알킬 기는 각각 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고,

[0033] R⁴는 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있는 (C₁-C₄)-알킬을 나타내거나, 또는 화학식 CH₂CN, CH₂CONH₂의 기를 나타내고,

[0034] D는 하기 화학식의 헤테로방향족을 나타내고



[0035]

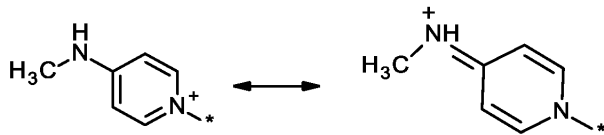
[0036] 여기서

- [0037] **는 부착 지점을 나타내고,
- [0038] R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_4) -알킬 또는 (C_1-C_4) -알콕시를 나타내고,
- [0039] 여기서 (C_1-C_4) -알킬 및 (C_1-C_4) -알콕시는 각각 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고,
- [0040] L은 CH_2 를 나타내고,
- [0041] n은 0, 1, 2 또는 3의 수를 나타내고,
- [0042] X^- 는 생리학상 허용되는 음이온을 나타낸다.
- [0043] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 적절한 형태, 예컨대 대사물, 수화물, 용매화물, 전구약물, 염, 특히 제약상 허용되는 염, 및/또는, 공-침전물을 포괄한다.
- [0044] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물은 이미 염 형태로 존재하지만; 이들은 추가의 부가염을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 화학식 (I)에 의해 포괄되며 하기 언급된 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물 및 화학식 (I)에 의해 포괄되며 작업 실시예로서 하기 언급된 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물 (화학식 (I)에 의해 포괄되며 하기 언급된 화합물이 이미 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 경우)이다.
- [0045] 본 발명의 문맥에서 바람직한 염은 본 발명의 화합물의 생리학상 허용되는 염이다. 또한 그 자체로는 제약 용도에 적합하지 않지만, 예를 들어 본 발명의 화합물의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염이 포괄된다.
- [0046] 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명에 따른 화합물의 무기 또는 유기 산 부가염을 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다.
- [0047] 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 예를 들어 본 발명의 화합물의 산 부가염, 예컨대 무기 산 (inorganic acid), 또는 "무기 산(mineral acid)", 예컨대, 예를 들어 염산, 플루오린화수소산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 술폰산, 이황산, 인산 또는 질산과의 산 부가염, 또는 유기 산 예컨대, 예를 들어 포름산, 아세트산, 아세토아세트산, 피루브산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 부티르산, 헥산산, 헵탄산, 운데칸산, 라우르산, 벤조산, 살리실산, 2-(4-히드록시벤조일)벤조산, 캄포르산, 신남산, 시클로헵탄프로피온산, 디글루콘산, 3-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 파모산, 펙틴산, 3-페닐프로피온산, 피발산, 2-히드록시에탄술폰산, 이타콘산, 트리플루오로메탄술폰산, 도데실황산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 나프탈렌디술폰산, 캄포르술폰산, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 락트산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 아디프산, 알긴산, 말레산, 푸마르산, D-글루콘산, 만델산, 아스코르브산, 글루코헵탄산, 글리세로인산, 아스파르트산, 술폰살리실산 또는 티오시안산과의 산 부가염일 수 있다.
- [0048] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 추가로, 청구된 화합물의 산 부가염이 다수의 공지된 방법 중 임의의 것을 통해 화합물을 적절한 무기 또는 유기 산과 반응시킴으로써 제조되는 것이 가능하다는 것을 인식할 것이다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 모든 가능한 염을 단일 염으로서, 또는 임의의 비의 상기 염의 임의의 혼합물로서 포함한다.
- [0049] 본 발명의 문맥에서 생리학상 허용되는 음이온은 무기 산, 카르복실산 및 술폰산의 음이온, 예를 들어 염산, 플루오린화수소산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염이다. 하기 산의 음이온이 바람직하다: 염산, 브로민화수소산, 포름산. 염산, 브로민화수소산 및 포름산의 음이온이 특히 바람직하다.
- [0050] 본 발명의 문맥에서 용매화물은 용매 분자와의 배위에 의해 고체 또는 액체 상태의 복합체를 형성하는 본 발명의 화합물의 형태로서 기재된다. 수화물은 물과 배위되는 특정 형태의 용매화물이다. 본 발명의 문맥에서 바람직한 용매화물은 수화물이다.
- [0051] 본 발명에 따른 화합물은 그의 구조에 따라 상이한 입체이성질체 형태로, 즉 배위 이성질체의 형태로 또는 달리, 적절한 경우에, 형태 이성질체 (거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체, 회전장애이성질체의 경우)의 것들 포함)로서 존재할 수 있다. 본 발명은 따라서 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그의 각각의 혼합

물을 포괄한다. 입체이성질체적으로 균질한 구성성분은 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 이러한 혼합물로부터 공지된 방식으로 분리될 수 있고; 이러한 목적을 위해 크로마토그래피 방법, 특히 비키랄 또는 키랄 상의 HPLC 크로마토그래피를 사용하는 것이 바람직하다. 중간체 또는 최종 생성물로서의 카르복실산의 경우에, 분리는 대안적으로 또한 키랄 아민 염기를 사용하여 부분입체이성질체 염을 통해 가능하다.

[0052] 본 발명의 화합물이 호변이성질체 형태로 발생할 수 있는 경우에, 본 발명은 모든 호변이성질체 형태를 포괄한다.

[0053] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물에서, 양으로 하전된 아자 헤테로방향족은, 제시된 화학식 A에 더하여, 또한 A에 포함되는 각각의 기여 메소머 구조, 특히 하기 기여 구조로 존재할 수 있다:



[0054]

[0055] 화학식 (I)의 화합물은 동위원소 변형체의 형태를 취할 수 있다. 본 발명은 따라서 화학식 (I)의 화합물, 특히 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 1종 이상의 동위원소 변형체를 포괄한다.

[0056] 용어 화합물 또는 시약의 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 1종 이상의 동위원소의 비천연 분율을 갖는 화합물로서 정의된다.

[0057] 용어 "화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 형성하는 1종 이상의 동위원소의 비천연 비율을 갖는 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다.

[0058] 표현 "비천연 분율"은 그의 천연 빈도보다 더 높은 이러한 동위원소의 분율을 의미하는 것으로 이해된다. 이와 관련하여 사용된 동위원소의 천연 빈도는 문헌 ["Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Chem., 70(1), 217-235, 1998]에서 찾아볼 수 있다.

[0059] 이러한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 안정한 방사성 동위원소, 예컨대 ^2H (중수소), ^3H (삼중수소), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I 및 ^{131}I 이다.

[0060] 본원에 명시된 장애의 치료 및/또는 예방에 관하여, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체(들)는 바람직하게는 중수소를 함유한다 ("화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"). 1종 이상의 방사성 동위원소 예컨대 ^3H 또는 ^{14}C 가 혼입된 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는, 예를 들어, 의약 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유익하다. 그의 용이한 혼입가능성 및 검출감도로 인해, 이들 동위원소가 특히 바람직하다. 양전자-방출 동위원소 예컨대 ^{18}F 또는 ^{11}C 를 화학식 (I)의 화합물에 혼입시키는 것이 가능하다. 화학식 (I)의 화합물의 이들 동위원소 변형체는 생체내 영상화 용도에 사용하기에 적합하다. 화학식 (I)의 중수소-함유 및 ^{13}C -함유 화합물은 전임상 또는 임상 연구 내에서 질량 분광측정 분석에 사용될 수 있다.

[0061] 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는 일반적으로 본원에 기재된 반응식 및/또는 실시예에 기재된 바와 같은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 시약을 시약의 동위원소 변형체, 바람직하게는 중수소-함유 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다. 목적하는 중수소화 부위에 따라, 일부 경우에, D_2O 로부터의 중수소는 화합물에 직접 혼입될 수 있거나 또는 이러한 화합물의 합성에 사용될 수 있는 시약에 혼입될 수 있다. 중수소를 분자에 혼입시키기 위한 또 다른 유용한 시약은 중수소 기체이다. 중수소의 혼입에 대한 급속 경로는 올레핀계 결합 및 아세틸렌계 결합의 촉매 중수소화이다. 관능기를 함유하는 탄화수소에서 수소를 중수소로 직접 교환하는 경우, 중수소 기체의 존재 하에 급속 촉매 (즉 Pd, Pt 및 Rh)를 사용하는 것이 또한 가능하다. 다양한 중수소화 시약 및 합성 유닛은, 예를 들어, C/D/N 이소톱스(C/D/N Isotopes) (캐나다 퀘벡); 캄브리지 이소톱스 래보러토리즈 인크.(Cambridge Isotope Laboratories Inc.) (미국 매사추세츠주 앤도버); 및 콤비포스 카탈리스트즈, 인크.(CombiPhos Catalysts, Inc.), (미국 뉴저지주 프린스턴)와 같은 회사로부터 상업적으로 입수가 가능하다.

[0062] 용어 "화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"은, 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 중수소 원자에 의해 대체되며, 화학식 (I)의 화합물 내 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도가 중수소의 천연 빈도 (이는 약 0.015%임) 초

과인 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다. 보다 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물에서, 화학식 (I)의 화합물 내 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도가, 이 위치 또는 이들 위치에서, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과, 보다 더 바람직하게는 98% 또는 99% 초과이다. 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도는 다른 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도와 독립적이라는 것이 명백할 것이다.

[0063] 화학식 (I)의 화합물 내로의 1개 이상의 중수소 원자의 선택적 혼입을 통해 물리화학적 특성 (예를 들어 산도 [C. L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], 염기도 [C. L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], 친지성 [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) 및/또는 분자의 대사 프로파일을 변경하는 것, 및 모 화합물 대 대사물의 비 또는 형성되는 대사물의 양에서 변화를 유발하는 것이 가능하다. 이러한 변화는 특정한 치료 이익으로 이어지고 따라서 특정한 상황 하에 바람직할 수 있다. 대사물의 비가 변화된 경우에, 대사 및 대사 스위칭의 감소된 속도가 보고되었다 (A. E. Mutlib et al., Toxicol. Pharmacol., 2000, 169, 102). 모 화합물 및 대사물에서의 노출에서의 이들 변화는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 약역학, 내약성 및 효능에 관해 중요한 결과를 가져올 수 있다. 일부 경우에 중수소 치환은 목적하지 않거나 또는 독성인 대사물의 형성을 감소시키거나 제거하고, 목적하는 대사물의 형성을 증진시킨다 (예를 들어 네비라핀: A. M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; 에파비렌즈: A. E. Mutlib et al., Toxicol. Pharmacol., 2000, 169, 102). 다른 경우에 중수소화의 주요 효과는 전신 클리어런스를 감소시키는 것이다. 그 결과, 화합물의 생물학적 반감기는 증가된다. 잠재적 임상 이익은 유사한 전신 노출을 감소된 피크 수준 및 증가된 최저 수준으로 유지하는 능력을 포함할 것이다. 이는 특정한 화합물의 약동학적/약역학적 관계에 따라 보다 낮은 부작용 및 증진된 효능을 생성할 수 있다. 이러한 중수소 효과의 예는 ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 및 오다나카팁 (K. Kassahun et al., WO2012/112363)이다. 감소된 대사율이 전신 클리어런스를 변화시키지 않으면서 약물의 노출을 증가시킨다는 또 다른 사례가 보고되었다 (예를 들어 로페록시브: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch./Drug. Res., 2006, 56, 295; 텔라프레비르: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). 이러한 효과를 나타내는 중수소화 약물은 감소된 투여 요건 (예를 들어 목적하는 효과를 달성하기 위한 보다 낮은 횟수의 투여 또는 보다 낮은 투여량)을 가질 수 있고/거나 보다 낮은 대사물 로드를 생성할 수 있다.

[0064] 화학식 (I)의 화합물은 대사에 대한 다수의 잠재적 공격 부위를 가질 수 있다. 물리화학적 특성 및 대사 프로파일에 대한 상기 기재된 효과를 최적화하기 위해, 1개 이상의 중수소-수소 교환(들)의 특정 패턴을 갖는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물이 선택될 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물(들)의 중수소 원자(들)는 탄소 원자에 부착되고/거나 효소 예컨대 예를 들어 시트크롬 P₄₅₀을 대사하기 위한 공격 부위인 화학식 (I)의 화합물의 위치에 위치한다.

[0065] 본 발명은 추가적으로 또한 본 발명에 따른 화합물의 전구약물을 포괄한다. 이러한 문맥에서 용어 "전구약물"은 그 자체로 생물학적 활성 또는 불활성일 수 있지만, 그의 체내 체류 시간 동안 (예를 들어 대사적으로 또는 가수분해적으로) 반응하여 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물을 지칭한다.

[0066] 본 발명의 문맥에서, 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 하기와 같이 정의된다:

[0067] 본 발명의 문맥에서, 알킬 또는 (C₁-C₄)-알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 라디칼이다. 바람직한 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 1-메틸프로필, tert-부틸을 포함한다. 메틸, 에틸 및 이소프로필이 바람직하다. 메틸이 특히 바람직하다.

[0068] 본 발명의 문맥에서, 알콕시 또는 (C₁-C₄)-알콕시는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알콕시 라디칼이다. 바람직한 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다. 메톡시 및 에톡시가 바람직하다. 메톡시가 특히 바람직하다.

[0069] 본 발명의 문맥에서, 모노-(C₁-C₄)-알킬아미노는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬 치환기를 갖는 아미노 기이다. 바람직한 예는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노 및 tert-부틸아미노를 포함한다. 메틸아미노가 특히 바람직하다.

[0070] 본 발명의 문맥에서, 디-(C₁-C₄)-알킬아미노는 각각 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 2개의 동일하거나 상이한 직쇄 또는 분지형 알킬 치환기를 갖는 아미노 기이다. 바람직한 예는 하기를 포함한다: N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-메틸-N-n-프로필아미노, N-이소프로필-N-메틸아미노, N-이소프로필-N-n-

프로필아미노, N,N-디이소프로필아미노, N-n-부틸-N-메틸아미노 및 N-tert-부틸-N-메틸아미노. 디메틸아미노가 특히 바람직하다.

[0071] 본 발명의 화합물에서 라디칼이 치환되는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 라디칼은 일치환 또는 다치환될 수 있다. 본 발명의 문맥에서, 1회 초과로 발생하는 모든 라디칼은 서로 독립적으로 정의된다. 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기에 의한 치환이 바람직하다. 1개의 치환기에 의한 치환이 매우 특히 바람직하다.

[0072] 본 발명의 문맥에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은, 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생, 경과 또는 진행의 억제, 지연, 확인, 완화, 약화, 제한, 감소, 저해, 기피 또는 치유를 포함한다. 용어 "요법"은 본원에서 용어 "치료"와 동의어인 것으로 이해된다.

[0073] 용어 "방지", "예방" 및 "배제"는 본 발명의 문맥에서 동의어로 사용되고, 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생 또는 진전에 걸리거나, 이를 경험하거나, 이를 앓거나 또는 이를 가질 위험의 회피 또는 감소를 지칭한다.

[0074] 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제의 치료 또는 예방은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다.

[0075] 본 발명의 문맥에서,

[0076] R^1 , R^2 , 및 R^{3a} , R^{3b} 는 서로 독립적으로 수소, 에틸아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노, 아미노, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, t-부틸, 이소프로필, 페녹시 또는 피페리딘-1-일로부터 선택되는 기를 나타내고,

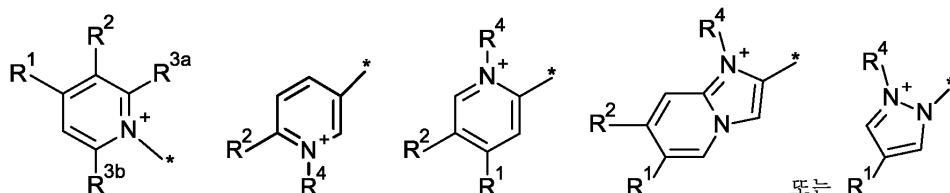
[0077] R^4 는 메틸을 나타내고,

[0078] R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 메톡시를 나타내고,

[0079] n은 1 또는 2의 수를 나타내고,

[0080] X^- 는 브로마이드, 클로라이드 또는 포르메이트를 나타내고,

[0081] A는 하기 화학식의 양으로 하전된 아자 헤테로방향족을 나타내고

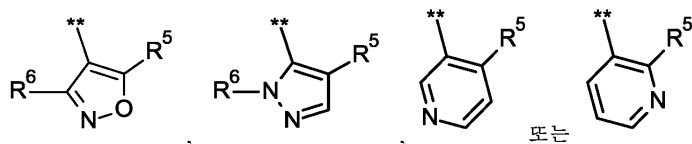


[0082]

[0083] 여기서

[0084] *는 부착 지점을 나타내고,

[0085] D는 하기 화학식의 헤테로방향족을 나타내고



[0086]

[0087] 여기서

[0088] **는 부착 지점을 나타내고

[0089] L은 CH_2 를 나타내는 것인

[0090] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 용매화물, 염 및 염의 용매화물이 바람직하다.

[0091] 본 발명의 문맥에서,

[0092] R^1 은 수소 또는 메틸아미노를 나타내고,

[0093] R^2 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0094] R^{3a} , R^{3b} 는 수소를 나타내고,

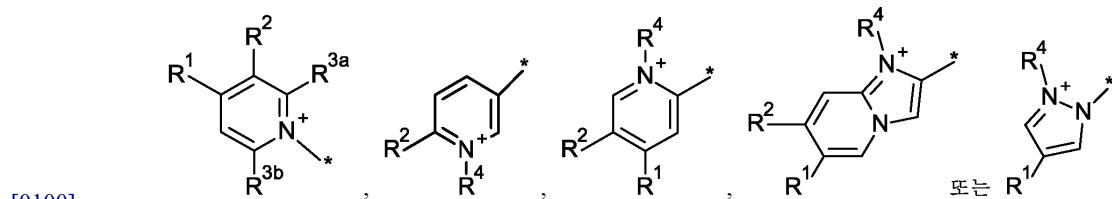
[0095] R^4 는 메틸을 나타내고,

[0096] R^5 및 R^6 은 서로 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 수소를 나타내고,

[0097] n 은 1 또는 2의 수를 나타내고,

[0098] X^- 는 브로마이드, 클로라이드 또는 포르메이트를 나타내고,

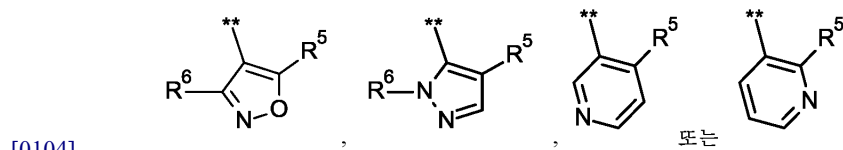
[0099] A는 하기 화학식의 양으로 하전된 아자 헤테로방향족을 나타내고



[0101] 여기서

[0102] *는 부착 지점을 나타내고,

[0103] D는 하기 화학식의 헤테로방향족을 나타내고



[0105] 여기서

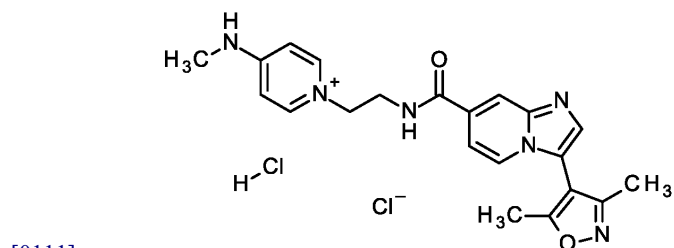
[0106] **는 부착 지점을 나타내고

[0107] L은 CH_2 를 나타내는 것인

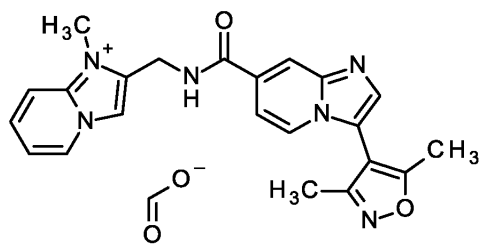
[0108] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 용매화물, 염 및 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

[0109] 본 발명의 문맥에서,

[0110] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드

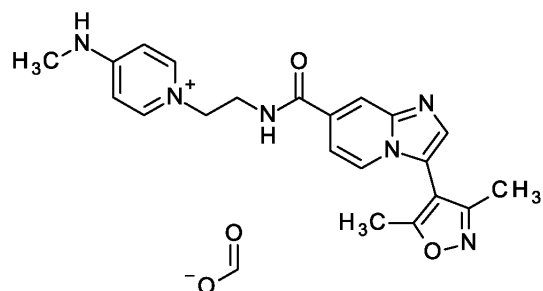


[0112] 2-[(1-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)메틸)-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-일] 포르메이트



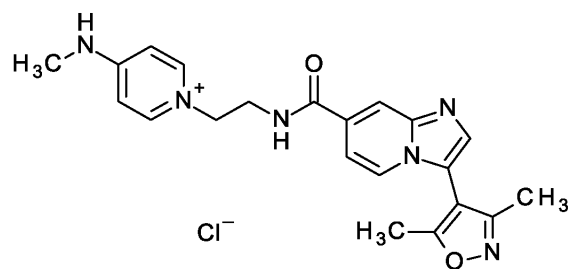
[0113]

[0114] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



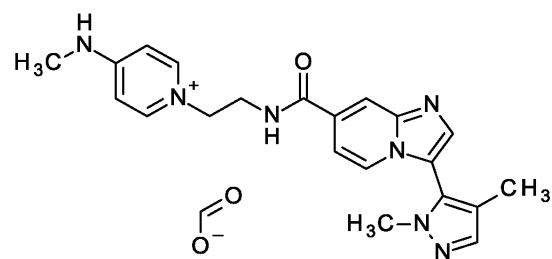
[0115]

[0116] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드



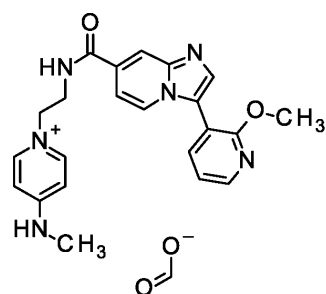
[0117]

[0118] 1-[2-({[3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



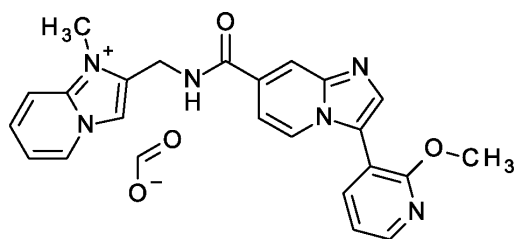
[0119]

[0120] 1-[2-({[3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



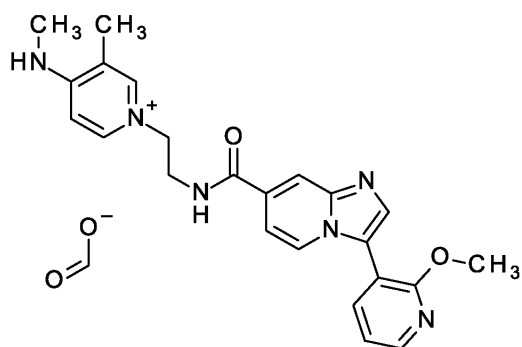
[0121]

[0122] 2-[(3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노)메틸]-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-옴 포르메이트



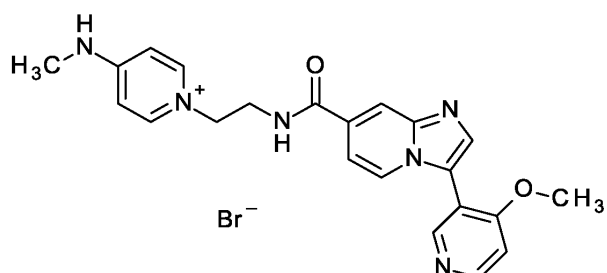
[0123]

[0124] 1-[2-((3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐)아미노)에틸]-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0125]

[0126] 1-[2-((3-(4-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐)아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드

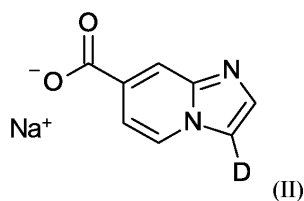


[0127]

[0128] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 및 그의 용매화물, 염 및 염의 용매화물이 또한 바람직하다.

[0129] 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법을 추가로 제공하며, 방법은

[0130] D가 상기 주어진 의미를 갖는 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 상응하는 카르복실산을



[0131]

[0132] 염기 예컨대, 예를 들어, 4-디메틸아미노피리딘의 존재 하에 축합제 예컨대, 예를 들어, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드를 갖는 불활성 용매 중에서, A, L 및 n이 상기 주어진 의미를 갖는 화학식 (III)의 화합물과 반응시키는 것

[0133] A-(L)_n-NH₂ (III)

[0134] 을 특징으로 한다.

[0135] 공정 단계 (II) + (III) → (I)을 위한 불활성 용매는, 예를 들어, 할로탄화수소 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로에틸렌, 클로로포름 또는 클로로벤젠, 에테르 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소 예컨대 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 시클로헥산 또는 미네랄 오일 분획, 또는 다른 용매 예컨대 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸 술폰, N,N'-디메틸프로필렌우레아 (DMPU), N-메틸피롤리돈 (NMP) 또는 피리딘이다. 언급된 용매의 혼합물을 사용하는 것이 동등하게 가능하다. 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 또는 피리딘을 사용하는 것이 바람직하다. 디클로로메탄을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

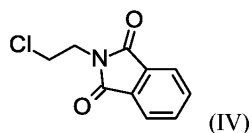
[0136] 공정 단계 (II) + (III) → (I)에서의 amid 형성을 위한 축합제로 사용하기 위해 적합한 것은, 예를 들어, 카르보디이미드 예컨대 N,N'-디에틸-, N,N'-디프로필-, N,N'-디이소프로필-, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC), 포스겐 유도체 예컨대 N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 1,2-옥사졸륨 화합물 예컨대 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸륨 3-술페이트 또는 2-tert-부틸-5-메틸옥사졸륨 퍼클로레이트, 아실아미노 화합물 예컨대 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린 또는 이소부틸 클로로포스페이트, 프로판포스폰산 무수물 (T3P), 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프1-엔-1-아민, 디에틸 시아노포스포네이트, 비스(2-옥소-3-옥사졸리딘)포스포릴 클로라이드, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), 2-(2-옥소-1-(2H)-피리딘)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 O-(1H-6-클로로벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TCTU)이며, 임의로 추가의 보조제 예컨대 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 또는 N-히드록시숙신이미드 (HOSu)와 조합된다. EDC, HATU, DCC 및 T3P를 사용하는 것이 바람직하다. EDC를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0137] 공정 단계 (II) + (III) → (I)에서의 amid 형성을 위한 염기로서 사용하기 위해 적합한 것은, 예를 들어, 알칼리 금속 탄산염, 예를 들어 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 또는 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨, 또는 유기 염기 예컨대 트리알킬아민, 예를 들어 트리에틸아민 (TEA), N-메틸모르폴린, N-메틸피페리딘 또는 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 또는 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP)이다. DMAP, TEA 및 DIPEA를 사용하는 것이 바람직하다. DMAP를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0138] 축합 (II) + (III) → (I)은 일반적으로 -20℃ 내지 +100℃의 온도 범위, 바람직하게는 0℃ 내지 +60℃에서 수행된다. 전환은 표준 압력, 승압 또는 감압 (예를 들어 0.5 내지 5 bar)에서 실시될 수 있다. 일반적으로, 실온 및 표준 압력이 사용된다.

[0139] 대안적으로, 화학식 (II)의 카르복실레이트는 또한 먼저 상응하는 카르보닐 클로라이드로 전환될 수 있고, 후자는 이어서 직접적으로 또는 화학식 (III)의 화합물과의 별개의 반응에서 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 카르복실산으로부터의 카르보닐 클로라이드의 형성은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 임의로 적합한 불활성 용매 중에서, 적합한 염기의 존재 하에, 예를 들어 피리딘의 존재 하에, 및 임의로 디메틸포름아미드를 첨가하여, (II) 또는 상응하는 유리 카르복실산을 티오닐 클로라이드, 술폰릴 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드로 처리함으로써 수행된다.

[0140] 축합 (II) + (III) → (I)에서, 후처리의 성질은 어느 반대음이온 X^- 가 본 발명에 따른 화합물에서 수득되는지 결정한다. 예를 들어, 조 생성물이 포름산을 포함하는 수성 이동상을 사용하는 정제용 HPLC에 의해 정제되는 경우, 포르메이트가 수득된다. 다른 한편으로는, 조 생성물이 예를 들어 (바이오타지(Biotage), 스냅 NH-카트리지로부터의) 아미노-관능화된 실리카 겔 상의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제되는 경우, 합성 경로에 따라 클로라이드 또는 브로마이드가 수득된다. $A^{1'}$ 의 알킬화가 프탈이미드-보호된 클로로에틸아민 (IV)을 사용하여 수행되는 경우



[0141]

[0142] 하기 반응식에 따라

[0143] $A^{1'} + (IV) \rightarrow (V)$

[0144] 빌딩 블록 (V)을 수득하고,

[0145]

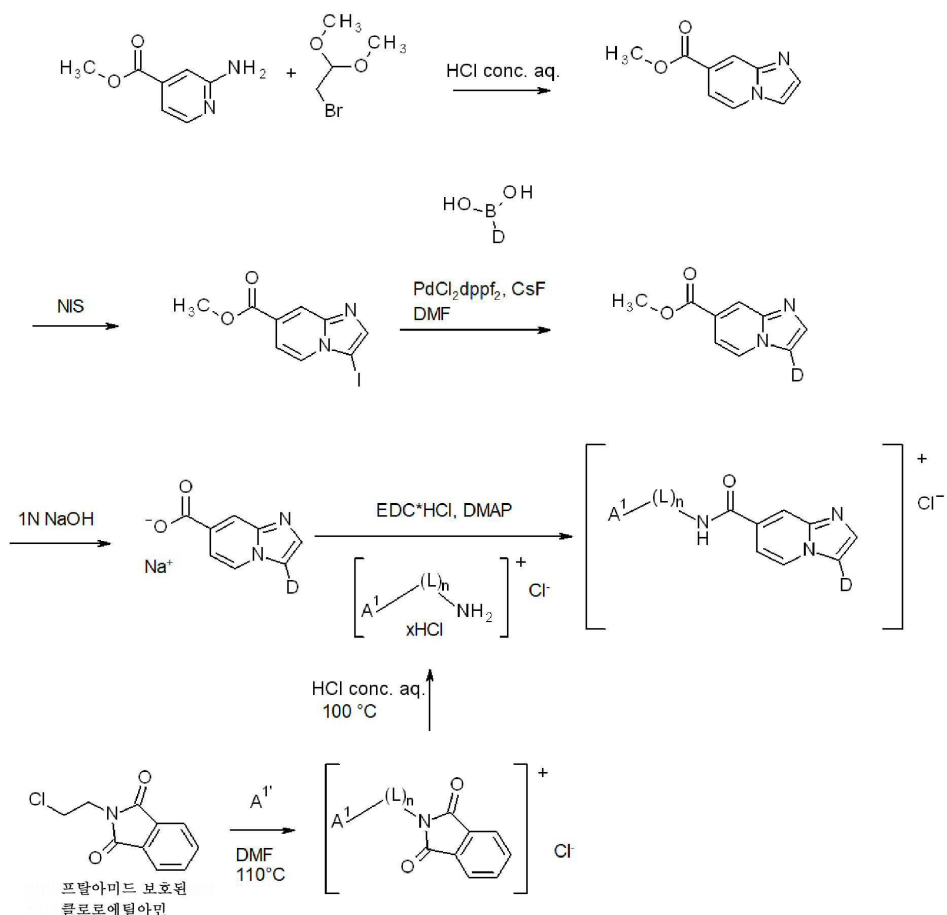
[0146] 후속적 탈보호가 염산을 사용하여 수행되어 (또한 반응식 1 참조), 클로라이드가 수득된다.

[0147] 알킬화가 적절한 브로마이드를 사용하여 수행되고 보호기가 브로민화수소로 제거되는 경우, 브로마이드가 수득된다. 다른 생리학상 허용되는 반대음이온은 이온 교환체를 사용하여 포르메이트, 클로라이드 또는 브로마이드로부터 수득될 수 있다.

[0148] 사용되는 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 문헌으로부터 공지되어 있거나, 또는 문헌의 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

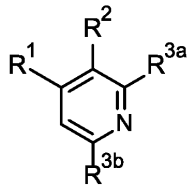
[0149] 일반적 공정은 하기 반응식 (반응식 1)에 의해 예시적인 방식으로 예시된다:

[0150] 반응식 1:



[0151]

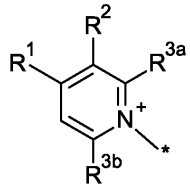
[0152] 여기서 A^{1'}는



[0153]

[0154] 를 나타내고

[0155] A¹은



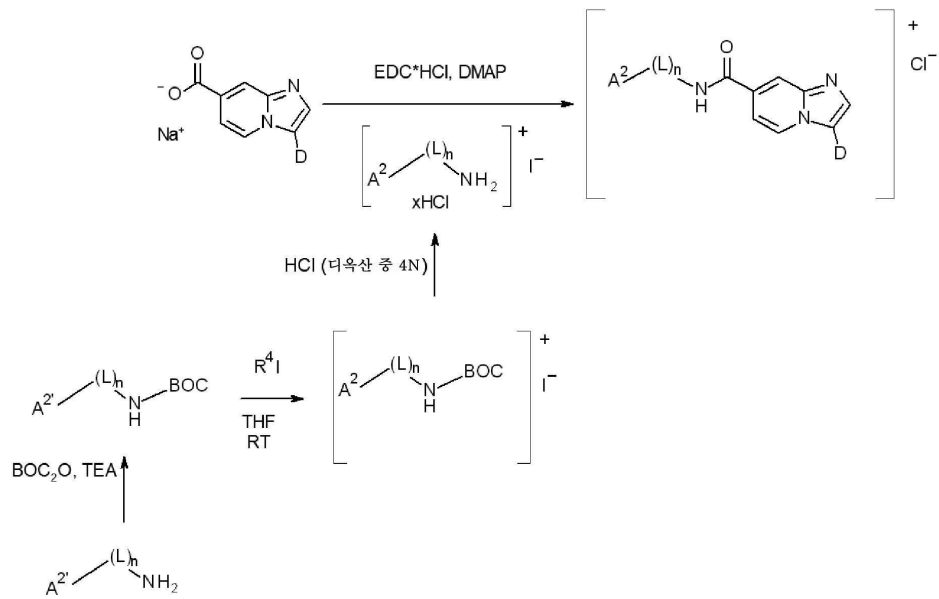
[0156]

[0157] 를 나타내고

[0158] *, L, n, D, R¹, R², R^{3a} 및 R^{3b}는 상기 나타낸 의미를 갖는다.

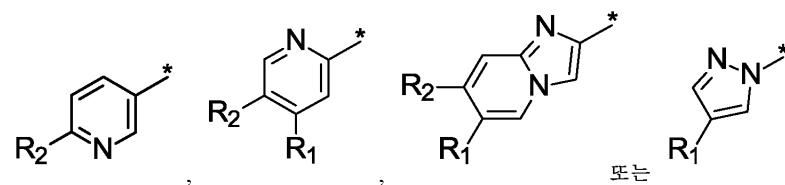
[0159] 추가의 일반적 공정은 예로서 하기 반응식 (반응식 2)에 의해 예시된다:

[0160] 반응식 2:



[0161]

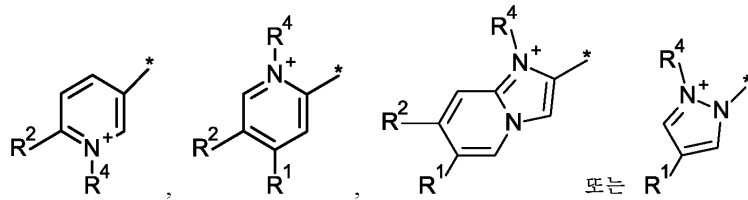
[0162] 여기서 A^{2'}는



[0163]

[0164] 를 나타내고

[0165] A^2 는



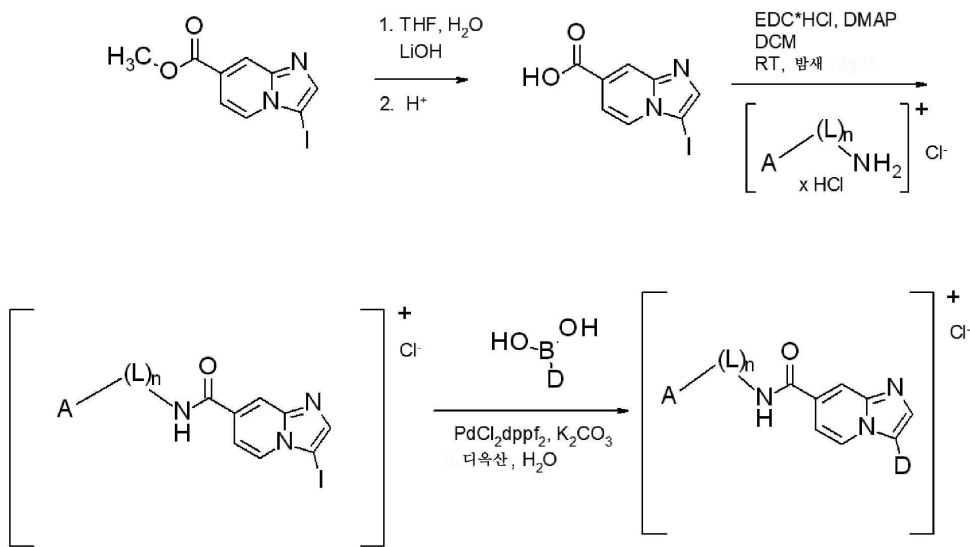
[0166]

[0167] 를 나타내고

[0168] *, L, n, D, R^1 , R^2 및 R^4 는 상기 나타난 의미를 갖는다.

[0169] 대안적 공정 변형법은 반응식 3에 제시된다:

[0170] 반응식 3:



[0171]

[0172] 여기서 A, L, n, 및 D는 상기 나타난 의미를 갖는다. 화합물 $[A(L)_nNH_2xHCl]^+Cl^-$ 는 상기 기재된 바와 같이 수득되었다.

[0173] 상세한 절차는 또한 실험 파트에서, 출발 화합물 및 중간체의 제조에 대한 섹션에서 찾아볼 수 있다.

[0174] 본 발명의 화합물은 가치있는 약리학적 특성을 가지며, 인간 및 동물에서 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.

[0175] 본 발명에 따른 화합물은 ADRA2B 수용체의 강력한, 화학적으로 안정한 길항제이고, 그에 따라 장애 및 병리학적 과정, 특히 심혈관, 신장계, 신경계 및 중추 신경 장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0176] 본 발명의 문맥에서, 심혈관계 장애 또는 심혈관 장애는 예를 들어 하기 장애를 의미하는 것으로 이해된다: 급성 및 만성 심부전, 동맥 고혈압, 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심근 허혈, 심근경색, 관상 미세혈관 기능장애, 미세혈관 폐쇄, 무재혈류 현상, 쇼크, 아테롬성동맥경화증, 심장 비대, 심장 섬유증, 심방성 및 심실성 부정맥, 일과성 허혈 발작, 졸중, 허혈성 및 출혈성 졸중, 전자간증, 염증성 심혈관 장애, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 관류 장애, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 원발성 및 속발성 레이노 증후군, 미세순환 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 혈전증, 혈전색전성 장애, 부종 발생, 예를 들어 폐 부종, 뇌 부종, 신부종 또는 심부전-관련 부종, 및 예컨대 혈전용해 치료, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA), 심장 이식 및 우회로 수술 후의 재협착, 및 미세혈관 및 대혈관 손상 (혈관염), 재관류 손상, 동맥 및 정맥 혈전증, 미세알부민뇨, 심근 기능부전, 내피 기능장애, 말초 및 심장 혈관 장애.

[0177] 본 발명의 문맥에서, 용어 "심부전"은 또한 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 급성 대상부전성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 선천성 심장 결손, 심장 판막 결손, 심

장 판막 결손과 연관된 심부전, 승모판 협착, 승모판 기능부전, 대동맥 판막 협착, 대동맥 판막 기능부전, 삼첨판 협착, 삼첨판 기능부전, 폐동맥판 협착, 폐동맥판 기능부전, 복합 심장 판막 결손, 심근 염증 (심근염), 만성 심근염, 급성 심근염, 바이러스성 심근염, 당뇨병성 심부전, 알콜성 심근병증, 심장 축적 장애, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF), 확장기 심부전 및 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF 수축기 심부전)을 포함한다.

[0178] 본 발명의 문맥에서, 용어 심방성 및 심실성 부정맥은 또한 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 심방 세동, 발작성 심방 세동, 간헐성 심방 세동, 영속성 심방 세동, 심방 조동, 사인곡선형 부정맥, 사인곡선형 빈맥, 수동적 이소증, 능동적 이소증, 이탈수축, 기외수축, 임펄스 전도 장애, 동기능 부전 증후군, 과민성 경동맥 부비동, 빈맥, AV 결절 회귀성 빈맥, 방실 회귀성 빈맥, WPW 증후군 (볼프-파킨슨-화이트), 마하임 빈맥, 히든 악세서리 전도 경로, 영속성 접합부 회귀성 빈맥, 국소 심방성 빈맥, 접합부 이소성 빈맥, 심방 회귀성 빈맥, 심실성 빈맥, 심실 조동, 심실 세동, 심장 돌연사를 포함한다.

[0179] 본 발명의 문맥에서, 용어 관상동맥 심장 질환은 또한 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 허혈성 심장 질환, 안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정형 협심증, NSTEMI (비-ST 상승 심근경색), STEMI (ST 상승 심근경색), 허혈성 심장 근육 손상, 심장 리듬 기능장애 및 심근경색을 포괄한다.

[0180] 본 발명의 문맥에서, 중추 신경 및 신경계의 장애 또는 중추 신경 및 신경계 장애는 예를 들어 하기 장애를 의미하는 것으로 이해되어야 한다: 일과성 허혈 발작, 졸중, 허혈성 및 출혈성 졸중, 우울증, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 다발신경병증, 당뇨병성 다발신경병증, 스트레스-관련 고혈압.

[0181] 본 발명에 따른 화합물은 추가로 다낭성 신장 질환 (PKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH)의 예방 및/또는 치료에 적합하다.

[0182] 게다가, 본 발명에 따른 화합물은 신장 장애, 특히 급성 및 만성 신장 기능부전, 및 급성 및 만성 신부전의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0183] 본 발명의 목적을 위해, 용어 급성 신기능부전은 투석을 필요로 하는 및 필요로 하지 않는 신장 질환, 신부전 및/또는 신기능부전의 급성 징후, 및 또한 기저 또는 관련 신장애, 예컨대 신저관류, 투석중 저혈압, 부피 결핍 (예를 들어 탈수, 혈액 손실), 쇼크, 급성 사구체신염, 용혈성-요독성 증후군 (HUS), 혈관 카타스트로피 (동맥 또는 정맥 혈전증 또는 색전증), 콜레스테롤 색전증, 형질세포종 사례에서의 급성 벤스-존스 신장, 급성 방광상 또는 방광하 유출 폐쇄, 면역학적 신장애, 예컨대 신장 이식 거부, 면역 복합체-유도된 신장애, 세관 확장, 고인산혈증 및/또는 투석에 대한 필요성을 특징으로 하는 급성 신장애, 및 또한 신장의 부분 절제의 경우에, 강제적 이뇨를 통한 탈수, 악성 고혈압으로 인한 비제어성 혈압 상승, 요로 폐쇄 및 감염 및 아밀로이드증, 및 사구체 인자로 인한 전신 장애, 예컨대 류마티스학적-면역학적 전신 장애, 예를 들어 홍반성 루푸스, 신동맥 혈전증, 신정맥 혈전증, 진통제성 신병증 및 신세관성 산증, 및 X선 조영제- 및 의약-유도된 급성 간질성 신장애를 포괄한다.

[0184] 본 발명의 문맥에서, 용어 "만성 신기능부전"은 투석을 필요로 하는 및 필요로 하지 않는 신장 질환, 신부전 및/또는 신기능부전의 만성 징후, 및 또한 기저 또는 관련 신장애, 예컨대 신저관류, 투석중 저혈압, 폐쇄성 요로 병증, 사구체병증, 사구체 및 세관 단백뇨, 신부종, 혈뇨, 원발성, 속발성 및 만성 사구체신염, 막성 및 막증식성 사구체신염, 알포트 증후군, 사구체경화증, 세관간질성 장애, 신병증성 장애, 예컨대 원발성 및 선천성 신장 질환, 신염증, 면역학적 신장애, 예컨대 신장 이식 거부, 면역 복합체-유도된 신장애, 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 신우신염, 신낭, 신경화증, 고혈압성 신경화증 및 신증후군 (이는 진단학적으로, 예를 들어, 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및/또는 수분 배설, 비정상적으로 상승된 혈액 농도의 우레아, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌, 변경된 활성의 신장 효소, 예를 들어 글루타밀 신테타제, 변경된 뇨 오스몰농도 또는 요량, 상승된 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 사구체 및 세동맥 병변을 특징으로 할 수 있음), 세관 확장, 고인산혈증 및/또는 투석에 대한 필요성, 및 또한 신세포 암종의 경우, 신장의 부분 절제 후에, 강제적 이뇨를 통한 탈수, 악성 고혈압으로 인한 비제어성 혈압 상승, 요로 폐쇄 및 감염 및 또한 아밀로이드증, 및 사구체 인자로 인한 전신 장애, 예컨대 류마티스학적-면역학적 전신 장애, 예를 들어 홍반성 루푸스, 및 신동맥 협착, 신동맥 혈전증, 신정맥 혈전증, 진통제성 신병증 및 신세관성 산증을 포괄한다. 또한, X선 조영제- 및 의약-유도된 만성 간질성 신장애, 대사 증후군 및 이상지혈증. 본 발명은 또한 신기능부전의 후유증, 예를 들어 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈증, 전해질 장애 (예를 들어, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증), 및 골 및 탄수화물 대사 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 포괄한다.

- [0185] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 또한 폐동맥 고혈압 (PAH) 및 다른 형태의 폐고혈압 (PH), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 알파-1-항트립신 결핍 (AATD), 폐 섬유증, 폐기종 (예를 들어 담배 연기에 의해 유발된 폐기종), 낭성 섬유증 (CF), 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심장 근육염증 (심근염) 및 다른 자가면역 심장 장애 (심막염, 심내막염, 판막염, 대동맥염, 심근병증), 심인성 쇼크, 동맥류, 패혈증 (SIRS), 다발성 기관 부전 (MODS, MOF), 신장의 염증성 장애, 만성 장 장애 (IBD, 크론병, UC), 궤양, 복막염, 류마티스 장애, 염증성 피부 장애 및 염증성 안장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0186] 본 발명에 따른 화합물은 또한 간헐성 또는 지속성 특징을 갖는 다양한 중증도의 천식 장애 (불응성 천식, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 의약- 또는 먼지-유도된 천식), 다양한 형태의 기관지염 (만성 기관지염, 감염성 기관지염, 호산구성 기관지염), 폐쇄성 세기관지염, 기관지확장증, 폐렴, 특발성 간질성 폐렴, 농부의 폐 및 관련 질환, 기침 및 감기 (만성 염증성 기침, 외인성 기침), 비점막의 염증 (의약-관련 비염, 혈관운동성 비염 및 계절성 알레르기성 비염, 예를 들어 고초열 포함) 및 폴립의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0187] 본 발명에 따른 화합물은 또한 내부 기관, 예를 들어 폐, 심장, 신장, 골수 및 특히 간의 섬유화 장애, 및 또한 피부과적 섬유증 및 섬유화 안장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 본 발명의 문맥에서, 용어 "섬유화 장애"는 특히 하기 용어를 포괄한다: 간 섬유증, 간 경변증, 폐 섬유증, 심내막심근 섬유증, 심근병증, 신병증, 사구체신염, 간질성 신섬유증, 당뇨병으로부터 유발되는 섬유화 손상, 골수 섬유증 및 유사한 섬유화 장애, 경피증, 반상경피증, 켈로이드, 비대성 반흔형성 (또한 외과적 절차 후), 모반, 당뇨병성 망막병증 및 증식성 유리체망막병증.
- [0188] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 또한 이상지혈증 (고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 상승된 농도의 식후 혈장 트리글리세리드, 저알파지단백혈증, 복합 고지혈증), 대사 장애 (제1형 및 제2형 당뇨병, 대사 증후군, 과체중, 비만), 신병증 및 신경병증), 암 (피부암, 뇌 종양, 유방암, 골수 종양, 백혈병, 지방육종, 위장관, 간, 췌장, 폐, 신장, 요로, 전립선 및 생식관의 암종, 및 또한 림프증식계에서의 악성 종양, 예를 들어 호지킨 및 비-호지킨 림프종), 위장관 및 복부의 장애 (설염, 치은염, 치주염, 식도염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양, 직장염, 항문 소양증, 설사, 복강 질환, 간염, 만성 간염, 간 섬유증, 간 경변증, 췌장염 및 담낭염), 피부 장애 (알레르기성 피부 장애, 건선, 여드름, 습진, 신경피부염, 다양한 형태의 피부염, 및 또한 각막염, 수포증, 혈관염, 연조직염, 지방층염, 홍반성 루푸스, 홍반, 림프종, 피부암, 스위트 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 반흔형성, 사마귀, 동창), 골격 골 및 관절 및 또한 골격근의 장애 (다양한 형태의 관절염, 다양한 형태의 관절병증, 경피증, 및 기관 이식 후 및 상처 치유 및 혈관신생 동안의 거부 반응의 사례, 특히 만성 상처의 경우에서의 염증성 또는 면역학적 요인에 의한 추가의 장애, 예를 들어 부신생물성 증후군의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0189] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물은 추가적으로 안과 장애, 예를 들어 녹내장, 정상압 녹내장, 높은 안내압 및 그의 조합, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 건성 또는 비-삼출성 AMD, 습성 또는 삼출성 또는 신생혈관성 AMD, 맥락막 신생혈관화 (CNV), 망막 박리, 당뇨병성 망막병증, 망막 색소 상피 (RPE)에 대한 위축성 병변, 망막 색소 상피 (RPE)에 대한 비대성 병변, 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 망막병증, 망막 정맥 폐쇄, 맥락막 망막 정맥 폐쇄, 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄로 인한 황반 부종, 눈 전방에서의 혈관신생, 예를 들어 각막 혈관신생, 예를 들어 각막염, 각막 이식 또는 각막성형술 후 각막 혈관신생, 저산소증 (콘택트 렌즈의 광범위한 착용)으로 인한 각막 혈관신생, 이상편 결막, 망막하 부종 및 망막내 부종의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0190] 또한, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물은 외상성 전방출혈, 안와주위 부종, 수술후 점탄성 유지, 안내염증, 코르티코스테로이드의 사용, 동공 차단 또는 특발성 원인으로 부터 유발되는 상승된 및 높은 안내압, 및 섬유주절제술 후에 및 수술전 첨가물로 인해 상승된 안내압의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0191] 그의 생화학적 및 약리학적 특성 프로파일 덕분에, 본 발명에 따른 화합물은 급성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 당뇨병성 심부전, 보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFpEF), 확장기 심부전, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFrEF 수축기 심부전), 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심근 허혈, 급성 관상동맥 증후군, NSTEMI (비-ST 상승 심근경색), STEMI (ST 상승 심근경색), 허혈성 심장 근육 손상, 심근경색, 관상 미세혈관 기능장애, 미세혈관 폐쇄, 무재혈류 현상, 일과성 허혈 발작, 허혈성 및 출혈성 졸중, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 순환 장애, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 원발성 및 속발성 레이노 증후군, 미세순환 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 재협착 예견대 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA) 후의 재협착, 재관류 손상, 내피 기능장애, 허혈성 심근병증, 신기능부전 및 신병증 및

스트레스-관련 고혈압의 치료 및/또는 예방에 특히 적합하다.

- [0192] 인간에서의 상기 언급된 널리 특징화된 질환은 또한 다른 포유동물에서 대등한 병인에 의해 발생할 수 있고, 마찬가지로 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있다.
- [0193] 본 발명은 급성 심부전, 관상동맥 심장 질환, 심근경색, 미세혈관 기능장애, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 신기능부전 및 신병증의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물을 추가로 제공한다.
- [0194] 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제의 치료 또는 예방은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다.
- [0195] 본 발명은 따라서 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0196] 본 발명은 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0197] 본 발명은 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 포함하는 의약을 추가로 제공한다.
- [0198] 본 발명은 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방 방법에서의 본 발명의 화합물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0199] 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 사용하는, 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방 방법을 추가로 제공한다.
- [0200] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는, 필요한 경우에, 1종 이상의 다른 약리학적 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있고, 단 이러한 조합은 바람직하지 않고 허용되지 않는 부작용을 일으키지 않는다. 따라서, 본 발명은 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한, 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 및 1종 이상의 추가의 약물을 포함하는 의약을 추가로 제공한다. 이러한 목적에 적합한 조합 활성 성분의 바람직한 예는 하기를 포함한다:
- [0201] ● 혈압강하 약물, 예로서 및 바람직하게는 칼슘 길항제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, NEP 억제제, 바소펩티다제 억제제, 및 이들의 조합 예컨대 사쿠비트릴/발사르탄, 추가로 니코란딜, 엔도텔린 길항제, 트롬복산 A2 길항제, 레닌 억제제, 알파-수용체 차단제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, rho 키나제 억제제, 이노제 및 또한 다른 혈관활성 화합물 예컨대 아데노신 및 아데노신 수용체 효능제의 군으로부터의 것.
- [0202] ● 항부정맥제, 예로서 및 바람직하게는 나트륨 채널 차단제, 베타 수용체 차단제, 칼륨 채널 차단제, 칼슘 길항제, I_f 채널 차단제, 디기탈리스, 부교감신경억제제 (배글리티스), 교감신경흥분제 및 다른 항부정맥제 예컨대 아데노신, 아데노신 수용체 효능제 및 베르나칼란트;
- [0203] ● 양성 수축촉진 효과를 갖는 화합물, 예를 들어 강심성 글리코시드 (디곡신), 베타-아드레날린성 및 도파민성 효능제 예컨대 이소프레날린, 아드레날린, 노르아드레날린, 도파민 또는 도부타민 및 세렐락신;
- [0204] ● 바소프레신 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 코니밥탄, 톨밥탄, 릭시밥탄, 모자밥탄, 사타밥탄, SR-121463, RWJ 676070 또는 BAY 86-8050, 및 또한 WO 2010/105770, WO2011/104322 및 WO 2016/071212에 기재된 화합물;
- [0205] ● 나트륨이노 펩티드, 예로서 및 바람직하게는 심방 나트륨이노 펩티드 (ANP), 나트륨이노 펩티드 유형 B (BNP, 네시리티드) 나트륨이노 펩티드 유형 C (CNP) 또는 우로딜라틴;
- [0206] ● 심장 미오신의 활성화제, 예로서 및 바람직하게는 오메캅티브 메카르빌 (CK-1827452);
- [0207] ● 칼슘 감각제, 바람직한 예로서 레보시멘단
- [0208] ● 미토콘드리아 기능/ROS 생산에 영향을 미치는 활성 화합물, 예를 들어 벤다비아/엘라미프레티드
- [0209] ● 심장의 에너지 대사를 조정하는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 에토목시르, 디클로로아세테이트, 라놀라진 또는 트리메타지딘, 완전 또는 부분 아데노신 A1 수용체 효능제 예컨대 GS-9667 (이전에 CVT-3619로 공지됨), 카파데노손 및 넬라데노손;
- [0210] ● 심박수를 조정하는 화합물, 예를 들어 이바브라딘

- [0211] ● 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP) 및/또는 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)의 분해를 억제하는 화합물, 예를 들어 포스포디에스테라제 (PDE) 1, 2, 3, 4 및/또는 5의 억제제, 특히 PDE 5 억제제 예컨대 실데나필, 바르데나필 및 타달라필, 우데나필, 테산타필, 아바나필, 미로테나필, 로테나필 또는 PF-00489791;
- [0212] ● 항혈전제, 예로서 및 바람직하게는 혈소판 응집 억제제, 항응고제 또는 전심유소용해 물질의 군으로부터의 것;
- [0213] ● 기관지확장제, 예로서 및 바람직하게는 베타-아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 특히 알부테롤, 이소프로테레놀, 메타프로테레놀, 테르부탈린, 포르모테롤 또는 살메테롤의 군으로부터, 또는 항콜린제, 예컨대 특히 이프라트로피움 브로마이드로부터의 것;
- [0214] ● 항염증제, 예로서 및 바람직하게는 글루코코르티코이드, 예컨대 특히 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 덱사메타손, 베클로메타손, 베타메타손, 플루니솔리드, 부데소니드 또는 플루티카손으로부터의 것 및 또한 비스테로이드 항염증 약물 (NSAID) 예컨대, 특히, 아세틸살리실산 (아스피린), 이부프로펜 및 나프록센, 5-아미노살리실산 유도체, 류코트리엔 길항제, TNF-알파 억제제 및 케모카인 수용체 길항제 예컨대 CCR1, 2 및/또는 5 억제제;
- [0215] ● 지질 대사를 조정하는 활성 화합물, 예로서 및 바람직하게는 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 HMG-CoA 리덕타제 억제제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, CETP 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR- δ 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 리파제 억제제, 중합체 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제 및 지단백질(a) 길항제의 군으로부터의 것.
- [0216] ● 신호 전달 캐스케이드를 억제하는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 키나제 억제제의 군으로부터, 특히 티로신 키나제 및/또는 세린/트레오닌 키나제 억제제의 군으로부터의 것;
- [0217] ● 세포외 매트릭스의 분해 및 변경을 억제하는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제, 특히 키마제, 스트로멜리신, 콜라게나제, 젤라티나제 및 아그레카나제 (이러한 문맥에서 특히 MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 및 MMP-13)의 억제제 및 메탈로엘라스타제 (MMP-12) 및 호중구 엘라스타제 (HNE)의 억제제, 예컨대 시베레스타트 또는 DX-890;
- [0218] ● 세로토닌의 그의 수용체와의 결합을 차단하는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 5-HT_{2b} 수용체의 길항제;
- [0219] ● 유기 니트레이트 및 NO 공여자, 예를 들어 소듐 니트로프루시드, 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 몰시도민 또는 SIN-1, 및 흡입용 NO;
- [0220] ● 가용성 구아닐레이트 시클라제의 NO-비의존성 그러나 헴-의존성 자극제, 예컨대 특히 WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO2014/068099 및 2014/131760에 기재된 화합물;
- [0221] ● 가용성 구아닐레이트 시클라제의 NO- 및 헴-비의존성 활성화제, 예컨대 특히 WO 01/19355, WO 01/19780, WO2012/139888 및 2014/012934에 기재된 화합물;
- [0222] ● cGMP의 합성을 증가시키는 화합물, 예를 들어 sGC 조정제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는, 리오시구아트, 시나시구아트 또는 베리시구아트;
- [0223] ● 프로스타글린 유사체, 예로서 및 바람직하게는 일로프로스트, 베라프로스트, 트레프로스티닐 또는 에포프로스테놀;
- [0224] ● 가용성 에폭시드 히드롤라제 (sEH)를 억제하는 화합물, 예를 들어 N,N'-디시클로헥실우레아, 12-(3-아다만탄-1-일우레이도)도데칸산 또는 1-아다만탄-1-일-3-{5-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]펜틸}우레아;
- [0225] ● 글루코스 대사를 조정하는 활성 화합물, 예를 들어 인슐린, 비구아니드, 티아졸리딘디온, 술폰일우레아, 아카르보스, DPP4 억제제, GLP-1 유사체 또는 SGLT-1 억제제.
- [0226] ● 신경전달물질을 조정하는 활성 화합물, 예를 들어 삼환계 항우울제 예컨대 아미트립틸린 및 이미프라민, 모노옥시다제 (MAO) 억제제 예컨대 모클로베미드, 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제 예컨대 벤라팍신, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 예컨대 세르트랄린 또는 노르아드레날린/세로토닌-선택적 항우울제 예컨대 미르타제핀.
- [0227] ● 불안완화제, 진정제 및 수면 작용 물질, 소위 신경안정제, 예컨대 단기 또는 중기 작용 벤조디아제핀.

- [0228] ● 진통제 예컨대 오피에이트.
- [0229] 혈압강하제는 바람직하게는 칼슘 길항제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, 엔도텔린 길항제, TXA2 길항제, 레닌 억제제, 알파-수용체 차단제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, rho 키나제 억제제 및 이노제의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0230] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 칼슘 길항제, 예로서 및 바람직하게는 니페디핀, 암로디핀, 베라파밀 또는 딜티아젠프와 조합되어 투여된다.
- [0231] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 안지오텐신 AII 길항제, 예로서 및 바람직하게는 로사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄 또는 엠부사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 에프로사르탄 또는 아질사르탄 또는 이중 안지오텐신 AII 길항제/NEP 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 엔트레스토 (LCZ696, 발사르탄/사쿠비트릴)와 조합되어 투여된다.
- [0232] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 ACE 억제제, 예로서 및 바람직하게는 에날라프릴, 캅토프릴, 리시노프릴, 라미프릴, 텔라프릴, 포시노프릴, 퀴노프릴, 페린도프릴 또는 트란도프릴과 조합되어 투여된다.
- [0233] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 엔도텔린 길항제, 예로서 및 바람직하게는 보센탄, 다루센탄, 암브리센탄, 아보센탄, 마시텐탄, 아트라센탄 또는 시탁센탄과 조합되어 투여된다.
- [0234] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 트롬복산 A2 길항제, 예로서 및 바람직하게는 세라트로다스트 또는 KP-496과 조합되어 사용된다.
- [0235] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 레닌 억제제, 예로서 및 바람직하게는 알리스키렌, SPP-600 또는 SPP-800과 조합되어 투여된다.
- [0236] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 알파-1 수용체 차단제, 예로서 및 바람직하게는 프라조신과 조합되어 투여된다.
- [0237] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 베타 수용체 차단제, 예로서 및 바람직하게는 프로프라놀롤, 아테놀롤, 티몰롤, 핀돌롤, 알프레놀롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 부프라놀롤, 메티프라놀롤, 나돌롤, 메핀돌롤, 카라잘롤, 소탈롤, 메토프롤롤, 베타솔롤, 셀리프롤롤, 비소프롤롤, 카르테올롤, 에스몰롤, 라베탈롤, 카르베딜롤, 아다프롤롤, 란디올롤, 네비볼롤, 에파놀롤 또는 부신돌롤과 조합되어 투여된다.
- [0238] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 스피로노락톤, 에플레레논 또는 피네레논과 조합되어 투여된다.
- [0239] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 rho 키나제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 파수딜, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A 또는 BA-1049와 조합되어 투여된다.
- [0240] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 이노제, 예를 들어 푸로세미드, 토라세미드, 부메타니드 및 피레타니드, 칼륨-보존성 이노제, 예를 들어 아밀로리드 및 트리암테렌, 및 또한 티아지드 이노제, 예를 들어 히드로클로로티아지드, 클로르탈리돈, 크시파미드 및 인다파미드와 조합되어 투여된다.
- [0241] 항혈전제는 바람직하게는 혈소판 응집 억제제, 항응고제 또는 전섬유소용해 물질의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0242] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 혈소판 응집 억제제, 예로서 및 바람직하게는 아스피린, 클로피도그렐, 프라수그렐, 티클로피딘, 티카그렐로르, 칸그렐로르, 엘리노그렐, 티로피반, PAR-1 길항제 예컨대, 예를 들어, 보라팍사르, PAR-4 길항제, EP3 길항제 예컨대, 예를 들어, DG041, 또는 아데노신 수송체 억제제 예컨대 디피리다몰과 조합되어 투여된다.
- [0243] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 GPIIb/IIIa 길항제, 예로서 및 바람직하게는 티로피반 또는 압식시맙과 조합되어 투여된다.
- [0244] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 트롬빈 억제제, 예로서 및 바람직하게는 다비가트란, 크시멜라가트란, 멜라가트란, 비발리루딘 또는 크렉산과 조합되어 투여된다.

- [0245] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 인자 Xa 억제제, 예로서 및 바람직하게는 리바록사반, 아픽사반, 에독사반 (DU-176b), 다렉사반, 베트릭사반, 오타믹사반, 레탁사반, 피텍사반, 라작사반, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, 및 또한 트롬빈 억제제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 다비가트란, 이중 트롬빈/인자 Xa 억제제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 타노기트란, 또는 인자 XIa 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0246] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 헤파린 또는 저분자량 (LMW) 헤파린 유도체 예컨대, 예를 들어, 틴자파린, 세르토파린, 파르나파린, 나드로파린, 아르테파린, 에녹사파린, 레비파린, 달테파린, 다나파로이드, 세물로파린 (AVE 5026), 아도미파린 (M118) 및 EP-42675/ORG42675와 조합되어 투여된다.
- [0247] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 비타민 K 길항제, 예로서 및 바람직하게는 쿠마린 예컨대 마르쿠마르 또는 펜프로쿠몬과 조합되어 투여된다.
- [0248] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 전섬유소용해 화합물, 예로서 및 바람직하게는 스트렙토키나제, 우로키나제 또는 플라스미노겐 활성화제와 조합되어 투여된다.
- [0249] 지질 대사 조절제는 바람직하게는 CETP 억제제, 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제 예컨대 HMG-CoA 리덕타제 억제제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR-δ 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 중합체 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제, 리파제 억제제 및 지단백질(a) 길항제의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0250] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 CETP 억제제, 예로서 및 바람직하게는 토르세트라피브 (CP-529 414), 아나세트라피브, JTT-705 또는 CETP 백신 (아반트)과 조합되어 투여된다.
- [0251] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 갑상선 수용체 효능제, 예로서 및 바람직하게는 D-티록신, 3,5,3'-트리아이오도티로닌 (T3), CGS 23425 또는 악시티롬 (CGS 26214)과 조합되어 투여된다.
- [0252] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 스타틴의 부류로부터의 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 피타바스타틴과 조합되어 투여된다.
- [0253] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 스쿠알렌 합성 억제제, 예로서 및 바람직하게는 BMS-188494 또는 TAK-475와 조합되어 투여된다.
- [0254] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 ACAT 억제제, 예로서 및 바람직하게는 아바시미브, 멜리나미드, 팍티미브, 에플루시미브 또는 SMP-797과 조합되어 투여된다.
- [0255] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 MTP 억제제, 예로서 및 바람직하게는 임플리타피드, BMS-201038, R-103757 또는 JTT-130과 조합되어 투여된다.
- [0256] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 PPAR-감마 효능제, 예로서 및 바람직하게는 피오글리타존 또는 로시글리타존과 조합되어 투여된다.
- [0257] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 PPAR-δ 효능제, 예로서 및 바람직하게는 GW 501516 또는 BAY 68-5042와 조합되어 투여된다.
- [0258] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 콜레스테롤 흡수 억제제, 예로서 및 바람직하게는 에제티미브, 티케시드 또는 파마케시드와 조합되어 투여된다.
- [0259] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 리파제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 오를리스타트와 조합되어 투여된다.
- [0260] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 중합체 담즙산 흡착제, 예로서 및 바람직하게는 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레슬람, 콜레스타겔 또는 콜레스티미드와 조합되어 투여된다.
- [0261] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 담즙산 재흡수 억제제, 예로서 및 바람직하게는 ASBT (= IBAT) 억제제, 예를 들어 AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 또는 SC-635와 조합되어 투여된다.
- [0262] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 지단백질(a) 길항제, 예로서 및 바람직하게는 겐카벤 칼슘 (CI-1027) 또는 니코틴산과 조합되어 투여된다.
- [0263] 신호 전달 캐스케이드를 억제하는 활성 화합물은 바람직하게는 티로신 키나제 억제제 및/또는 세린/트레오닌 키

나제 억제제의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.

- [0264] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 키나제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 보르테오미딘, 카네르티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 로나파르닙, 닌테다닙, 다사티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 악시티닙, 텔라티닙, 이마티닙, 브리바닙, 파조파닙, 페갑타닙, 펠리티닙, 세막사닙, 소라페닙, 레고라페닙, 수니티닙, 탄두티닙, 티피파르닙, 바탈라닙, 파수틸, 로니다민, 레플루노미드, BMS-3354825 또는 Y-27632와 조합되어 사용된다.
- [0265] 글루코스 대사를 조정하는 활성 화합물은 바람직하게는 인슐린, 술폰일우레아, 아카르보스, DPP4 억제제, GLP-1 유사체 또는 SGLT-1 억제제의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0266] 신경전달물질을 조정하는 활성 화합물은 바람직하게는 삼환계 항우울제, 모노아민 옥시다제 (MAO) 억제제, 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNR) 및 노르아드레날린/세로토닌-선택적 항우울제 (NaSSa)의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0267] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 삼환계 항우울제, 예로서 및 바람직하게는 아미트립틸린 또는 이미프라민과 조합되어 투여된다.
- [0268] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 모노아민 옥시다제 (MAO) 억제제, 예로서 및 바람직하게는 모클로베미드와 조합되어 투여된다.
- [0269] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 선택적 세로토닌/노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 예로서 및 바람직하게는 벤라팍신과 조합되어 투여된다.
- [0270] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 예컨대 세르트랄린과 조합되어 투여된다.
- [0271] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 노르아드레날린/세로토닌-선택적 항우울제 (NaSSa), 예로서 및 바람직하게는 미르타제핀과 조합되어 투여된다.
- [0272] 진통, 불안완화 또는 진정 특성을 갖는 활성 화합물은 바람직하게는 오피에이트 및 벤조디아제핀의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0273] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 오피에이트, 예로서 및 바람직하게는 모르핀 또는 수펜타닐 또는 펜타닐과 조합되어 투여된다.
- [0274] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 벤조디아제핀, 예로서 및 바람직하게는 미다졸람 또는 디아제팜과 조합되어 투여된다.
- [0275] cGMP의 합성을 증가시키는 활성 화합물 예컨대, 예를 들어, sGC 조절제는 바람직하게는 가용성 구아닐레이트 시클라제를 자극하거나 활성화시키는 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0276] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 sGC 조절제, 예로서 및 바람직하게는 리오시구아트, 시나시구아트 또는 베리시구아트와 조합되어 투여된다.
- [0277] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 완전 또는 부분 아데노신 A1 수용체 효능제 예컨대 GS-9667 (이전에 CVT-3619로 공지됨), 카파데노손 및 넬라데노손 또는 미토콘드리아 기능/ROS 생산에 영향을 미치는 활성 화합물, 예컨대, 예를 들어, 벤다비아/엘라미프레티드와 조합되어 투여된다.
- [0278] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 TGF베타 길항제, 예로서 및 바람직하게는 피르페니돈 또는 프레솔리무맙과 조합되어 투여된다.
- [0279] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 TNF알파 길항제, 예로서 및 바람직하게는 아달리무맙과 조합되어 투여된다.
- [0280] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 HIF-PH 억제제, 예로서 및 바람직하게는 물리두스타트 또는 록사두스타트와 조합되어 투여된다.
- [0281] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 세로토닌 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 PRX-08066과 조합되어 사용된다.
- [0282] 혈소판 응집 억제제, 항응고제, 전섬유소용해 물질, 심장의 에너지 대사 및 미토콘드리아 기능/ROS 생산에 영향

을 미치는 물질, 혈압강하 약물, 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, HMG CoA 리덕타제 억제제, 지질 대사를 조정하는 약물, 글루코스 대사를 조정하는 활성 화합물 및 불안 및 통증 요법을 위한 활성 화합물 예컨대 벤조디아제핀 및 오피오이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 활성 화합물과 본 발명에 따른 화합물의 조합이 특히 바람직하다.

- [0283] 본 발명은 적어도 1종의 본 발명의 화합물을, 전형적으로 1종 이상의 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형제와 함께 포함하는 의약 및 제약 조성물, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 추가로 제공한다.
- [0284] 본 발명에 따른 화합물은 전신으로 및/또는 국부로 작용할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 질, 피부, 경피, 결막 또는 귀 경로에 의해, 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.
- [0285] 본 발명에 따른 화합물은 이들 투여 경로에 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0286] 비경구 투여는 흡수 단계를 피하면서 (예를 들어 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내 경로에 의함) 또는 흡수를 포함하면서 (예를 들어 근육내, 피하, 피내, 경피, 유리체내 또는 복강내 경로에 의함) 달성될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 특히 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입을 위한 제제를 포함한다.
- [0287] 경구 투여에 적합한 투여 형태는 선행 기술에 따라 기능하고 본 발명의 화합물을 급속하게 및/또는 변형된 방식으로 전달하는 것, 및 본 발명의 화합물을 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태로 함유하는 것, 예를 들어 정제 (비코팅된 또는 코팅된 정제, 예를 들어 장용 코팅 또는 불용성이거나 또는 지연 용해되고, 본 발명에 따른 화합물의 방출을 제어하는 코팅을 갖는 것), 구강 내에서 급속하게 용해되는 정제, 또는 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠렛, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이다.
- [0288] 다른 투여 경로에 적합한 투여 형태는, 예를 들어, 흡입을 위한 제약 형태 (분말 흡입기, 네블라이저 포함), 점비제, 용액 또는 스프레이; 설측, 설하 또는 협측 투여를 위한 정제, 필름/웨이퍼 또는 캡슐, 좌제, 점안제, 안연고, 세안제, 안구 삽입물, 점이제, 스프레이, 분말, 세척제 또는 탐폰, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 현탁액, 에멀전, 마이크로에멀전, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예를 들어 패치), 유제, 페이스트, 폼, 산포제, 이식물 또는 스텐트이다.
- [0289] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 그 자체로 공지된 방식으로 제약상 적합한 부형제와 혼합함으로써 달성될 수 있다. 이들 부형제는 하기를 포함한다:
- [0290] ● 충전제 및 담체 (예를 들어 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀(Avicel)®, 락토스, 만니톨, 전분, 인산칼슘, 예를 들어 디-카포스(Di-Cafos)®),
- [0291] ● 연고 베이스 (예를 들어 바셀린, 파라핀, 트리글리세리드, 왁스, 울 왁스, 울 왁스 알콜, 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜),
- [0292] ● 좌제 베이스 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 코코아 버터, 경질 지방),
- [0293] ● 용매 (예를 들어 물, 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 중쇄 트리글리세리드, 지방 오일, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 파라핀),
- [0294] ● 계면활성제, 유화제, 분산제 또는 습윤제 (예를 들어 소듐 도데실설페이트, 레시틴, 인지질, 지방 알콜, 예를 들어 라네트(Lanette)®, 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 스팬(Span)®, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어 트윈(Tween)®, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드, 예를 들어 크레모포르(Cremophor)®, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에테르, 글리세롤 지방산 에스테르, 폴록사머, 예를 들어 플루로닉(Pluronic)®),
- [0295] ● 완충제 물질, 및 또한 산 및 염기 (예를 들어 포스페이트, 카르보네이트, 시트르산, 아세트산, 염산, 수산화나트륨, 탄산암모늄, 트로메타몰, 트리에탄올아민),
- [0296] ● 등장화제 (예를 들어 글루코스, 염화나트륨),
- [0297] ● 흡착제 (예를 들어 미분된 실리카),
- [0298] ● 점도-증가제, 겔 형성제, 증점제 또는 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필

메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스-소듐, 전분, 카르보머, 폴리아크릴산, 예를 들어 카르보폴(Carbopol)®, 알기네이트, 젤라틴),

- [0299] ● 봉해제 (예를 들어 변형된 전분, 카르복시메틸 셀룰로스-소듐, 소듐 스타치 글리콜레이트, 예를 들어 엑스플로타브(Explotab)®, 가교 폴리비닐피롤리돈, 크로스카르멜로스-소듐, 예를 들어 액디솔(AcDiSol)®),
- [0300] ● 유동 조절제, 윤활제, 활택제 및 이형제 (예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 활석, 미분된 실리카, 예를 들어 에어로실(Aerosil)®),
- [0301] ● 코팅제 (예를 들어 당, 셀락) 및 필름 형성제 또는 빠르게 또는 변형되어 용해되는 확산 막 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 콜리돈(Kollidon)®, 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 예를 들어 유드라짓(Eudragit)®),
- [0302] ● 캡슐 물질 (예를 들어 젤라틴, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스),
- [0303] ● 합성 중합체 (예를 들어 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 예를 들어 유드라짓®, 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어 콜리돈®, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 공중합체 및 블록 공중합체),
- [0304] ● 가소제 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 트리아세틴, 트리아세틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트),
- [0305] ● 침투 증진제,
- [0306] ● 안정화제 (예를 들어 항산화제, 예를 들어 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르브산나트륨, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 프로필 갈레이트),
- [0307] ● 보존제 (예를 들어 파라벤, 소르브산, 티오메르살, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로르헥시딘 아세테이트, 벤조산나트륨),
- [0308] ● 염료 (예를 들어 무기 안료, 예를 들어 산화철, 이산화티타늄),
- [0309] ● 방향제, 감미제, 향미 및/또는 냄새 교정제.
- [0310] 비경구 투여가 바람직하다. 특히 생리 염수 중에서의 iv 투여가 특히 바람직하다.
- [0311] 본 발명은 적어도 1종의 본 발명에 따른 화합물을, 전형적으로 1종 이상의 제약상 적합한 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물, 및 본 발명에 따른 그의 용도를 추가로 제공한다.
- [0312] 일반적으로, 비경구 투여의 경우에 유효한 결과를 달성하기 위해서는 체중 기준 약 0.001 내지 1 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.5 mg/kg의 양을 투여하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 경구 투여의 경우에 투여량은 약 0.01 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 20 mg/kg 및 가장 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/kg 체중이다. 폐내 투여의 경우에, 양은 일반적으로 흡입당 약 0.1 내지 50 mg이다.
- [0313] 그럼에도 불구하고, 일부 경우에, 특히 체중, 투여 경로, 활성 성분, 제제의 성질, 및 투여가 수행되는 시간 또는 간격의 함수로서, 언급된 양으로부터 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 따라서 일부 경우에는 상기 언급된 최소량 미만으로 관리하는 것이 충분할 수 있는 반면에, 다른 경우에는 언급된 상한치를 초과하여야 한다. 보다 많은 양을 투여하는 경우에, 이들을 하루에 걸쳐 여러 개별 용량으로 분할하는 것이 권장될 수 있다.
- [0314] 하기 작업 실시예는 본 발명을 예시한다. 본 발명은 실시예로 제한되지 않는다.
- [0315] 달리 언급되지 않는 한, 하기 시험 및 실시예에서 백분율은 중량 백분율이고; 부는 중량부이다. 액체/액체 용액에 대한 용매 비, 희석 비 및 농도 데이터는 각 경우에 부피를 기준으로 한다.
- [0316] A. 실시예:

[0317] 약어 및 두문자어:

GP	일반적 절차
abs.	무수
AIBN	아조비스(이소부티로니트릴)
aq.	수성, 수용액
br.	넓음 (NMR 신호에서)
Ex.	실시예
Bu	부틸
c	농도
ca.	대략, 약
cat.	촉매
CDI	카르보닐디이미다졸
CI	화학적 이온화 (MS에서)
CH	시클로헥산
d	이중선 (NMR에서)
d	일
TLC	박층 크로마토그래피
DCM	디클로로메탄
dd	이중선의 이중선 (NMR에서)
de	부분입체이성질체 과잉물
DEA	디에틸아민
dist.	증류된
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-N,N-디메틸아미노피리딘
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드

[0318]

dt	삼중선의 이중선 (NMR에서)
EDC*HCl	1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
ee	거울상이성질체 과잉률
EA	에틸 아세테이트
EI	전자 충격 이온화 (MS에서)
ent	거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체
eq.	당량
ESI	전기분무 이온화 (MS에서)
Et	에틸
GC	기체 크로마토그래피
GC/MS	기체 크로마토그래피-커플링된 질량 분광측정법
h	시간
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고압, 고성능 액체 크로마토그래피
conc.	진한 (용액의 경우에)
LC	액체 크로마토그래피
LC/MS	액체 크로마토그래피-커플링된 질량 분광측정법
lit.	문헌 (참고문헌)
m	다중선 (NMR에서)
M	몰 (용액에서)
Me	메틸
min	분
MTBE	메틸 t-부틸 에테르
MS	질량 분광측정법
N	노르말 (농도)
NIS	N-아이오도숙신이미드
NMR	핵 자기 공명 분광측정법

[0319]

q (또는 quart)	사중선 (NMR에서)
qd	이중선의 사중선 (NMR에서)
quant.	정량적 (화학적 수율에서)
quintt	오중선 (NMR에서)
rac	라세미, 라세미체
RP	역상 (HPLC에서)
RT	실온
Rt	체류 시간 (HPLC, LC/MS에서)
s	단일선 (NMR에서)
sept	칠중선 (NMR에서)
SFC	초임계 액체 크로마토그래피
t	삼중선 (NMR에서)
tBu	<i>tert</i> -부틸
td	이중선의 삼중선 (NMR에서)
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
UV	자외선 분광측정법
cf.	참조
v/v	부피 대 부피 비 (용액의)
xantphos	9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐
tog.	함께

[0320]

[0321]

HPLC, GC-MS 및 LC-MS 방법

[0322]

방법 1: 기기: 워터스(Waters) 단일 사중극자 MS 시스템; 기기 워터스 UPLC 액퀴티(Acquity); 칼럼: 워터스 BEH C18 1.7 μ m 50 x 2.1 mm; 이동상 A: 1 l의 물 + 1.0 ml의 (25% 농도 암모니아)/1, 이동상 B: 1 l의 아세토니트릴; 구배: 0.0분 92% A $\rightarrow$ 0.1분 92% A $\rightarrow$ 1.8분 5% A $\rightarrow$ 3.5분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 0.45 ml/분; UV 검출: 210 nm (208-400 nm).

[0323]

방법 2: MS 기기 유형: 써모 사이언티픽(Thermo Scientific) FT-MS; 기기 유형 UHPLC+: 써모 사이언티픽 얼티메이트(UltiMate) 3000; 칼럼: 워터스, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μ m; 이동상 A: 1 l의 물 + 0.01% 포름산; 이동상 B: 1 l의 아세토니트릴 + 0.01% 포름산; 구배: 0.0분 10% B $\rightarrow$ 2.5분 95% B $\rightarrow$ 3.5분 95% B; 오븐: 50°C; 유량: 0.90 ml/분; UV 검출: 210 nm/최적 통합 경로 210-300 nm.

[0324]

방법 3: 기기: 워터스 액퀴티 SQD UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 x 1 mm; 이동상 A: 1 l의 물 + 0.25 ml의 99% 농도 포름산, 이동상 B: 1 l의 아세토니트릴 + 0.25 ml의 99% 농도 포름산; 구배: 0.0분 90% A $\rightarrow$ 1.2분 5% A $\rightarrow$ 2.0분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 0.40 ml/분; UV 검출: 208 - 400 nm.

[0325]

방법 4: 기기: 애질런트(Agilent) MS 사중극자 6150; HPLC: 애질런트 1290; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 x 2.1 mm; 이동상 A: 1 l의 물 + 0.25 ml의 99% 농도 포름산, 이동상 B: 1 l의 아세토니트릴 + 0.25 ml의 99% 농도 포름산; 구배: 0.0분 90% A $\rightarrow$ 0.3분 90% A $\rightarrow$ 1.7분 5% A $\rightarrow$ 3.0분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 1.20 ml/분; UV 검출: 205 - 305 nm.

[0326]

방법 5: MS 기기 유형: 써모피셔사이언티픽 LTQ-오비트랩-XL; HPLC 기기 유형: 애질런트 1200SL; 칼럼: 애질런트, 포로셸(POROSHELL) 120, 3 x 150 mm, SB - C18 2.7 μ m; 이동상 A: 1 l의 물 + 0.1%

트리플루오로아세트산; 이동상 B: 1 l의 아세토니트릴 + 0.1% 트리플루오로아세트산; 구배: 0.0분 2% B → 0.3분 2% B → 5.0분 95% B → 10.0분 95% B; 오븐: 40℃; 유량: 0.75 ml/분; UV 검출: 210 nm.

[0327] 방법 6: 기기: 워터스 액유티 SQR UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액유티 UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 x 1 mm; 이동상 A: 1 l의 물 + 0.25 ml의 99% 농도 포름산, 이동상 B: 1 l의 아세토니트릴 + 0.25 ml의 99% 농도 포름산; 구배: 0.0분 95% A → 6.0분 5% A → 7.5분 5% A; 오븐: 50℃; 유량: 0.35 ml/분; UV 검출: 210 - 400 nm.

[0328] 추가의 세부사항:

[0329] 크로마토그래피에 의한, 특히 칼럼 크로마토그래피에 의한 본 발명의 화합물의 정제의 경우에, 사전패킹된 실리카 겔 카트리지, 예를 들어 바이오타지 스냅 카트리지, KP-Si1® 또는 KP-NH®가 바이오타지 시스템 (SP4® 또는 이솔레라 포(Isolera Four)®)과 조합되어 사용된다. 사용되는 용리액은 헥산/에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄/메탄올의 구배이다.

[0330] 용리액이 첨가제, 예를 들어 트리플루오로아세트산 또는 포름산을 함유하는 상기 기재된 방법에 의한 정제용 HPLC에 의한 본 발명의 화합물의 정제의 경우에, 본 발명의 화합물은, 본 발명의 화합물이 충분히 염기성인 관능기를 함유하는 경우, 염 형태로, 예를 들어 트리플루오로아세테이트 또는 포르메이트 염으로서 수득될 수 있다. 이러한 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법에 의해 상응하는 유리 염기로 전환될 수 있다.

[0331] 하기 기재된 본 발명의 합성 중간체 및 작업 실시예의 경우에, 상응하는 염기 또는 산의 염 형태로 명시된 임의의 화합물은 일반적으로, 각각의 제조 및/또는 정제 방법에 의해 수득된 바와 같은, 미지의 정확한 화학량론적 조성의 염이다. 보다 상세하게 명시되지 않는 한, 명칭 및 구조식에 대한 부가, 예컨대 "히드로클로라이드", "트리플루오로아세테이트", "나트륨 염" 또는 " x 염산", " x CF₃COOH", " x Na⁺"는 따라서 이러한 염의 경우에 화학량론적 의미로 이해되어야 하는 것이 아니라, 거기에 존재하는 염-형성 성분과 관련하여 단지 설명적 특징을 갖는다.

[0332] 이는 합성 중간체 또는 작업 실시예 또는 그의 염이, 기재된 제조 및/또는 정제 방법에 의해 미지의 화학량론적 조성 (이들이 정의된 유형인 경우)의 용매화물, 예를 들어 수화물의 형태로 수득된 경우에 상응하게 적용된다.

[0333] 게다가, 본 발명에 따른 2급 아미드는 특히 NMR 연구에서, 회전 이성질체/ 이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 순도는 일반적으로 LC/MS 크로마토그램에서 상응하는 피크 적분에 기초하지만, 추가적으로 ¹H NMR 스펙트럼의 보조 하에 결정될 수 있다. 어떠한 순도도 제시되지 않는 경우에, 순도는 일반적으로 LC/MS 크로마토그램에서 자동화된 피크 적분에 따라 100%이거나, 또는 순도는 명확하게 결정되지 않았다.

[0334] 언급된 이론치의 수율 (%)은 일반적으로 < 100%의 순도가 제시되는 경우에 순도에 대해 보정된다. 용매-함유 또는 오염된 배치에서, 형식적 수율은 "> 100%"일 수 있고; 이들 경우에 수율은 용매 또는 순도에 대해 보정되지 않는다.

[0335] 모든 ¹H NMR 스펙트럼 데이터에서, 화학적 이동 δ [ppm]는 ppm 단위로 언급된다.

[0336] 하기 단락에 보고된 ¹H NMR 스펙트럼에서의 양성자 신호의 다중도는 각 경우에 관찰된 신호 형태를 나타내고, 임의의 더 높은 차수 신호 현상을 고려하지 않는다. 일반적으로, 언급된 화학적 이동은 해당 신호의 중앙을 지칭한다. 넓은 다중선의 경우에, 간격으로 주어진다. 용매 또는 물에 의해 가려진 신호는 잠정적으로 할당되거나 또는 열거되지 않았다. 예를 들어, 분자 모이어티의 급속 회전에 의해 또는 교환 양성자 때문에 유발되는, 유의하게 넓어진 신호가 마찬가지로 잠정적으로 할당되거나 (종종 넓은 다중선 또는 넓은 단일선으로 지칭됨) 또는 열거되지 않았다.

[0337] 융점 및 융점 범위는, 언급된 경우에, 보정되지 않는다.

[0338] 선택된 합성 중간체 및 작업 실시예의 ¹H NMR 데이터는 ¹H NMR 피크 목록의 형태로 언급된다. 각각의 신호 피크에 대해, 먼저 δ [ppm] = 값 (ppm) 및 이어서 둥근 괄호 안의 신호 강도가 열거된다. 상이한 신호 피크에 대한 δ [ppm] = 값/신호 강도 숫자 쌍은 콤마에 의해 서로 분리되어 열거된다. 따라서, 한 실시예에 대한 피크 목록은 하기 형식을 취한다: δ [ppm] = ₁ (강도₁), δ [ppm] = ₂ (강도₂), ..., δ [ppm] = _i (강도_i), ..., δ [ppm] = _n (강도_n).

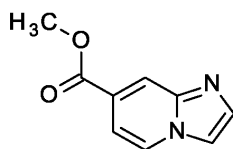
[0339] 예리한 신호의 강도는 NMR 스펙트럼의 출력된 예에서의 신호의 높이 (cm)와 상관관계가 있으며, 다른 신호와 비교하여 신호 강도의 진성 비를 제시한다. 넓은 신호의 경우에, 여러 피크, 또는 신호 및 그의 상대 강도의 중간이 스펙트럼에서 가장 강한 신호와 비교되어 제시될 수 있다. ^1H NMR 피크의 목록은 통상적인 ^1H NMR 출력물과 유사하며, 따라서 통상적으로 통상적인 NMR 해석으로 열거된 모든 피크를 함유한다. 또한, 통상적인 ^1H NMR 출력물과 같이, 이들은 용매 신호, 본 발명에 의해 마찬가지로 제공되는 목적 화합물의 입체이성질체의 신호, 및/또는 불순물의 피크를 제시할 수 있다. 목적 화합물의 입체이성질체의 피크 및/또는 불순물의 피크는 통상적으로 목적 화합물 (예를 들어 > 90% 순도를 가짐)의 피크보다 평균적으로 더 낮은 강도를 갖는다. 이러한 입체이성질체 및/또는 불순물은 특정한 제조 방법에서 전형적일 수 있다. 따라서, 그의 피크는 "부산물-평균프린트"를 참조하여 본 발명의 제조 방법의 재현을 확인하는 것을 도울 수 있다. 공지된 방법 (MestreC, ACD-시뮬레이션, 또는 실험적으로 평가된 기대값 사용)으로 목적 화합물의 피크를 계산하는 전문가라면, 필요한 경우, 임의로 추가의 강도 필터를 사용하여 목적 화합물의 피크를 단리할 수 있다. 이러한 단리는 통상적인 ^1H NMR 해석에서의 해당 피크 선별과 유사할 것이다. NMR 데이터를 피크 목록 형태로 나타내는 것에 대한 상세한 설명은 공개 "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (cf. Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 August 2014 또는 <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>)에서 찾아볼 수 있다. 문헌 [Research Disclosure Database Number 605005]에 기재된 피크 선별 상용법에서, 파라미터 "최소높이"는 1% 내지 4%로 설정될 수 있다. 화학 구조의 유형에 따라 및/또는 분석될 화합물의 농도에 따라, 파라미터 "최소높이"를 < 1%의 값으로 설정하는 것이 권장될 수 있다.

[0340] 하기에 제조법이 명확하게 기재되어 있지 않은 모든 반응물 또는 시약은 일반적으로 접근가능한 공급원으로부터 상업적으로 구입하였다. 마찬가지로 하기에 제조법이 기재되어 있지 않고, 상업적으로 입수가능하지 않거나 또는 일반적으로 접근가능하지 않은 공급원으로부터 취득된 모든 다른 반응물 또는 시약의 경우에는, 그의 제조법이 기재되어 있는 공개된 문헌을 참조한다.

[0341] 출발 화합물 및 중간체:

[0342] 실시예 1A

[0343] 메틸 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



[0344]

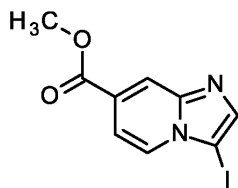
[0345] 2-브로모-1,1-디메톡시에탄 (140 ml, 1.2 mol)을 처음에 물 365 ml 및 진한 염산 (8.5 ml)에 충전하고, 85°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 고체 중탄산나트륨 (104 g, 1.23 mol)을 조심스럽게 첨가하였다 (pH=8). 메틸 2-아미노이소니코티네이트 (125 g, 822 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 존재하는 용액을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 재형성된 현탁액을 흡인 하에 여과하고, 잔류물을 물로 반복해서 세척하였다. 고체 (표제 화합물)를 진공 건조 캐비닛에서 40°C에서 밤새 건조시켰다. 여과물을 수성 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 10으로 조정하고, 염화나트륨으로 포화시켰다. 혼합물을 각 경우에 에틸 아세테이트 500 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이러한 방식으로 취득한 잔류물 (표제 화합물)을 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물의 2개의 충전물을 합하였다. 이로써 표제 화합물 총 108 g (이론치의 75%, 100% 순도)을 취득하였다.

[0346] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 177$ $[M+H]^+$

[0347] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.325 (16.00), 7.317 (3.44), 7.320 (3.29), 7.334 (3.63), 7.337 (3.52), 7.799 (8.51), 8.156 (15.65), 8.650 (5.65), 8.667 (5.53).

[0348] 실시예 2A

[0349] 메틸 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



[0350]

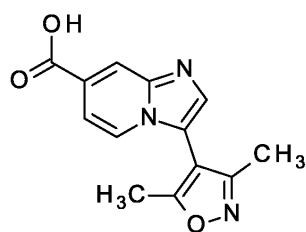
[0351] 메틸 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (51.1 g, 290 mmol)를 아세토니트릴 2.5 l 중에 용해시켰다. 1-아이오도피롤리딘-2,5-디온 (68.5 g, 304 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 물 3.5 l에 첨가하고, 고체 중탄산나트륨을 사용하여 pH 8로 조정하고, 15분 동안 교반하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 1회 및 물로 1회 세척하였다. 이어서, 고체를 아세토니트릴 중에 현탁시키고, 흡인 건조시켰다. 고체를 감압 하에 2일 동안 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 총 81 g (이론치의 93%)을 수득하였다.

[0352] LC-MS (방법 2): $R_t = 1.30$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 303$ $[M+H]^+$

[0353] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.896 (0.56), 3.909 (16.00), 7.453 (1.52), 7.457 (1.59), 7.471 (1.63), 7.475 (1.70), 7.944 (3.59), 8.162 (1.97), 8.436 (2.14), 8.454 (2.16).

[0354] 실시예 3A

[0355] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산



[0356]

[0357] 제조 방법 1:

[0358] 메틸 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (2.80 g, 9.27 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (536 mg, 463 μ mol)을 처음에 1,2-디메톡시에탄 75 ml에 충전하고, (3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일) 보론산 (3.27 g, 23.2 mmol), 탄산칼륨 (2.56 g, 18.5 mmol), 물 37 ml를 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 더 많은 (3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)보론산 (653mg, 4.64 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (268 mg, 232 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 75°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (340 g 스냅 카트리지 바이오타지®; 바이오타지-이솔레라-원®; 디클로로메탄/메탄올 1:1 + 0.45% 아세트산)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켰다. 이로써 표제 화합물 총 1230 mg (이론치의 52%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0359] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.56$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$

[0360] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.11), 0.008 (1.11), 1.563 (0.48), 1.574 (0.43), 2.128 (15.93), 2.336 (16.00), 3.243 (0.57), 3.896 (0.47), 7.337 (1.56), 7.342 (1.62), 7.355 (1.62), 7.359 (1.70), 7.920 (4.55), 8.195 (2.21), 8.235 (2.02), 8.253 (1.97).

[0361] 제조 방법 2:

[0362] 메틸 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (3.85 g, 14.2 mmol)를 처음에 테트라히드로푸란/메탄올 90 ml에 충전하고, 수성 수산화나트륨 용액 (28 ml, 1.0 M, 28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 유기 용매를 회전 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 4 N 염산으로 산성화시켰다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 2.42 g (100%

순도, 이론치의 66%)을 수득하였다.

[0363] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.54$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$

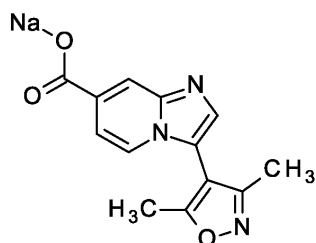
[0364] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.21), 0.008 (1.15), 2.128 (15.97), 2.336 (16.00), 7.340 (1.54), 7.344 (1.56), 7.358 (1.57), 7.362 (1.61), 7.927 (4.93), 8.199 (2.56), 8.241 (2.00), 8.260 (1.89), 13.365 (0.82).

[0365] 여과물을 농축시키고, 잔류물을 메탄올과 함께 교반하였다. 불용성 염을 여과하고, 버렸다. 여과물을 재농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴과 함께 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.35 g (100% 순도, 이론치의 37%)을 수득하였다.

[0366] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.57$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+H]^+$

[0367] 실시예 4A

[0368] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



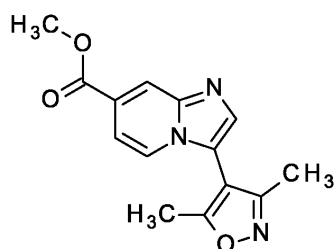
[0369]

[0370] 메틸 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (680 mg, 2.51 mmol)를 처음에 테트라히드로푸란/메탄올 (3:1) 16 ml에 충전하고, 수성 수산화나트륨 용액 (5.0 ml, 1.0 M, 5.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올과 함께 교반하고, 불용성 염을 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴과 함께 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 총 630 mg (이론치의 90%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0371] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.56$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 258$ $[M+2H-Na]^+$

[0372] 실시예 5A

[0373] 메틸 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



[0374]

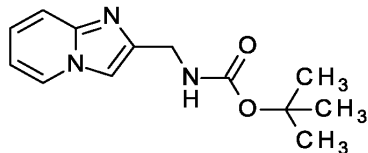
[0375] 메틸 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (50.0 g, 166 mmol)를 처음에 N,N-디메틸포름아미드 2.5 l에 충전하였다. (3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)붕산 (46.7 g, 331 mmol) 및 플루오린화세슘 (75.4 g, 497 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안, 아르곤을 반응 혼합물에 통과시켰다. [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II) (13.5 g, 16.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 약간의 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (1500 g 칼럼; 바이오타지-이슬레라-원®; 구매 시클로hex산 중 에틸 아세테이트 20-100%)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켰다. 이로써 표제 화합물 총 32.2 g (이론

치의 72%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0376] LC-MS (방법 2): $R_t = 1.13$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 272$ $[M+H]^+$

[0377] 실시예 6A

[0378] tert-부틸 (이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸)카르바메이트



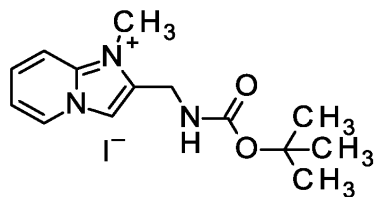
[0379]

[0380] 1-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)메탄아민 디히드로클로라이드 수화물 (1.00 g, 4.20 mmol)을 처음에 테트라히드로푸란 15 ml에 충전하고, 0°C로 냉각시켰다. 이 온도에서, 트리에틸아민 (1.8 ml, 13 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (77.0 mg, 630 μ mol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.0 ml, 4.4 mmol)를 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이로써 표제 화합물 422 mg (이론치의 41%, 69% 순도)을 수득하였다.

[0381] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 248$ $[M+H]^+$

[0382] 실시예 7A

[0383] 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸}-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-움 아이오다이드



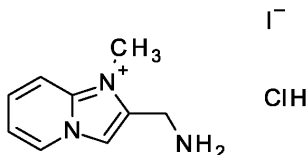
[0384]

[0385] tert-부틸 (이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸)카르바메이트 (963 mg, 3.89 mmol)를 처음에 테트라히드로푸란 18 ml에 충전하고, 아이오도메탄 (1.1 ml, 18 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.36 g (이론치의 87%, 97% 순도)을 수득하였다.

[0386] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.43$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 262$ $[M-I]^+$

[0387] 실시예 8A

[0388] 2-(아미노메틸)-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-움 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



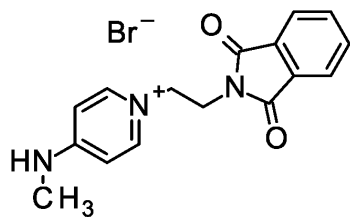
[0389]

[0390] 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸}-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-움 아이오다이드 (1.36 g, 3.49 mmol)를 처음에 디클로로메탄 35 ml에 충전하고, 디옥산 중 4 N 염산 (8.7 ml, 4.0 M, 35 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 고체를 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 830 mg (이론치의 73%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0391] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.14$ 분; MS (ESIneg): $m/z = 162$ $[M-I-HCl]^+$

[0392] 실시예 9A

[0393] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드



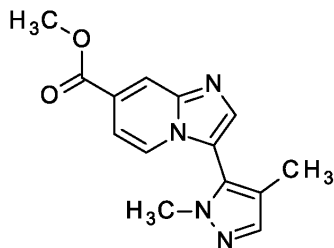
[0394]

[0395] N-메틸피리딘-4-아민 (5.00 g, 46.2 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 100 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (11.7 g, 46.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 13.7 g (이론치의 82%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0396] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.39$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

[0397] 실시예 10A

[0398] 메틸 3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



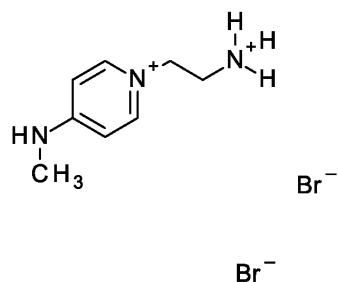
[0399]

[0400] 메틸 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (250 mg, 828 μ mol), 1,4-디메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (221 mg, 993 μ mol) 및 탄산칼륨 (377 mg, 2.73 mmol)을 처음에 1,4-디옥산 5 ml에 충전하고, 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 / 디클로로메탄 착물 (33.8 mg, 41.4 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 이솔루트(Isolute)에 적용하고, 칼럼 크로마토그래피 (50 g 바이오타지 스냅 카트리지 울트라®; 바이오타지-이솔레라-원®; 디클로로메탄/메탄올 구배 2% 메탄올 -20% 메탄올; 유량: 100 ml/분)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켰다. 이로써 표제 화합물 122 mg (이론치의 40%, 74% 순도)을 수득하였다.

[0401] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.61$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 271$ $[M+H]^+$

[0402] 실시예 11A

[0403] 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드



[0404]

[0405] 48% 농도 수성 브로민화수소 용액 50 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(메틸아

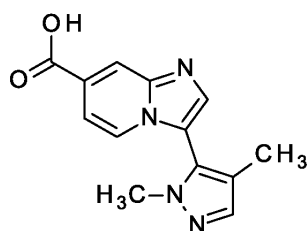
미노)피리디늄 브로마이드 (13.7 g, 37.8 mmol)를 환류 하에 100℃에서 2일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 11.5 g (이론치의 97%)을 수득하였다.

[0406] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.22$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 152$ $[M-HBr-Br]^+$

[0407] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.31), 0.008 (2.34), 2.524 (1.28), 2.911 (15.94), 2.923 (16.00), 4.348 (2.67), 4.363 (4.93), 4.378 (2.67), 6.893 (1.82), 6.900 (2.48).

[0408] 실시예 12A

[0409] 3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산



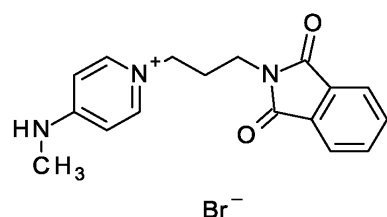
[0410]

[0411] 메틸 3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (122 mg, 451 μ mol)를 처음에 테트라히드로푸란/물 (3:1) 7 ml에 충전하고, 수산화리튬 (21.6 mg, 903 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 (Chromatorex) C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 59 mg (이론치의 51%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0412] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.62$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 257$ $[M+H]^+$

[0413] 실시예 13A

[0414] 1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)프로필]-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드



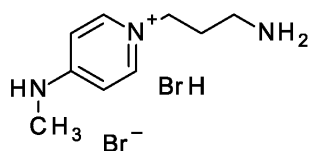
[0415]

[0416] N-메틸피리딘-4-아민 (2.00 g, 18.5 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 충전하고, 2-(3-브로모프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (4.96 g, 18.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하였다. 고체를 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 5.62 g (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0417] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Br]^+$

[0418] 실시예 14A

[0419] 1-(3-아미노프로필)-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1)



[0420]

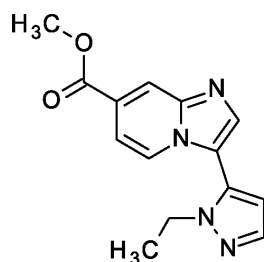
[0421] 48% 농도 수성 브로민화수소 용액 21 ml 중 1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)프로필]-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드 (5.62 g, 14.9 mmol)를 환류 하에 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 3.75 g (이론치의 77%)을 수득하였다.

[0422] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.41$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-HBr-Br]^+$

[0423] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.01), 2.017 (0.82), 2.035 (2.75), 2.053 (3.90), 2.072 (2.94), 2.090 (0.99), 2.755 (0.47), 2.770 (1.74), 2.786 (2.82), 2.805 (2.84), 2.821 (1.64), 2.835 (0.46), 2.882 (0.57), 2.898 (16.00), 2.910 (15.96), 4.222 (3.36), 4.239 (6.63), 4.256 (3.21), 6.904 (1.78), 6.911 (3.39), 6.924 (6.38), 6.939 (3.56), 6.945 (1.86), 7.839 (2.89), 8.153 (2.85), 8.171 (2.83), 8.356 (2.75), 8.373 (2.78), 8.725 (1.80), 8.736 (1.82).

[0424] 실시예 15A

[0425] 메틸 3-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



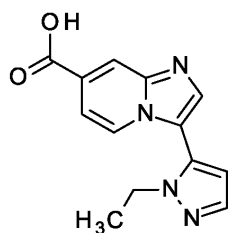
[0426]

[0427] 메틸 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (250 mg, 828 μ mol), 1-에틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (221 mg, 993 μ mol) 및 탄산칼륨 (377 mg, 2.73 mmol)을 처음에 1,4-디옥산 5 ml에 충전하고, 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 / 디클로로메탄 착물 (33.8 mg, 41.4 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이슬루트에 적용하고, 칼럼 크로마토그래피 (25 g 바이오타지 스냅 카트리지 울트라®; 바이오타지-이솔레라-원®; 디클로로메탄/메탄올 구배 2% 메탄올 -10% 메탄올)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켰다. 이로써 표제 화합물 143 mg (이론치의 47%, 73% 순도)을 수득하였다.

[0428] LC-MS (방법 2): $R_t = 1.18$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 271$ $[M+H]^+$

[0429] 실시예 16A

[0430] 3-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산



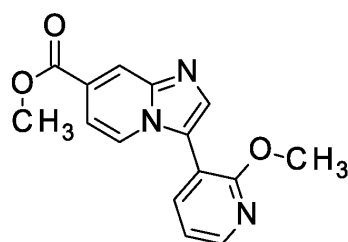
[0431]

[0432] 메틸 3-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (143 mg, 529 μmol)를 처음에 테트라히드로푸란/물 (3:1) 8 ml에 충전하고, 수산화리튬 (25.3 mg, 1.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 1N 염산으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성 상을 제거하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분석을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 39 mg (이론치의 26%, 89% 순도)을 수득하였다.

[0433] LC-MS (방법 3): R_t = 0.33분; MS (ESIpos): m/z = 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0434] 실시예 17A

[0435] 메틸 3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



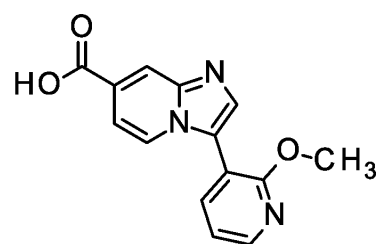
[0436]

[0437] 아르곤 하에, 메틸 3-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (150 mg, 588 μmol), (2-메톡시피리딘-3-일)보론산 (135 mg, 882 μmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (6.80 mg, 5.88 μmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 6.7 ml에 충전하였다. 이어서, 2 M 수성 탄산나트륨 용액 (1.5 ml, 2.0 M, 2.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130°C에서 75분 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 포름산을 사용하여 산성화시키고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μm , 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분석을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 30.5 mg (이론치의 18%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0438] LC-MS (방법 2): R_t = 1.23분; MS (ESIpos): m/z = 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0439] 실시예 18A

[0440] 3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산



[0441]

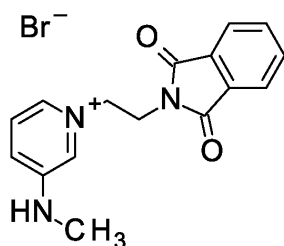
[0442] 메틸 3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (30.5 mg, 108 μmol)를 처음에 테트라히드로푸란/물 2.2 ml (3:1)에 충전하고, 1M 수성 수산화리튬 용액 (1.1 ml, 1.0 M, 1.1 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 약간의 물을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 pH 3-4로 산성화시킨 다음, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 25.2 mg (이론치의 87%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0443] LC-MS (방법 4): R_t = 0.53분; MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

[0444] 실시예 19A

[0445] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드



[0446]

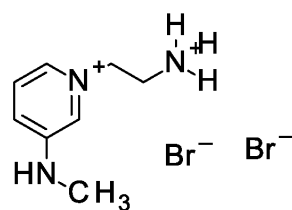
[0447] N-메틸피리딘-3-아민 (1.00 g, 9.25 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (2.35 g, 9.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄과 함께 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.8 g (이론치의 54%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0448] LC-MS (방법 2): R_t = 0.68분; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M-Br]^+$

[0449] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.682 (7.73), 2.690 (7.71), 4.135 (2.25), 4.143 (3.24), 4.152 (2.36), 4.689 (2.34), 4.697 (3.14), 4.706 (2.20), 7.185 (1.37), 7.194 (1.35), 7.613 (1.01), 7.628 (1.96), 7.652 (1.73), 7.661 (1.77), 7.666 (1.00), 7.676 (0.93), 7.840 (0.47), 7.854 (16.00), 7.869 (0.40), 8.208 (2.03), 8.217 (1.98), 8.244 (2.94).

[0450] 실시예 20A

[0451] 1-(2-암모니오에틸)-3-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드



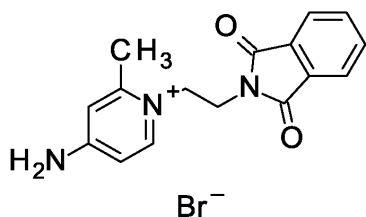
[0452]

[0453] 48% 농도 수성 브로민화수소 용액 6.6 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드 (1.80 g, 4.97 mmol)를 환류 하에 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.7 g (이론치의 82%, 75% 순도)을 수득하였다.

[0454] ^1H NMR (500 MHz, D $_2$ O) δ [ppm]: 2.906 (1.56), 3.896 (0.56), 4.981 (0.51), 8.116 (3.20), 10.224 (16.00).

[0455] 실시예 21A

[0456] 4-아미노-1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-2-메틸피리디늄 브로마이드



[0457]

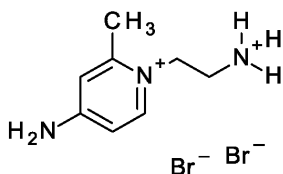
[0458] 2-메틸피리딘-4-아민 (1.00 g, 9.25 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (2.35 g, 9.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실질적으로 농축시키고, 아세토니트릴과 함께 교반하였다. 고체를 흡인 하여 여과하고, 아세토니트릴로 -10℃에서 세척하였다. 이로써 표제 화합물 970 mg (이론치의 28%, 98% 순도)을 수득하였다.

[0459] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.66$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 282$ $[M-Br]^+$

[0460] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.78), 2.475 (5.44), 2.648 (16.00), 4.036 (1.87), 4.051 (3.75), 4.066 (2.06), 4.638 (1.98), 4.653 (3.56), 4.668 (1.81), 6.239 (3.70), 7.483 (0.43), 7.505 (0.93), 7.522 (1.12), 7.528 (1.17), 7.544 (2.36), 7.550 (2.05), 7.606 (3.44), 7.628 (2.01), 7.853 (2.07), 7.864 (2.15), 7.871 (2.47), 7.876 (8.50), 7.884 (8.57), 7.889 (2.67), 7.895 (2.05), 7.900 (0.92), 7.906 (1.10), 7.946 (3.23), 7.952 (3.23).

[0461] 실시예 22A

[0462] 4-아미노-1-(2-암모니오에틸)-2-메틸피리디늄 디브로마이드



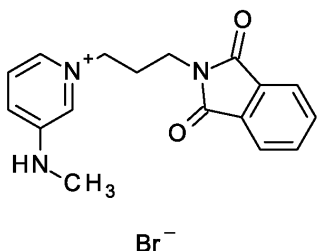
[0463]

[0464] 48% 농도 수성 브로민화수소 용액 3.5 ml 중 4-아미노-1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-2-메틸피리디늄 브로마이드 (970 mg, 2.68 mmol)를 환류 하에 100℃에서 30시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 900 mg (이론치의 96%, 89% 순도)을 수득하였다.

[0465] LC-MS (방법 5): $R_t = 0.66$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 152$ $[M-HBr-Br]^+$

[0466] 실시예 23A

[0467] 1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)프로필]-3-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드



[0468]

[0469] N-메틸피리딘-3-아민 (1.00 g, 9.25 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 충전하고, 2-(3-브로모프로필)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (2.48 g, 9.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 침전

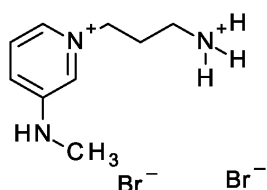
된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 2.20 g (이론치의 63%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0470] LC-MS (방법 2): R_t = 0.74분; MS (ESIpos): m/z = 296 $[M-Br]^+$

[0471] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.225 (1.01), 2.241 (3.14), 2.259 (4.36), 2.276 (3.23), 2.293 (1.07), 2.772 (16.00), 2.784 (15.76), 3.649 (4.40), 3.664 (8.09), 3.680 (4.14), 4.503 (3.90), 4.522 (6.20), 4.540 (3.71), 7.193 (2.63), 7.205 (2.53), 7.563 (2.65), 7.567 (2.43), 7.585 (3.54), 7.589 (3.28), 7.700 (2.99), 7.714 (3.28), 7.722 (2.39), 7.736 (2.30), 7.846 (3.32), 7.856 (4.85), 7.859 (4.97), 7.868 (10.50), 7.875 (5.84), 7.877 (5.58), 7.884 (10.44), 7.890 (5.19), 7.894 (4.62), 7.896 (4.30), 7.906 (2.93), 8.156 (5.84), 8.188 (4.27), 8.202 (3.96).

[0472] 실시예 24A

[0473] 1-(3-암모니오프로필)-3-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드



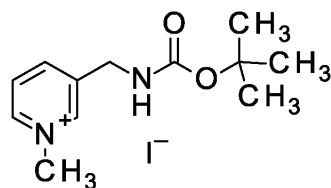
[0474]

[0475] 48% 농도 수성 브로민화수소 용액 7.7 ml 중 1-[3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)프로필]-3-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드 (2.20 g, 5.85 mmol)를 환류 하에 100℃에서 36시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 120 mg (이론치의 6%)을 수득하였다.

[0476] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.195 (1.43), 2.444 (0.43), 2.459 (0.95), 2.475 (1.49), 2.490 (0.91), 2.791 (14.20), 3.275 (1.06), 3.291 (1.46), 3.306 (1.00), 4.556 (1.53), 4.571 (2.34), 4.586 (1.48), 7.558 (0.61), 7.561 (0.59), 7.576 (1.01), 7.579 (1.04), 7.616 (0.97), 7.622 (0.41), 7.628 (1.02), 7.634 (0.57), 7.646 (0.57), 7.951 (2.14), 7.960 (2.56), 8.116 (16.00), 10.477 (13.24).

[0477] 실시예 25A

[0478] 3-[[[(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸]-1-메틸피리디늄 아이오다이드



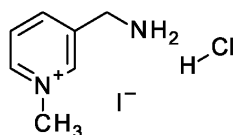
[0479]

[0480] 밀폐된 용기에서, 아세톤 2.3 ml 중 tert-부틸 (피리딘-3-일메틸)카르바메이트 (400 mg, 1.92 mmol) 및 아이오도메탄 (140 μ l, 2.3 mmol)을 75℃에서 밤새 진탕시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트오닐리; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 575 mg (이론치의 85%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0481] LC-MS (방법 2): R_t = 0.52분; MS (ESIpos): m/z = 223 $[M-I]^+$

[0482] 실시예 26A

[0483] 3-(아미노메틸)-1-메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



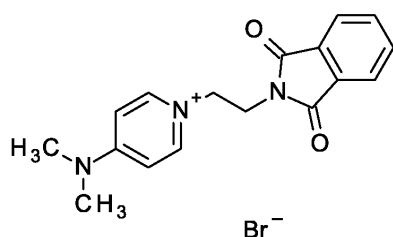
[0484]

[0485] 3-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]메틸}-1-메틸피리디늄 아이오다이드 (572 mg, 1.63 mmol)를 처음에 디클로로메탄 4 ml에 충전하고, 1,4-디옥산 중 염산 (4.1 ml, 4.0 M, 16 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 아세토니트릴에 녹이고, 3회 재농축시켰다. 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 415 mg (이론치의 89%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0486] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.56), 0.008 (0.54), 4.264 (4.19), 4.367 (16.00), 8.196 (1.10), 8.211 (1.33), 8.216 (1.38), 8.231 (1.25), 8.719 (1.55), 8.739 (1.60), 8.783 (1.46), 8.999 (1.66), 9.014 (1.60), 9.229 (2.42).

[0487] 실시예 27A

[0488] 4-(디메틸아미노)-1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]피리디늄 브로마이드



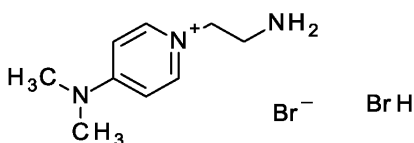
[0489]

[0490] N,N-디메틸피리딘-4-아민 (2.00 g, 16.4 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (4.16 g, 16.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 5.04 g (이론치의 82%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0491] LC-MS (방법 2): R_t = 0.75분; MS (ESIpos): m/z = 296 $[\text{M}-\text{Br}]^+$

[0492] 실시예 28A

[0493] 1-(2-아미노에틸)-4-(디메틸아미노)피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1)



[0494]

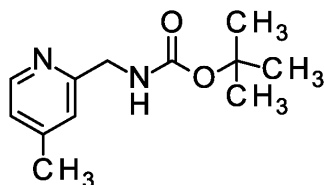
[0495] 48% 농도 수성 브로민화수소 용액 19 ml 중 4-(디메틸아미노)-1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]피리디늄 브로마이드 (5.04 g, 13.4 mmol)를 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 형성된 고체를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 3.55 g (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0496] LC-MS (방법 1): R_t = 1.32분; MS (ESIpos): m/z = 166 $[\text{M}-\text{HBr}-\text{Br}]^+$

[0497] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.040 (0.67), 3.172 (1.20), 3.359 (6.47), 3.388 (2.45), 3.419 (13.71), 4.440 (7.12), 4.455 (12.63), 4.470 (6.81), 7.109 (15.57), 7.128 (16.00), 8.109 (6.23), 8.289 (14.04), 8.308 (13.55).

[0498] 실시예 29A

[0499] tert-부틸 [(4-메틸피리딘-2-일)메틸]카르바메이트



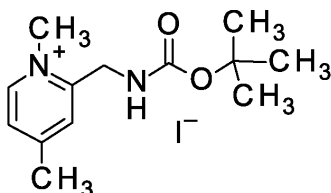
[0500]

[0501] 1-(4-메틸피리딘-2-일)메탄아민 (250 mg, 2.05 mmol)을 처음에 22 ml 디옥산/물 1/1에 충전하고, 탄산칼륨 (2.83 g, 20.5 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (520 μ l, 2.3 mmol)를 연속으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 415 mg (95% 순도, 이론치의 87%)을 수득하였다.

[0502] LC-MS (방법 2): R_t = 0.85분; MS (ESIpos): m/z = 223 $[M+H]^+$

[0503] 실시예 30A

[0504] 2-([(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸)-1,4-디메틸피리디늄 아이오다이드



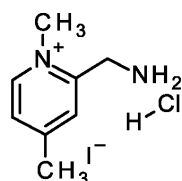
[0505]

[0506] 밀폐된 용기에서, 아세톤 2.1 ml 중 tert-부틸 [(4-메틸피리딘-2-일)메틸]카르바메이트 (415 mg, 95% 순도, 1.77 mmol) 및 아이오도메탄 (130 μ l, 2.1 mmol)을 75°C에서 밤새 진탕시켰다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 아세트니트릴로 3회 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 676 mg (97% 순도, 이론치의 102%)을 수득하였다.

[0507] LC-MS (방법 2): R_t = 0.62분; MS (ESIpos): m/z = 237 $[M-I]^+$

[0508] 실시예 31A

[0509] 2-(아미노메틸)-1,4-디메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



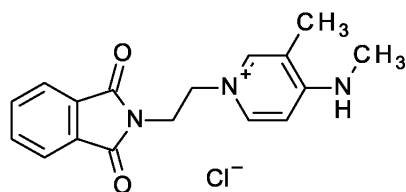
[0510]

[0511] 디옥산 중 염산 (4.6 ml, 4.0 M, 19 mmol)을 2-([(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸)-1,4-디메틸피리디늄 아이오다이드 (676 mg, 1.86 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 아세트니트릴로 3회 더 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 428 mg (100% 순도, 이론치의 77%)을 수득하였다.

[0512] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 137 $[M-I-HCl]^+$

[0513] 실시예 32A

[0514] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드



[0515]

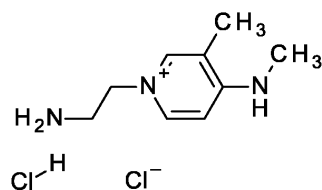
[0516] 아르곤 하에, N,3-디메틸피리딘-4-아민 (689 mg, 5.64 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 12 ml에 충전하고, 2-(2-클로르에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (1.18 g, 5.64 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 48시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.14 g (100% 순도, 이론치의 61%)을 수득하였다.

[0517] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.74$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

[0518] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.059 (16.00), 2.911 (8.46), 2.922 (8.56), 3.998 (2.07), 4.010 (2.97), 4.023 (2.39), 4.348 (2.42), 4.362 (2.95), 4.374 (2.12), 6.790 (2.82), 6.808 (2.88), 7.830 (0.78), 7.834 (0.58), 7.842 (1.63), 7.852 (10.91), 7.857 (11.45), 7.866 (1.61), 7.874 (0.54), 7.879 (0.74), 8.047 (0.97), 8.253 (3.63), 8.300 (1.93), 8.318 (1.86).

[0519] 실시예 33A

[0520] 1-(2-아미노에틸)-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



[0521]

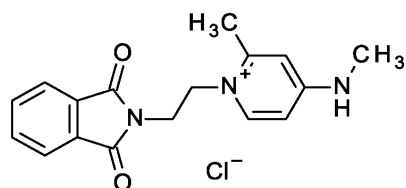
[0522] 진한 염산 (물 중 37% 농도) 5.5 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 (1.14 g, 3.44 mmol)를 100℃에서 밤새 교반하였다. 추가의 진한 염산 (물 중 37% 농도) 1.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 한 번 더 100℃에서 밤새 교반하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 후자를 흡인 하에 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 고체를 테트라히드로푸란/아세트ونی트릴로부터 재결정화시켰다. 이로써 표제 화합물 799 mg (95% 순도, 이론치의 93%)을 수득하였다.

[0523] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.30$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-Cl-HCl]^+$

[0524] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.121 (16.00), 2.949 (7.77), 2.961 (7.76), 3.312 (2.76), 3.333 (4.93), 4.481 (2.87), 4.493 (1.53), 6.917 (2.27), 6.935 (2.30), 8.115 (0.93), 8.263 (2.44), 8.352 (1.44), 8.370 (1.39), 8.547 (1.44).

[0525] 실시예 34A

[0526] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드



[0527]

[0528] 아르곤 하에, N,2-디메틸피리딘-4-아민 (895 mg, 7.32 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 15 ml에 충전하고, 2-(2-클로르에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (1.54 g, 7.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 48시간 동안

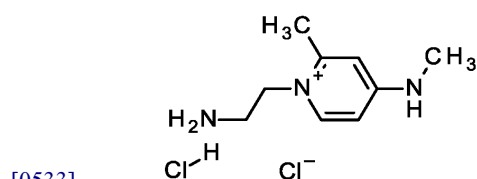
안 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이어서, 고체를 실리카 겔 (이동상: 디클로로메탄/메탄올/포름산 100/10/1에서 100/30/1) 상에서 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 313 mg (100% 순도, 이론치의 13%)을 수득하였다.

[0529] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.45$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

[0530] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.605 (16.00), 2.828 (5.30), 2.840 (5.41), 2.862 (7.91), 2.874 (7.81), 3.943 (3.52), 3.957 (6.36), 3.971 (3.94), 4.370 (2.38), 4.384 (5.06), 4.398 (4.49), 4.412 (1.58), 6.652 (1.30), 6.672 (2.25), 6.685 (1.17), 6.691 (1.14), 6.751 (1.69), 6.841 (2.93), 6.847 (2.78), 7.845 (2.28), 7.856 (3.86), 7.868 (12.91), 7.877 (13.37), 7.888 (3.90), 7.899 (2.22), 7.976 (2.93), 7.994 (2.85), 8.205 (11.61), 8.228 (1.84), 8.712 (1.16).

[0531] 실시예 35A

[0532] 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



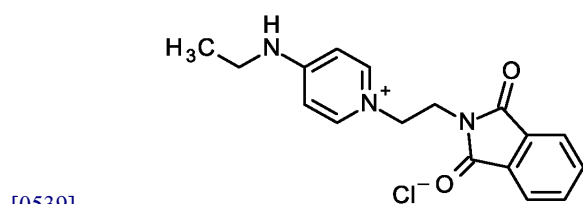
[0534] 진한 염산 (물 중 37% 농도) 1.5 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 (310 g, 934 μ mol)를 100℃에서 밤새 교반하였다. 추가의 진한 염산 (물 중 37% 농도) 1.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 한 번 더 100℃에서 밤새 교반하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란/아세트 니트릴/메탄올로부터 재결정화시켰다. 이로써 표제 화합물 182 mg (90% 순도, 이론치의 74%)을 수득하였다.

[0535] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.82$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-Cl-HCl]^+$

[0536] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.07), 0.008 (0.91), 2.518 (2.43), 2.591 (2.46), 2.880 (2.68), 2.892 (2.66), 3.229 (0.62), 3.318 (16.00), 3.324 (9.54), 4.392 (0.56), 4.406 (0.75), 4.420 (0.49), 6.847 (0.78).

[0537] 실시예 36A

[0538] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(에틸아미노)피리디늄 클로라이드

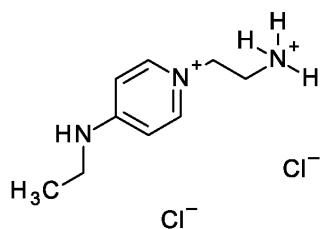


[0540] N-에틸피리딘-4-아민 (500 mg, 4.09 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 10 ml에 충전하고, 2-(2-클로로에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (858 mg, 4.09 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 주말 동안 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 849 mg (100% 순도, 이론치의 62%)을 수득하였다.

[0541] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.77$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 296$ $[M-Cl]^+$

[0542] 실시예 37A

[0543] 1-(2-암모니오에틸)-4-(에틸아미노)피리디늄 디클로라이드



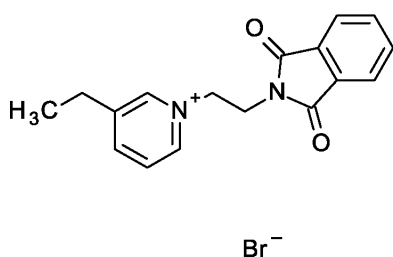
[0544]

[0545] 진한 염산 (물 중 37% 농도) 5 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(에틸아미노) 피리디늄 클로라이드 (848 mg, 2.56 mmol)를 환류 하에 100℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 후자를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 543 mg (100% 순도, 이론치의 89%)을 수득하였다.

[0546] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.58), 1.172 (7.58), 1.190 (16.00), 1.208 (7.59), 2.328 (0.56), 2.670 (0.58), 3.283 (3.50), 3.301 (6.90), 3.332 (5.53), 3.351 (1.33), 4.407 (2.71), 4.420 (3.54), 6.891 (1.65), 6.898 (1.67), 6.909 (1.74), 6.958 (1.93), 6.976 (1.97), 8.130 (1.86), 8.145 (1.52), 8.300 (2.65), 8.317 (2.71), 8.859 (1.14).

[0547] 실시예 38A

[0548] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-에틸피리디늄 브로마이드



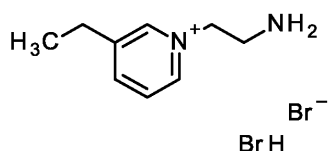
[0549]

[0550] 3-에틸피리딘 (2.00 g, 18.7 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (4.74 g, 18.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 회전 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르와 함께 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 5.30 g (100% 순도, 이론치의 79%)을 수득하였다.

[0551] LC-MS (방법 2): R_t = 0.70분; MS (ESIpos): m/z = 282 $[\text{M}-\text{Br}]^+$

[0552] 실시예 39A

[0553] 1-(2-아미노에틸)-3-에틸피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1)



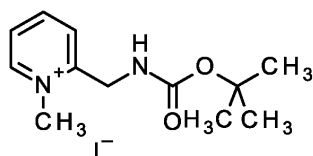
[0554]

[0555] 진한 브로민화수소산 (물 중 48% 농도) 20 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-에틸피리디늄 브로마이드 (5.30 g, 14.7 mmol)를 환류 하에 100℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 후자를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 3.61 g (이론치의 79%)을 수득하였다.

[0556] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.274 (7.42), 1.293 (16.00), 1.312 (7.71), 2.820 (1.89), 2.839 (5.59), 2.858 (5.48), 2.877 (1.77), 3.383 (4.56), 4.861 (2.70), 4.875 (4.27), 4.890 (2.55), 8.127 (3.08), 8.143 (4.28), 8.147 (4.58), 8.162 (4.07), 8.545 (2.44), 8.565 (2.23), 8.924 (2.40), 8.939 (2.31), 9.056 (3.59).

[0557] 실시예 40A

[0558] 2-([(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸)-1-메틸피리디늄 아이오다이드



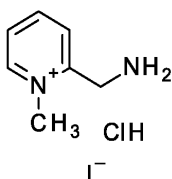
[0559]

[0560] 밀폐된 용기에서, 아세톤 2.5 ml 중 tert-부틸 (피리딘-2-일메틸)카르바메이트 (470 μl , 2.4 mmol) 및 아이오도메탄 (180 μl , 2.9 mmol)을 75°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 810 mg (이론치의 96%)을 수득하였다.

[0561] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.87), 0.008 (0.49), 1.366 (0.77), 1.425 (16.00), 1.487 (0.99), 2.086 (7.32), 2.519 (0.50), 4.290 (12.40), 4.583 (2.42), 4.597 (2.27), 7.887 (0.89), 7.898 (1.23), 7.918 (0.92), 7.988 (0.61), 8.006 (1.06), 8.022 (0.62), 8.551 (0.64), 8.570 (1.10), 8.590 (0.54), 8.972 (1.38), 8.987 (1.31).

[0562] 실시예 41A

[0563] 2-(아미노메틸)-1-메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



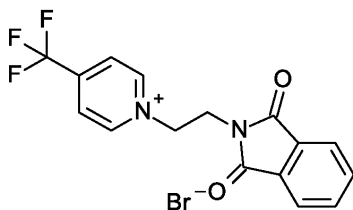
[0564]

[0565] 2-([(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸)-1-메틸피리디늄 아이오다이드 (810 mg, 2.31 mmol)를 처음에 디클로로메탄 24 ml에 충전하고, 디옥산 중 염산 (5.8 ml, 4.0 M, 23 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄과 함께 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 627 mg (100% 순도, 이론치의 95%)을 수득하였다.

[0566] LC-MS (방법 1): R_t = 0.25분; MS (ESIpos): m/z = 123 $[\text{M}-\text{I}-\text{HCl}]^+$

[0567] 실시예 42A

[0568] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(트리플루오로메틸)피리디늄 브로마이드

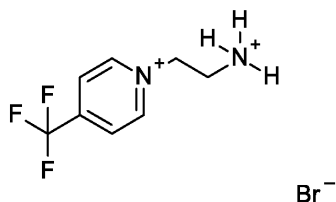


[0569]

[0570] 4-(트리플루오로메틸)피리딘 (310 μl , 2.7 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 10 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (677 mg, 2.66 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 메틸 tert-부틸 에테르를 유성 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 다시 농축시켰다.

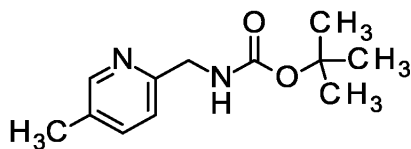
다. 이제 고체인 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르와 함께 교반하고, 고체를 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 390 mg (100% 순도, 이론치의 36%)을 수득하였다.

- [0571] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.45$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 321$ $[M-Br]^+$
- [0572] 실시예 43A
- [0573] 1-(2-암모니오에틸)-4-(트리플루오로메틸)피리디늄 디브로마이드



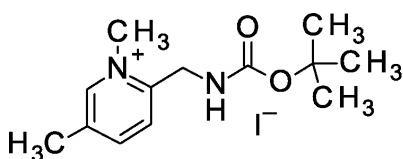
- [0574] Br^-
- [0575] 진한 브로민화수소산 (물 중 48% 농도) 5 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(트리플루오로메틸)피리디늄 브로마이드 (390 mg, 972 μ mol)를 환류 하에 100℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 후자를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하고, 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 181 mg (100% 순도, 이론치의 53%)을 수득하였다.
- [0576] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.329 (0.77), 2.671 (0.69), 3.584 (9.46), 5.002 (10.26), 8.043 (6.71), 8.789 (15.09), 8.805 (16.00), 9.428 (11.27), 9.442 (10.28).

- [0577] 실시예 44A
- [0578] tert-부틸 [(5-메틸피리딘-2-일)메틸]카르바메이트



- [0579]
- [0580] 1-(5-메틸피리딘-2-일)메탄아민 (150 mg, 1.23 mmol)을 처음에 수산화나트륨 용액 (물 중 1N) 4.1 ml에 충전하고, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (340 μ l, 1.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 물로 2회 및 포화 NaCl 용액으로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (10 g 바이오타지 스냅 카트리지 울트라®; 바이오타지-이솔레라-원®; CH/EA 구매, TLC: CH/EA 1/1)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 168 mg (100% 순도, 이론치의 62%)을 수득하였다.

- [0581] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.50$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 223$ $[M+H]^+$
- [0582] 실시예 45A
- [0583] 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸-1,5-디메틸피리디늄 아이오다이드



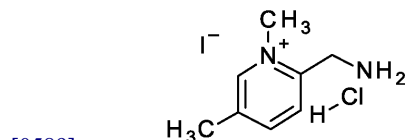
- [0584]
- [0585] 밀폐된 용기에서, 아세톤 1.6 ml 중 tert-부틸 [(5-메틸피리딘-2-일)메틸]카르바메이트 (372 mg, 78% 순도,

1.31 mmol) 및 아이오도메탄 (98 μ l, 1.6 mmol)을 75°C에서 밤새 진탕시켰다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류 물을 아세트니트릴로부터 3회 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 597 mg (98% 순도, 이론치의 123%)을 수득하였다.

[0586] LC-MS (방법 2): R_t = 0.66분; MS (ESIpos): m/z = 237 $[M-I]^+$

[0587] 실시예 46A

[0588] 2-(아미노메틸)-1,5-디메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1)

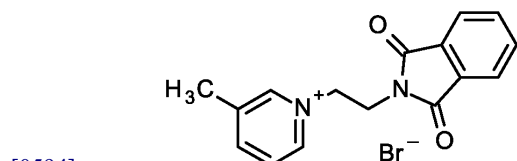


[0590] 디옥산 중 염산 (4.1 ml, 4.0 M, 16 mmol)을 2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸-1,5-디메틸피리디늄 아이오다이드 (597 mg, 1.64 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 아세트니트릴로부터 3회 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 483 mg (95% 순도, 이론치의 93%)을 수득하였다.

[0591] LC-MS (방법 1): R_t = 1.67분; MS (ESIpos): m/z = 137 $[M-I-HCl]^+$

[0592] 실시예 47A

[0593] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-메틸피리디늄 브로마이드



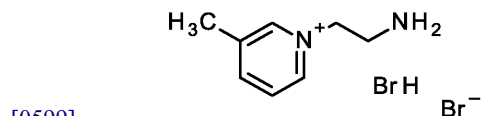
[0594]

[0595] 3-메틸피리딘 (2.00 g, 21.5 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (5.46 g, 21.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드를 회전 증발기 상에서 제거하고, 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르와 함께 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 6.39 g (96% 순도, 이론치의 82%)을 수득하였다.

[0596] LC-MS (방법 2): R_t = 0.60분; MS (ESIpos): m/z = 268 $[M-Br]^+$

[0597] 실시예 48A

[0598] 1-(2-아미노에틸)-3-메틸피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1)



[0599]

[0600] 진한 브로민화수소산 (물 중 48% 농도) 25 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-메틸피리디늄 브로마이드 (6.39 g, 18.4 mmol)를 환류 하에 100°C에서 밤새 가열하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 후자를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 4.55 g (이론치의 83%)을 수득하였다.

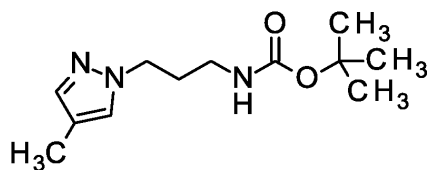
[0601] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.518 (16.00), 3.544 (1.90), 4.829 (1.79), 4.843 (3.01), 4.857 (1.68), 8.101 (2.52), 8.117 (3.09), 8.121 (3.19), 8.136 (2.60), 8.494 (1.72), 8.514 (1.56), 8.894

(1.57), 8.909 (1.50), 9.016 (2.34).

[0602] 실시예 49A

[0603] tert-부틸 [3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로필]카르바메이트

[0604]



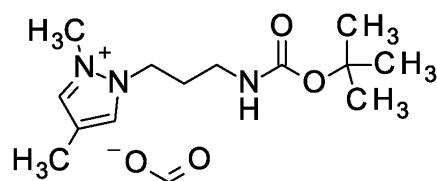
[0605] 3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로판-1-아민 (350 mg, 2.51 mmol)을 처음에 테트라히드로푸란 10 ml에 충전하고, 0℃로 냉각시켰다. 이 온도에서, 트리에틸아민 (1.1 ml, 7.5 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (46.1 mg, 377 μmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (610 μl, 2.6 mmol)를 연속으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하고, 유기 상을 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 537 mg (43% 순도, 이론치의 39%)을 수득하였다.

[0606] LC-MS (방법 6): $R_t = 2.18$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 240$ $[M+H]^+$

[0607] 실시예 50A

[0608] 1-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-2,4-디메틸-1H-피라졸-2-움 포르메이트

[0609]



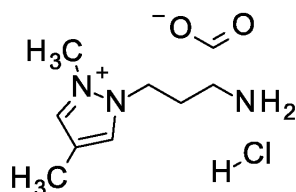
[0610] 밀폐된 용기에서, 아세톤 2.7 ml 중 tert-부틸 [3-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)프로필]카르바메이트 (537 mg, 2.24 mmol; 43% 순도) 및 아이오도메탄 (170 μl, 2.7 mmol)을 75℃에서 밤새 진탕시켰다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μm, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트ونی트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 403 mg (70% 순도, 이론치의 33%)을 수득하였다.

[0611] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.41$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 254$ $[M-I]^+$

[0612] 실시예 51A

[0613] 1-(3-아미노프로필)-2,4-디메틸-1H-피라졸-2-움 포르메이트 히드로클로라이드 (1:1:1)

[0614]

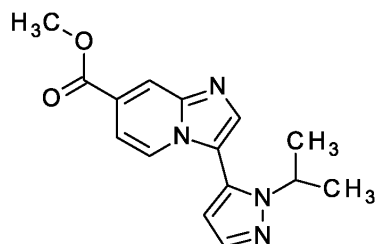


[0615] 디옥산 중 염산 (2.6 ml, 4.0 M, 11 mmol)을 1-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-2,4-디메틸-1H-피라졸-2-움 포르메이트 (403 mg, 1.06 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시키고, 잔류물을 아세트ونی트릴로부터 3회 더 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 331 mg (98% 순도, 이론치의 97%)을 수득하였다.

[0616] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.24$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 154$ $[M-I-HCl]^+$

[0617] 실시예 52A

[0618] 메틸 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



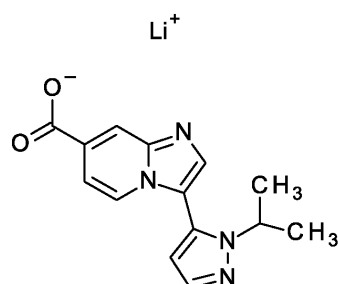
[0619]

[0620] 아르곤 하에, 메틸 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (200 mg, 662 μmol), (1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)붕산 (122 mg, 795 μmol) 및 탄산칼륨 (302 mg, 2.2 mmol)을 처음에 디옥산 4 ml에 충전하고, 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, [1,1-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐 / 디클로로메탄 착물 (27.0 mg, 33.1 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹이고, 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (10 g 바이오타지 스냅 카트리지 울트라®; 바이오타지-이슬레라-원®; CH/EA 구배, 12% EA- 100% EA; 유량: 36 ml/분; TLC: CH/EA 1/1)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 80 mg (89% 순도, 이론치의 38%)을 수득하였다.

[0621] LC-MS (방법 2): R_t = 1.36분; MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

[0622] 실시예 53A

[0623] 리튬 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트



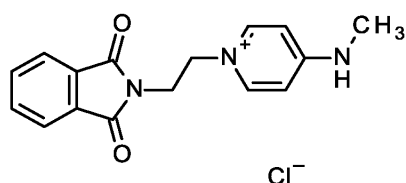
[0624]

[0625] 메틸 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (80.0 mg, 89% 순도, 250 μmol)를 처음에 테트라히드로푸란/물 3:1 5 ml에 충전하고, 수산화리튬 (12.0 mg, 500 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴/물 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 90 mg (100% 순도, 이론치의 130%)을 수득하였다.

[0626] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.356 (15.82), 1.373 (16.00), 4.352 (0.43), 4.368 (1.10), 4.385 (1.48), 4.401 (1.09), 4.418 (0.43), 6.606 (3.63), 6.611 (3.85), 7.449 (1.57), 7.468 (1.66), 7.674 (0.65), 7.700 (3.24), 7.704 (3.36), 7.765 (4.34), 7.988 (3.46), 8.004 (1.93).

[0627] 실시예 54A

[0628] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드



[0629]

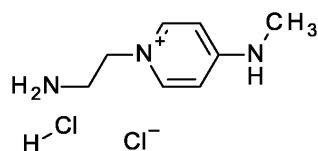
[0630] N-메틸피리딘-4-아민 (1.00 g, 9.25 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 10 ml에 충전하고, 2-(2-클로로에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (1.94 g, 9.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.99 g (100% 순도, 이론치의 68%)을 수득하였다.

[0631] LC-MS (방법 2): R_t = 0.67분; MS (ESIpos): m/z = 282 $[M-Cl]^{-+}$

[0632] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.857 (16.00), 2.867 (15.78), 3.981 (3.82), 3.991 (4.85), 4.002 (3.96), 4.357 (4.07), 4.368 (4.70), 4.378 (3.51), 6.801 (2.60), 6.806 (2.94), 6.816 (2.64), 6.821 (2.88), 6.882 (3.22), 6.888 (2.82), 6.897 (3.19), 6.903 (2.74), 7.835 (2.94), 7.840 (2.53), 7.844 (4.04), 7.848 (5.05), 7.853 (12.68), 7.861 (12.85), 7.866 (5.22), 7.871 (3.90), 7.874 (2.34), 7.879 (2.71), 8.141 (3.12), 8.145 (3.18), 8.156 (3.02), 8.160 (3.03), 8.350 (2.91), 8.353 (2.83), 8.365 (2.82), 8.368 (2.70), 9.077 (2.07), 9.087 (2.03).

[0633] 실시예 55A

[0634] 1-(2-아미노에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



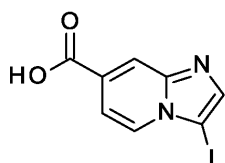
[0635]

[0636] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 (16.0 g, 50.2 mmol)를 진한 염산 100 ml 중에서 100℃에서 2일 동안 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 12 g (100% 순도, 이론치의 106%)을 수득하였다.

[0637] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.892 (15.95), 2.904 (16.00), 3.286 (3.87), 3.299 (3.90), 4.462 (4.14), 4.477 (7.20), 4.491 (3.94), 6.910 (2.46), 6.917 (3.11), 6.928 (2.52), 6.935 (3.26), 6.962 (2.92), 6.968 (2.48), 6.980 (2.92), 6.986 (2.51), 8.188 (3.45), 8.206 (3.36), 8.384 (3.46), 8.402 (3.34), 8.575 (3.87), 9.081 (1.81).

[0638] 실시예 56A

[0639] 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산



[0640]

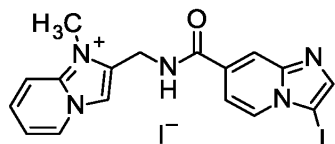
[0641] 메틸 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (1.00 g, 3.31 mmol)를 처음에 테트라히드로푸란 20 ml에 충전하고, 수산화리튬 용액 (6.6 ml, 1.0 M, 6.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란을 회전 증발기 상에서 제거하고, 수성 잔류물을 4 N 염산을 사용하여 산성화시켰다 (pH 3). 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 아세토니트릴로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 더 많은 고체가 여과물로부터 침전되었다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 아세토니트릴로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 총 743 mg (100% 순도, 이론치의 78%)을 수득하였다.

[0642] LC-MS (방법 2): R_t = 0.67분; MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^{+}$

[0643] 실시예 57A

[0644] 2-({[(3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노}메틸)-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-ium 아이오

다이트



[0645]

[0646]

3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (81.4 mg, 283 μ mol)을 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 2-(아미노메틸)-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-옴 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (92.0 mg, 283 μ mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (81.3 mg, 424 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (104 mg, 848 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하여 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 121 mg (100% 순도, 이론치의 99%)을 수득하였다.

[0647]

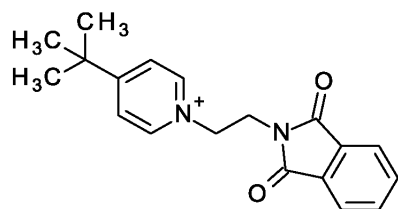
LC-MS (방법 2): $R_t = 0.71$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M-I]^+$

[0648]

실시예 58A

[0649]

4-tert-부틸-1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]피리디늄 브로마이드



[0650]

 Br^-

[0651]

4-tert-부틸피리딘 (540 μ l, 3.7 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 5 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (940 mg, 3.70 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 메틸 tert-부틸 에테르를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 다시 농축시켰다. 잔류물을 고진공 하에 48시간 동안 건조시킨 다음, 한 번 더 메틸 tert-부틸 에테르와 함께 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 최종적으로 테트라히드로푸란과 함께 교반하고, 고체를 흡인 하에 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.06 g (100% 순도, 이론치의 74%)을 수득하였다.

[0652]

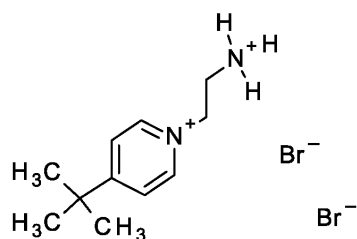
LC-MS (방법 2): $R_f = 0.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 309$ $[M-Br]^+$

[0653]

실시예 59A

[0654]

1-(2-암모니오에틸)-4-tert-부틸피리디늄 디브로마이드



[0655]

[0656]

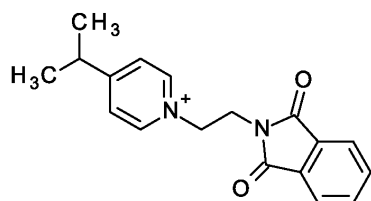
진한 브로민화수소산 (물 중 48% 농도) 14 ml 중 4-tert-부틸-1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]피리디늄 브로마이드 (1.06 g, 2.72 mmol)를 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고, 버리고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하고, 고체를 흡인 하에 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 799 mg (100% 순도, 이론치의 86%)을 수득하였다.

[0657] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.14$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 179$ $[M-H-2Br]^+$

[0658] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.381 (16.00), 3.522 (0.54), 4.808 (0.43), 4.823 (0.66), 4.837 (0.40), 8.075 (0.41), 8.241 (1.13), 8.258 (1.18), 8.956 (0.88), 8.973 (0.81).

[0659] 실시예 60A

[0660] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-이소프로필피리디늄 브로마이드



Br^-

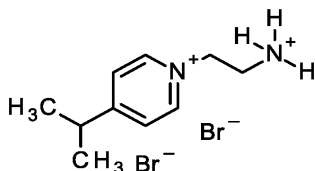
[0661]

[0662] 4-이소프로필피리딘 (500 mg, 4.13 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 5.5 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (1.05 g, 4.13 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르와 함께 교반하고, 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.28 g (93% 순도, 이론치의 77%)을 수득하였다.

[0663] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 295$ $[M-Br]^+$

[0664] 실시예 61A

[0665] 1-(2-암모니오에틸)-4-이소프로필피리디늄 디브로마이드



[0666]

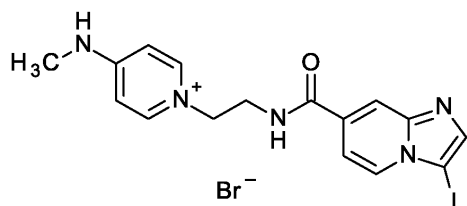
[0667] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-이소프로필피리디늄 브로마이드 (1.28 g, 3.41 mmol)를 처음에 진한 브로민화수소산 (물 중 48% 농도) 18 ml에 충전하고, 100°C에서 48시간 동안 교반하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고, 버리고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하고, 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 920 mg (95% 순도, 이론치의 79%)을 수득하였다.

[0668] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.14$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 166$ $[M-HBr-Br]^+$

[0669] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.43), 1.288 (15.93), 1.305 (16.00), 3.220 (0.92), 3.237 (1.20), 3.254 (0.88), 3.376 (1.32), 4.793 (1.41), 4.807 (2.21), 4.822 (1.33), 8.070 (1.24), 8.135 (3.54), 8.152 (3.67), 8.943 (2.76), 8.959 (2.56).

[0670] 실시예 62A

[0671] 1-(2-((3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐)아미노)에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드



[0672]

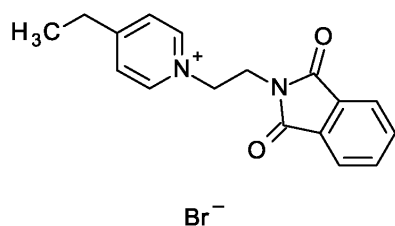
[0673] 3-아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (550 mg, 1.91 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1) (657 mg, 2.10 mmol)를 처음에 디클로로메탄 30 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (549 mg, 2.86 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (700 mg, 5.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이솔루트®에 적용하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (28 g 스냅 카트리지 KP-NH 바이오타지®; 바이오타지-이솔라-원®; 디클로로메탄/메탄올 구배 10% 메탄올에서 40% 메탄올)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 797 mg (95% 순도, 이론치의 79%)을 수득하였다.

[0674] LC-MS (방법 2): R_t = 0.68분; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M-Br]^+$

[0675] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.950 (1.15), 0.968 (2.48), 0.986 (1.39), 1.116 (0.45), 1.453 (0.54), 1.470 (0.82), 1.488 (0.58), 2.107 (7.82), 2.136 (0.45), 2.163 (0.59), 2.181 (0.96), 2.199 (0.50), 2.861 (15.62), 2.873 (16.00), 2.943 (10.33), 2.965 (1.51), 2.982 (1.52), 2.997 (0.96), 3.040 (1.42), 3.122 (0.68), 3.162 (1.20), 3.176 (1.24), 3.226 (2.11), 3.706 (4.43), 3.718 (4.65), 3.732 (2.16), 4.304 (3.83), 4.318 (5.58), 4.330 (3.64), 5.756 (0.75), 6.571 (0.92), 6.574 (0.83), 6.587 (1.01), 6.810 (2.49), 6.817 (3.46), 6.828 (2.44), 6.835 (3.81), 6.848 (3.50), 6.854 (2.40), 6.866 (3.32), 6.873 (2.57), 7.361 (3.69), 7.364 (4.05), 7.379 (3.74), 7.382 (4.20), 7.872 (11.63), 8.081 (8.11), 8.106 (3.63), 8.293 (3.37), 8.310 (3.37), 8.395 (5.54), 8.413 (5.27), 8.599 (2.60), 8.611 (2.48), 8.852 (1.67), 8.866 (3.40), 8.881 (1.72).

[0676] 실시예 63A

[0677] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-에틸피리디늄 브로마이드



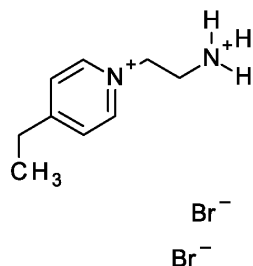
[0678]

[0679] 4-에틸피리딘 (530 μ l, 4.7 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 6 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (1.19 g, 4.67 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르와 함께 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.35 g (85% 순도, 이론치의 68%)을 수득하였다.

[0680] LC-MS (방법 3): R_t = 0.44분; MS (ESIpos): m/z = 281 $[M-Br]^+$

[0681] 실시예 64A

[0682] 1-(2-암모니오에틸)-4-에틸피리디늄 디브로마이드



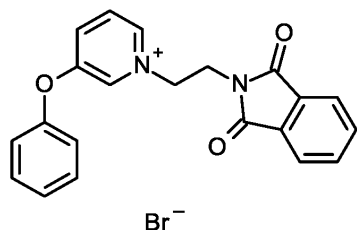
[0683]

[0684] 진한 브로민화수소산 (물 중 48% 농도) 21 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-에틸피리디늄 브로마이드 (1.35 g, 3.74 mmol)를 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고, 여과물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하고, 고체를 흡인 하에 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.11 g (이론치의 95%)을 수득하였다.

[0685] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (1.05), 1.262 (7.42), 1.281 (16.00), 1.300 (7.52), 2.731 (7.67), 2.772 (0.63), 2.891 (9.39), 2.907 (1.82), 2.926 (5.16), 2.945 (5.01), 2.964 (1.57), 3.412 (0.54), 3.485 (1.27), 3.500 (2.39), 3.514 (2.45), 3.526 (1.50), 3.542 (0.93), 3.560 (0.43), 3.637 (0.49), 3.652 (0.87), 3.668 (0.43), 3.971 (1.82), 4.782 (2.02), 4.797 (3.46), 4.810 (1.96), 7.953 (1.42), 8.049 (1.89), 8.089 (5.82), 8.106 (5.78), 8.914 (3.80), 8.930 (3.70).

[0686] 실시예 65A

[0687] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-페녹시피리디늄 브로마이드



[0688]

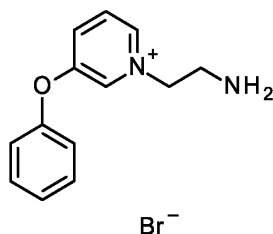
[0689] 3-페녹시피리딘 (500 mg, 2.92 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 3.8 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (742 mg, 2.92 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 회전 증발기 상에서 농축시키고, 잔류물을 메틸 tert-부틸 에테르와 함께 교반하였다. 메틸 tert-부틸 에테르를 가만히 따르고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 1.1 g (78% 순도, 이론치의 69%)을 수득하였다.

[0690] LC-MS (방법 2): R_t = 0.95분; MS (ESIpos): m/z = 345 $[\text{M}-\text{Br}]^+$

[0691] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.106 (0.80), 2.328 (0.49), 2.670 (0.44), 2.731 (1.84), 2.766 (0.46), 2.778 (0.44), 2.891 (2.16), 3.853 (0.74), 3.866 (1.03), 3.880 (0.59), 3.932 (0.49), 4.153 (2.44), 4.165 (3.19), 4.177 (2.57), 4.311 (0.54), 4.325 (0.93), 4.338 (0.55), 4.819 (2.60), 4.831 (3.18), 4.843 (2.32), 7.064 (0.70), 7.083 (0.80), 7.107 (4.54), 7.126 (5.46), 7.129 (4.33), 7.197 (0.44), 7.258 (1.22), 7.276 (2.98), 7.295 (1.95), 7.395 (3.84), 7.416 (4.99), 7.434 (3.42), 7.450 (0.48), 7.831 (1.77), 7.848 (1.63), 7.857 (1.39), 7.863 (2.38), 7.866 (2.64), 7.878 (16.00), 7.903 (1.24), 8.115 (1.83), 8.129 (1.93), 8.136 (2.26), 8.151 (2.24), 8.165 (0.97), 8.313 (1.99), 8.318 (1.92), 8.335 (1.56), 8.340 (1.62), 8.371 (0.60), 8.382 (0.74), 8.992 (2.61), 9.008 (2.49), 9.215 (3.17).

[0692] 실시예 66A

[0693] 1-(2-아미노에틸)-3-페녹시피리디늄 브로마이드



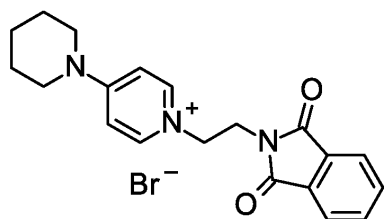
[0694]

[0695] 진한 브로민화수소산 (물 중 48% 농도) 14 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-3-페녹시피리디늄 브로마이드 (1.10 g, 2.59 mmol)를 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 고체를 여과하고, 여과물을 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올/테트라히드로푸란과 함께 교반하고, 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 593 mg (이론치의 78%)을 수득하였다.

[0696] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.75), 0.146 (0.60), 1.760 (0.99), 2.328 (0.99), 2.367 (1.04), 2.670 (0.97), 2.710 (0.91), 2.773 (0.63), 2.864 (0.52), 3.531 (7.25), 3.601 (0.99), 3.634 (0.60), 3.650 (1.14), 4.855 (10.05), 6.971 (0.78), 7.098 (0.97), 7.226 (0.80), 7.265 (13.82), 7.285 (16.00), 7.338 (3.84), 7.356 (8.82), 7.375 (5.30), 7.527 (11.00), 7.547 (14.84), 7.567 (7.68), 7.876 (1.08), 8.048 (6.30), 8.169 (4.92), 8.184 (5.20), 8.191 (7.94), 8.206 (8.17), 8.257 (6.68), 8.281 (3.99), 8.829 (5.54), 8.842 (5.33), 9.055 (9.73).

[0697] 실시예 67A:

[0698] 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(피페리딘-1-일)피리디늄 브로마이드



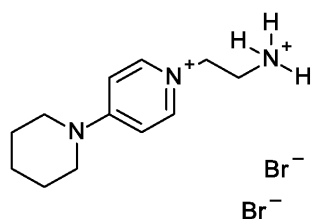
[0699]

[0700] 4-(피페리딘-1-일)피리딘 (500 mg, 3.08 mmol)을 처음에 N,N-디메틸포름아미드 4 ml에 충전하고, 2-(2-브로모에틸)-1H-이소인돌-1,3(2H)-디온 (783 mg, 3.08 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 692 mg (100% 순도, 이론치의 54%)을 수득하였다.

[0701] LC-MS (방법 2): R_t = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 336 $[\text{M}-\text{Br}]^+$

[0702] 실시예 68A:

[0703] 1-(2-암모니오에틸)-4-(피페리딘-1-일)피리디늄 디브로마이드



[0704]

[0705] 수성 브로민화수소산 (48% 농도) 9 ml 중 1-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에틸]-4-(피페리딘-1-일)피리디늄 브로마이드 (690 mg, 1.66 mmol)를 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각시, 고체가 침전되었다. 후자를 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 한 번 더, 고체를 수성 브로민화수소산

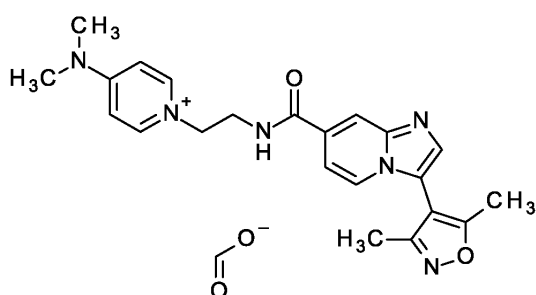
(48% 농도) 9 ml에 녹이고, 혼합물을 110℃에서 1.5일 동안 교반하였다. 이어서, 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 버렸다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 테트라히드로푸란과 함께 교반하였다. 고체를 흡인 하에 여과하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 390 mg (이론치의 64%)을 수득하였다.

[0706] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.18), 0.008 (2.12), 1.596 (12.04), 1.605 (10.17), 1.689 (5.81), 1.701 (5.76), 3.333 (5.34), 3.346 (5.36), 3.479 (2.67), 3.542 (0.88), 3.695 (12.37), 3.708 (16.00), 3.722 (12.32), 4.367 (5.26), 4.382 (9.20), 4.396 (4.81), 7.280 (13.14), 7.300 (13.63), 8.011 (5.15), 8.207 (10.12), 8.225 (9.57).

[0707] 작업 실시예:

[0708] 실시예 1

[0709] 4-(디메틸아미노)-1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]피리디늄 포르메이트



[0710]

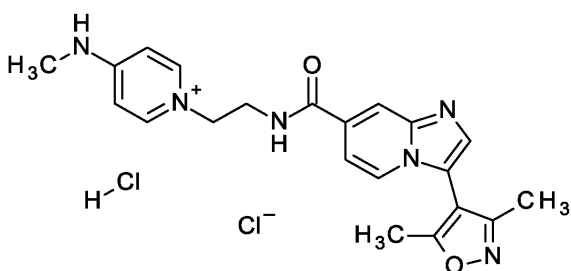
[0711] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μmol) 및 1-(2-아미노에틸)-4-(디메틸아미노)피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1) (63.6 mg, 194 μmol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트ونی트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 아세트ونی트릴/물로부터 밤새 동결 건조시켰다. 표제 화합물 50 mg (이론치의 56%, 98% 순도)을 수득하였다.

[0712] LC-MS (방법 2): R_t = 0.63분; MS (ESIpos): m/z = 405 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0713] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.114 (10.41), 2.323 (10.60), 3.155 (16.00), 3.748 (1.56), 3.760 (1.60), 4.405 (1.64), 7.005 (2.22), 7.023 (2.22), 7.304 (0.94), 7.321 (0.91), 7.860 (2.03), 8.207 (2.56), 8.339 (1.60), 8.508 (1.17).

[0714] 실시예 2

[0715] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1)



[0716]

[0717] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피

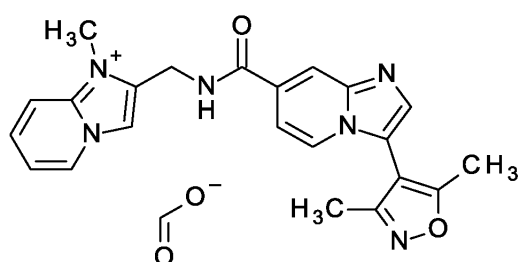
리디늄 포르메이트 (500 mg, 1.15 mmol)를 처음에 4 N 수성 염산 1.1 ml에 충전하고, 5분 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시켰다. 이 작업을 4회 반복하였다. 잔류물을 물 5 ml 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 표제 화합물 507 mg (이론치의 96%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0718] LC-MS (방법 2): R_t = 0.60분; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M-HCl-Cl]^+$

[0719] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: 2.173 (15.69), 2.395 (16.00), 2.854 (5.59), 2.866 (5.59), 3.757 (0.80), 3.770 (1.79), 3.783 (1.85), 3.796 (0.88), 4.404 (1.51), 4.416 (2.17), 4.428 (1.38), 6.837 (1.00), 6.843 (1.21), 6.855 (1.07), 6.862 (1.24), 6.917 (0.98), 6.934 (0.97), 7.801 (1.01), 7.814 (0.74), 8.182 (1.32), 8.200 (1.30), 8.379 (1.33), 8.397 (1.32), 8.522 (3.44), 8.635 (1.76), 8.653 (1.67), 9.061 (0.52), 9.732 (0.62).

[0720] 실시예 3

[0721] 2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노메틸]-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-옴 포르메이트



[0722]

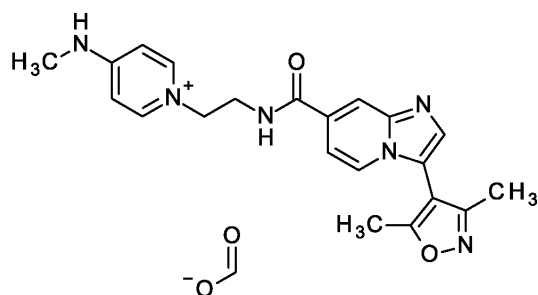
[0723] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μ mol) 및 (2-아미노메틸)-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-옴 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (63.3 mg, 194 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분석을 합하고, 농축시키고, 아세토니트릴/물로부터 밤새 동결건조시켰다. 표제 화합물 55 mg (이론치의 62%, 99% 순도)을 수득하였다.

[0724] LC-MS (방법 2): R_t = 0.60분; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M-HCO_2]^+$

[0725] ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: -0.007 (0.47), 1.563 (0.49), 2.116 (1.11), 2.124 (16.00), 2.146 (0.71), 2.325 (0.96), 2.333 (15.60), 3.495 (0.42), 3.898 (0.49), 4.073 (13.30), 4.856 (2.06), 4.866 (1.99), 7.442 (1.17), 7.445 (1.18), 7.457 (1.15), 7.460 (1.13), 7.522 (0.76), 7.535 (1.49), 7.549 (0.80), 7.884 (4.49), 8.007 (0.79), 8.025 (1.04), 8.040 (0.88), 8.206 (1.72), 8.225 (1.36), 8.262 (1.61), 8.277 (1.50), 8.352 (2.28), 8.427 (1.67), 8.546 (1.75), 8.899 (1.07), 8.912 (1.03), 10.079 (0.51), 10.089 (0.91), 10.100 (0.48).

[0726] 실시예 4

[0727] 1-[2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0728]

[0729]

제조 방법 1:

[0730]

3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (865 mg, 3.36 mmol)을 처음에 디클로로메탄 10 ml에 충전하고, 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (1.16 g, 3.70 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (1.23 g, 10.1 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (967 mg, 5.04 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (110 g 바이오타지 NH-스냅 카트리지®; 바이오타지-이솔레라-원®; 디클로로메탄/메탄올 구매 2% 메탄올 - 40% 메탄올; 유량: 100 ml/분)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 10 ml 물/아세트니트릴 중에 용해시키고, 포름산 3 ml를 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구매: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 여러 부분으로 정제하였다. 이로써 2개의 생성물-함유 분획을 수득하였다. 제1 생성물-함유 분획을 농축시키고, 동결건조시켰다. 표제 화합물 167 mg (이론치의 11%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0731]

LC-MS (방법 2): $R_t = 0.60$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0732]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 2.114 (15.52), 2.323 (16.00), 2.854 (6.29), 3.714 (2.38), 3.725 (2.45), 4.332 (2.60), 6.835 (1.27), 6.854 (0.92), 6.886 (0.97), 7.290 (1.24), 7.304 (1.20), 7.863 (2.79), 8.119 (1.21), 8.177 (1.95), 8.217 (1.27), 8.228 (1.17), 8.312 (1.39), 8.329 (1.31), 8.541 (1.49).

[0733]

제2 생성물-함유 분획을 농축시키고, 아세트니트릴/물 10 ml 중에 용해시키고, 포름산 3 ml를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구매: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 표제 화합물 360 mg (이론치의 25%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0734]

LC-MS (방법 2): $R_t = 0.62$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 391$ $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0735]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 2.116 (15.89), 2.325 (16.00), 2.857 (5.52), 2.869 (5.49), 3.700 (1.07), 3.714 (2.07), 3.726 (2.13), 3.740 (1.12), 4.316 (1.56), 4.330 (2.23), 4.342 (1.44), 6.842 (1.29), 6.856 (2.89), 6.873 (1.11), 7.274 (1.48), 7.277 (1.50), 7.295 (1.54), 7.866 (3.76), 8.105 (1.38), 8.123 (1.24), 8.164 (2.85), 8.222 (1.71), 8.240 (1.61), 8.310 (1.37), 8.327 (1.27), 8.449 (1.14), 8.922 (0.42), 9.085 (0.53).

[0736]

제조 방법 2:

[0737]

단계 1: 이온 교환기 충전:

[0738]

엠버라이트 IRA 410 클로라이드 형태 90 ml를 비어있는 카트리지에 충전하였다. 1 M 수성 포름산나트륨 용액 500 ml에 이어서 물 500 ml를 이온 교환기에 통과시켰다.

[0739]

단계 2: 클로라이드/포르메이트 교환:

[0740]

1-[2-({3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일}카르보닐)아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 (1.00 g, 2.34 mmol)를 물 3 ml 중에 용해시키고, 단계 1에 기재된 이온 교환기에 통과시켰다.

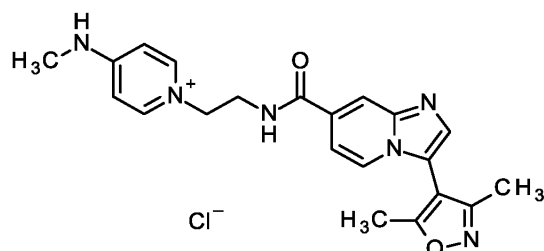
다. 이온 교환기를 물 250 ml로 세척하고, 합한 여과물을 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 세 부분으로 나누고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 787 mg (100% 순도, 이론치의 77%)을 수득하였다.

[0741] LC-MS (방법 2): R_t = 0.59분; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M-HCO_2]^+$

[0742] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.115 (15.84), 2.324 (16.00), 2.856 (4.73), 2.868 (4.74), 3.698 (0.94), 3.712 (1.91), 3.724 (1.98), 3.738 (0.99), 4.311 (1.51), 4.325 (2.18), 4.337 (1.40), 6.842 (1.55), 6.853 (2.27), 6.860 (1.64), 7.272 (1.35), 7.290 (1.40), 7.864 (3.67), 8.100 (1.35), 8.118 (1.15), 8.161 (2.47), 8.220 (1.44), 8.238 (1.40), 8.306 (1.26), 8.323 (1.24), 8.440 (1.95).

[0743] 실시예 5:

[0744] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드



[0745]

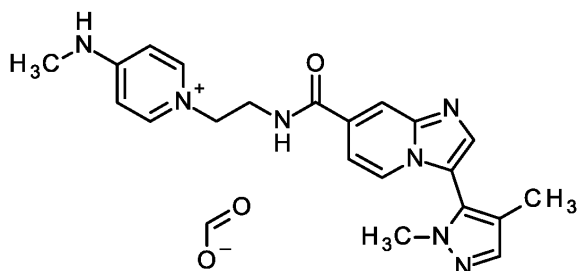
[0746] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (2.97 g, 10.64 mmol) 및 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디클로라이드 (2.38 g, 10.64 mmol)를 처음에 디클로로메탄 30 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록실로라이드 (3.09 g, 16.1 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (3.90 g, 31.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이솔루트®에 적용하고, 칼럼 크로마토그래피 (375 g 바이오타지 스냅 카트리지 KP-NH®; 바이오타지-이솔레라-원®; 디클로로메탄/메탄올 구배 5% 메탄올 - 40% 메탄올; 유량: 150 ml/분)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 2.55 g (100% 순도, 이론치의 56%)을 수득하였다.

[0747] LC-MS (방법 2): R_t = 0.60분; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M-Cl]^-$

[0748] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.118 (15.72), 2.327 (16.00), 2.861 (11.94), 2.943 (0.44), 3.323 (1.28), 4.336 (1.43), 4.349 (2.05), 4.361 (1.30), 6.845 (1.22), 6.864 (2.11), 6.887 (1.07), 7.290 (1.49), 7.293 (1.39), 7.307 (1.50), 7.311 (1.44), 7.868 (5.44), 8.119 (1.20), 8.137 (1.24), 8.190 (2.69), 8.223 (2.08), 8.241 (1.97), 8.319 (1.35), 8.337 (1.24), 9.027 (0.44).

[0749] 실시예 6

[0750] 1-[2-({[3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0751]

[0752]

3-(1,4-디메틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (59.0 mg, 230 μmol) 및 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (72.1 mg, 230 μmol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (66.2 mg, 345 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (84.4 mg, 691 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 증발에 의해 농축시켰다. 표제 화합물 41 mg (이론치의 39%, 96% 순도)을 수득하였다.

[0753]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.66분; MS (ESIpos): m/z = 390 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0754]

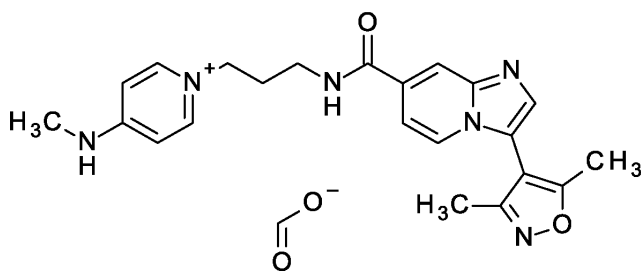
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: -0.008 (0.95), 0.008 (0.79), 1.069 (0.58), 1.872 (14.04), 2.103 (0.48), 2.144 (0.44), 2.860 (4.76), 3.637 (0.99), 3.652 (16.00), 3.717 (1.54), 3.729 (1.59), 3.901 (0.52), 4.315 (1.25), 4.329 (1.85), 4.341 (1.16), 6.839 (1.01), 6.856 (1.95), 6.874 (0.87), 6.880 (0.79), 7.316 (1.27), 7.334 (1.33), 7.508 (3.86), 7.980 (4.00), 8.046 (1.62), 8.064 (1.52), 8.112 (1.07), 8.129 (1.06), 8.205 (2.13), 8.312 (1.17), 8.330 (1.09), 8.557 (2.73), 9.144 (0.41).

[0755]

실시예 7

[0756]

1-[3-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)프로필]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0757]

[0758]

3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μmol) 및 1-(3-아미노프로필)-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1) (63.6 mg, 194 μmol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 41 mg (이론치의 44%, 95% 순도)을 수득하였다.

[0759]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.64분; MS (ESIpos): m/z = 405 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

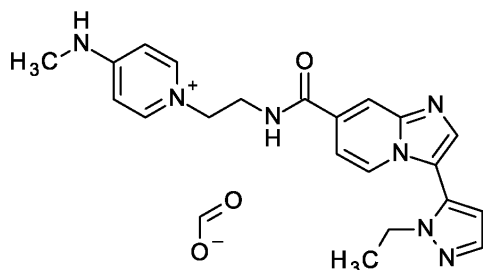
[0760]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 2.035 (0.42), 2.052 (1.54), 2.068 (2.34), 2.085 (1.61), 2.112 (3.08), 2.123 (15.78), 2.152 (0.46), 2.320 (2.82), 2.333 (16.00), 2.849 (6.22), 2.861 (6.05), 3.157 (0.85), 3.300 (0.96), 3.316 (2.41), 3.330 (2.39), 3.346 (0.94), 4.207 (1.77), 4.224 (3.47), 4.241

(1.74), 6.850 (1.17), 6.868 (1.20), 6.912 (1.11), 6.929 (1.14), 7.361 (1.78), 7.381 (1.83), 7.697 (0.70), 7.863 (4.51), 8.163 (1.59), 8.166 (1.67), 8.181 (1.60), 8.184 (1.64), 8.230 (6.07), 8.248 (1.93), 8.364 (1.60), 8.382 (1.59), 8.432 (4.36), 8.943 (0.81), 9.088 (0.47).

[0761] 실시예 8

[0762] 1-[2-({[3-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0763]

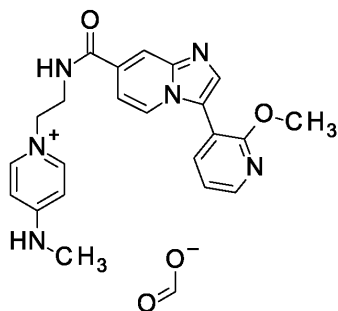
[0764] 3-(1-에틸-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (39.0 mg, 152 μ mol) 및 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (47.6 mg, 152 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (43.8 mg, 228 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (55.8 mg, 457 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트ونی트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 아세트ونی트릴/물로부터 밤새 동결건조시켰다. 표제 화합물 15 mg (이론치의 22%, 96% 순도)을 수득하였다.

[0765] LC-MS (방법 2): R_t = 0.67분; MS (ESI^{neg}): m/z = 388 $[M-HCO_2-2H]^-$

[0766] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.68), -0.008 (6.13), 0.008 (5.34), 0.146 (0.68), 1.272 (7.25), 1.290 (16.00), 1.308 (7.36), 2.150 (0.84), 2.328 (1.36), 2.367 (1.00), 2.670 (1.39), 2.710 (1.10), 2.860 (8.27), 2.869 (7.96), 3.714 (3.04), 3.727 (3.12), 4.063 (2.04), 4.081 (6.31), 4.099 (6.21), 4.117 (1.94), 4.323 (3.61), 6.692 (6.31), 6.697 (6.39), 6.838 (3.22), 6.847 (3.46), 6.857 (3.35), 7.319 (2.59), 7.337 (2.67), 7.716 (6.05), 7.720 (6.00), 7.793 (0.60), 8.011 (8.56), 8.100 (2.12), 8.115 (2.33), 8.184 (4.84), 8.280 (3.43), 8.298 (5.18), 8.316 (2.15), 8.559 (5.39), 8.792 (1.28), 9.022 (1.36).

[0767] 실시예 9

[0768] 1-[2-({[3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0769]

[0770] 3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (47.7 mg, 92% 순도, 163 μ mol) 및 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (51.1 mg, 163 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 5.3 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (46.9 mg, 245 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (59.8 mg, 489 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시

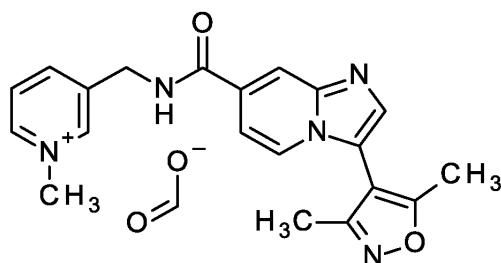
키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μm , 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 49.5 mg (이론치의 64%, 95% 순도)을 수득하였다.

[0771] LC-MS (방법 4): R_t = 0.55분; MS (ESIpos): m/z = 403 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0772] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: -0.008 (1.43), 0.008 (1.23), 2.154 (1.28), 2.857 (4.86), 2.869 (4.85), 2.942 (0.51), 3.715 (1.61), 3.728 (1.56), 3.901 (16.00), 4.315 (1.18), 4.330 (1.65), 4.342 (1.07), 6.837 (0.68), 6.843 (1.17), 6.858 (2.39), 6.874 (1.18), 6.880 (0.69), 7.181 (1.40), 7.193 (1.51), 7.199 (1.44), 7.212 (1.43), 7.263 (1.20), 7.267 (1.20), 7.281 (1.17), 7.285 (1.27), 7.865 (4.02), 7.908 (1.55), 7.913 (1.67), 7.927 (1.59), 7.931 (1.56), 8.110 (1.11), 8.128 (1.21), 8.137 (1.89), 8.156 (3.68), 8.307 (1.14), 8.325 (1.01), 8.340 (1.53), 8.345 (1.56), 8.353 (1.51), 8.358 (1.39), 8.488 (1.48), 8.903 (0.71), 8.915 (0.71), 9.044 (0.51), 9.058 (0.97), 9.071 (0.49).

[0773] 실시예 10

[0774] 3-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노메틸-1-메틸피리디늄 포르메이트



[0775]

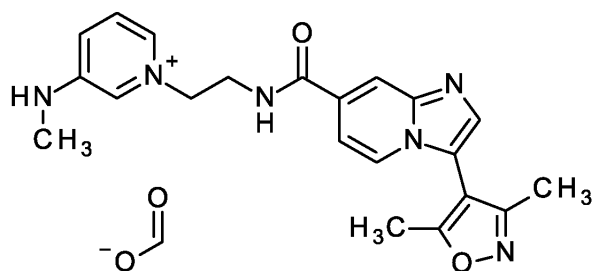
[0776] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μmol) 및 3-(아미노메틸)-1-메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (55.7 mg, 194 μmol)를 처음에 디클로로메탄 6 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μm , 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 재정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 78 mg (이론치의 97%, 98% 순도)을 수득하였다.

[0777] LC-MS (방법 3): R_t = 0.23분; MS (ESIpos): m/z = 362 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0778] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 2.124 (16.00), 2.334 (15.98), 3.431 (0.50), 4.365 (11.33), 4.688 (2.67), 4.702 (2.69), 5.755 (1.65), 7.388 (1.43), 7.392 (1.47), 7.406 (1.46), 7.410 (1.51), 7.891 (5.48), 8.094 (0.88), 8.109 (1.09), 8.114 (1.14), 8.129 (1.01), 8.274 (2.00), 8.292 (1.92), 8.318 (2.71), 8.391 (0.79), 8.537 (1.28), 8.557 (1.17), 8.890 (1.33), 8.905 (1.29), 9.022 (2.16), 9.603 (0.87).

[0779] 실시예 11

[0780] 1-[2-((3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐)아미노)에틸]-3-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0781]

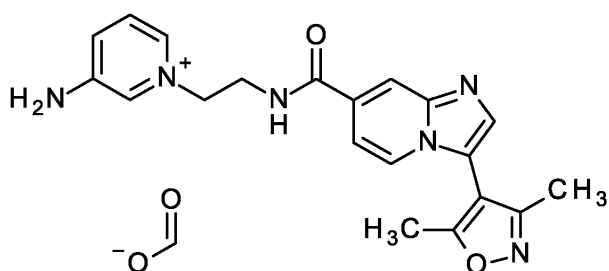
[0782] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (60.0 mg, 233 μmol) 및 1-(2-암모니오에틸)-3-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (73.0 mg, 233 μmol)를 처음에 디클로로메탄 3 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (67.1 mg, 350 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (85.5 mg, 700 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 43 mg (이론치의 42%, 99% 순도)을 수득하였다.

[0783] LC-MS (방법 2): R_t = 0.61분; MS (ESIpos): m/z = 391 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0784] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: -0.149 (0.59), -0.008 (4.93), 0.008 (4.93), 0.146 (0.61), 2.115 (15.55), 2.147 (0.75), 2.323 (16.00), 2.366 (0.66), 2.388 (1.51), 2.670 (0.87), 2.710 (0.76), 2.732 (6.20), 2.745 (6.23), 3.845 (1.56), 3.858 (1.61), 4.611 (1.32), 4.624 (1.98), 4.637 (1.27), 7.180 (0.85), 7.190 (0.89), 7.243 (1.42), 7.247 (1.44), 7.261 (1.42), 7.265 (1.51), 7.580 (0.85), 7.602 (1.21), 7.607 (1.27), 7.681 (1.30), 7.695 (1.41), 7.702 (0.90), 7.717 (0.95), 7.871 (4.82), 8.127 (3.70), 8.139 (1.68), 8.154 (1.86), 8.233 (2.00), 8.251 (1.87), 8.378 (0.78), 8.911 (0.76).

[0785] 실시예 12

[0786] 3-아미노-1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]피리디늄 포르메이트



[0787]

[0788] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-3-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트의 제조에서, 표제 화합물 17 mg (이론치의 17%, 100% 순도)을 부산물로서 수득하였다.

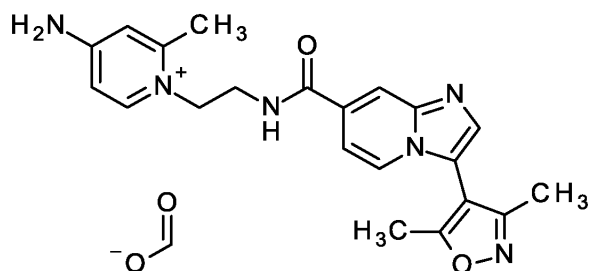
[0789] LC-MS (방법 2): R_t = 0.54분; MS (ESIpos): m/z = 377 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0790] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: -0.149 (0.81), -0.008 (6.93), 0.008 (6.53), 0.146 (0.81), 2.073 (0.94), 2.114 (15.69), 2.322 (16.00), 2.366 (0.52), 2.670 (0.63), 2.710 (0.54), 2.941 (1.11), 3.805 (1.38), 3.817 (1.44), 4.592 (1.69), 6.634 (1.96), 7.260 (1.09), 7.278 (1.15), 7.547 (0.77), 7.572 (1.25), 7.642 (1.00), 7.656 (1.08), 7.678 (0.67), 7.868 (4.82), 8.102 (1.82), 8.116 (1.44), 8.140 (2.00), 8.223 (1.67), 8.241 (1.56), 8.554 (2.52).

[0791] 실시예 13

[0792] 4-아미노-1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-2-메틸

피리디늄 포르메이트



[0793]

[0794]

3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (60.0 mg, 233 μmol) 및 4-아미노-1-(2-암모니오에틸)-2-메틸피리디늄 디브로마이드 (73.0 mg, 233 μmol)를 처음에 디클로로메탄 3 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (67.1 mg, 350 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (85.5 mg, 700 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 재정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 36 mg (이론치의 34%, 96% 순도)을 수득하였다.

[0795]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.61분; MS (ESIpos): m/z = 391 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0796]

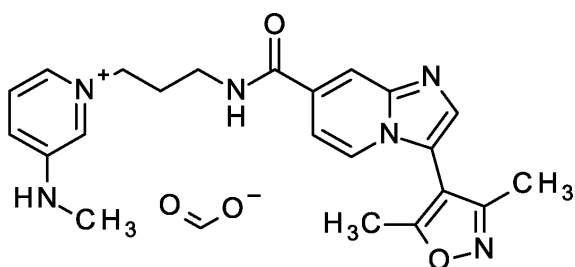
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 1.561 (0.80), 1.573 (0.80), 2.118 (15.68), 2.147 (0.98), 2.326 (16.00), 2.352 (0.47), 2.630 (13.63), 2.670 (0.59), 2.709 (0.44), 3.462 (1.08), 3.778 (2.45), 3.792 (2.52), 3.806 (1.26), 3.895 (1.03), 4.558 (1.57), 4.572 (2.78), 4.586 (1.53), 6.331 (2.50), 7.274 (1.43), 7.292 (1.49), 7.511 (0.86), 7.516 (0.86), 7.533 (1.74), 7.538 (1.83), 7.574 (2.11), 7.596 (1.02), 7.874 (3.58), 7.981 (1.04), 8.150 (2.89), 8.235 (1.56), 8.253 (1.48), 8.400 (2.24), 8.408 (2.28).

[0797]

실시예 14

[0798]

1-[3-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)프로필]-3-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0799]

[0800]

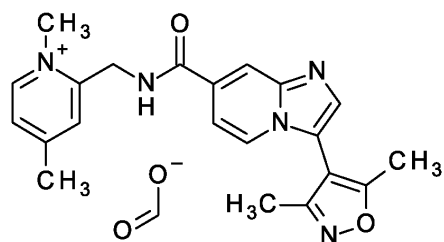
3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (60.0 mg, 233 μmol) 및 1-(3-암모니오프로필)-3-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (76.3 mg, 233 μmol)를 처음에 디클로로메탄 7.5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (67.1 mg, 350 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (85.5 mg, 700 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 직접 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 42 mg (이론치의 40%, 100% 순도)을 수득하였다.

[0801] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.67$ 분; MS (ESI^{neg}): $m/z = 403$ $[M-2H-HCO_2]^-$

[0802] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.55), 0.008 (1.43), 2.124 (15.80), 2.146 (1.04), 2.194 (1.14), 2.210 (1.69), 2.227 (1.16), 2.323 (1.25), 2.333 (16.00), 2.524 (0.90), 2.780 (5.84), 2.792 (5.89), 3.357 (5.15), 3.371 (5.15), 4.526 (1.27), 4.543 (2.52), 4.561 (1.23), 7.362 (1.52), 7.383 (1.44), 7.568 (0.90), 7.573 (0.93), 7.590 (1.17), 7.595 (1.21), 7.714 (1.08), 7.728 (1.17), 7.735 (0.85), 7.750 (0.85), 7.867 (4.82), 8.213 (1.52), 8.227 (1.63), 8.239 (5.30), 8.257 (2.60), 8.525 (2.73), 8.948 (0.47).

[0803] 실시예 15

[0804] 2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노메틸]-1,4-디메틸피리디늄 포르메이트



[0805]

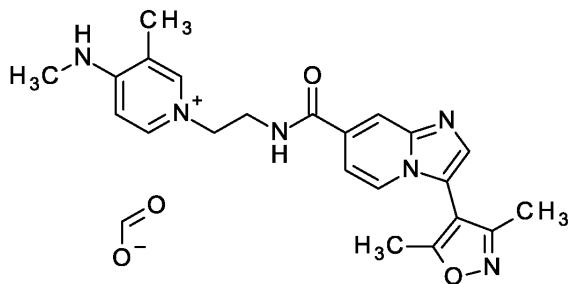
[0806] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μ mol) 및 2-(아미노메틸)-1,4-디메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (58.4 mg, 194 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 15 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트오닉트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 35 mg (98% 순도, 이론치의 42%)을 수득하였다.

[0807] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.63$ 분; MS (ESI^{pos}): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

[0808] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.03), 0.008 (0.81), 2.129 (16.00), 2.329 (1.46), 2.338 (15.97), 2.464 (0.46), 2.579 (10.08), 4.322 (10.68), 4.360 (0.46), 4.890 (2.68), 4.903 (2.71), 5.754 (1.84), 7.425 (1.44), 7.429 (1.49), 7.443 (1.46), 7.447 (1.49), 7.848 (1.19), 7.864 (1.14), 7.905 (5.07), 7.919 (2.28), 8.280 (1.99), 8.298 (1.88), 8.396 (2.62), 8.502 (1.83), 8.850 (2.03), 8.866 (1.97), 9.909 (0.75).

[0809] 실시예 16

[0810] 1-[2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노에틸]-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0811]

[0812] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (50.0 mg, 179 μ mol) 및 1-(2-

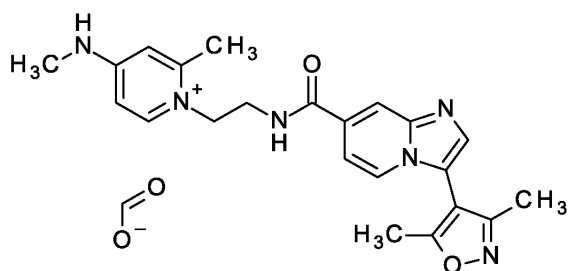
아미노에틸)-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (46.9 mg, 197 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (51.5 mg, 269 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (65.6 mg, 537 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 메탄올에 녹이고, 포름산 0.5 ml를 첨가하고, 15분의 기간에 걸쳐 회전 증발기 상에서 50°C에서 증발시켰다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트오니트릴; 구배: 0.0분 10% B; 5분 10% B; 19분 50% B; 20분 95% B; 26분 10% B; 유량: 100 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 물/아세트오니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 43.3 mg (100% 순도, 이론치의 54%)을 수득하였다.

[0813] LC-MS (방법 2): R_t = 0.65분; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M-HCO_2]^+$

[0814] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.080 (10.98), 2.115 (16.00), 2.146 (0.61), 2.324 (15.78), 2.908 (5.10), 2.915 (4.84), 3.447 (1.02), 3.733 (1.81), 3.744 (1.83), 4.349 (2.08), 6.825 (1.53), 6.843 (1.54), 7.285 (1.34), 7.303 (1.37), 7.861 (2.13), 8.114 (0.63), 8.169 (2.44), 8.215 (1.31), 8.238 (2.79), 8.295 (1.11), 8.312 (1.08), 8.551 (0.77).

[0815] 실시예 17

[0816] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0817]

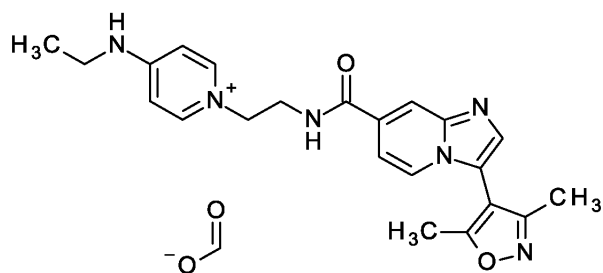
[0818] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (50.0 mg, 179 μ mol) 및 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (46.9 mg, 197 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (51.5 mg, 269 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (65.6 mg, 537 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 메탄올에 녹이고, 포름산 0.5 ml를 첨가하고, 15분의 기간에 걸쳐 회전 증발기 상에서 50°C에서 증발시켰다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트오니트릴; 구배: 0.0분 10% B; 5분 10% B; 19분 50% B; 20분 95% B; 26분 10% B; 유량: 100 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 물/아세트오니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 36 mg (100% 순도, 이론치의 45%)을 수득하였다.

[0819] LC-MS (방법 2): R_t = 0.69분; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M-HCO_2]^+$

[0820] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.39), 0.008 (0.90), 2.074 (0.54), 2.119 (16.00), 2.146 (0.83), 2.327 (15.93), 2.606 (6.17), 2.828 (2.07), 2.849 (3.06), 2.859 (2.53), 3.434 (1.28), 3.692 (2.02), 3.705 (2.00), 4.331 (1.79), 4.344 (1.55), 6.747 (1.60), 6.800 (1.09), 7.291 (1.07), 7.307 (1.06), 7.868 (1.71), 8.024 (0.52), 8.041 (0.59), 8.173 (1.63), 8.229 (1.42), 8.245 (1.28), 8.534 (0.43).

[0821] 실시예 18

[0822] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(에틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0823]

[0824]

소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (100 mg, 358 μmol) 및 1-(2-암모니오에틸)-4-(에틸아미노)피리디늄 디클로라이드 (93.8 mg, 394 μmol)를 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (103 mg, 537 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (131 mg, 1.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 물/아세토니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 112 mg (100% 순도, 이론치의 69%)을 수득하였다.

[0825]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.71분; MS (ESIpos): m/z = 405 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0826]

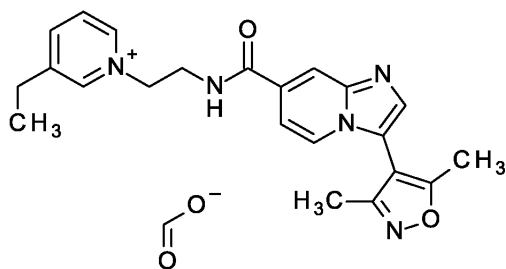
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: -0.008 (1.05), 0.008 (1.00), 1.136 (3.32), 1.154 (7.09), 1.172 (3.42), 2.115 (15.93), 2.324 (16.00), 3.228 (0.56), 3.246 (1.48), 3.263 (1.75), 3.277 (1.54), 3.295 (0.77), 3.712 (1.57), 3.723 (1.61), 4.325 (1.88), 6.857 (1.83), 6.863 (1.80), 6.875 (1.81), 7.282 (1.31), 7.300 (1.35), 7.862 (4.54), 8.111 (0.97), 8.129 (1.04), 8.171 (2.38), 8.216 (1.74), 8.234 (1.63), 8.281 (1.01), 8.297 (0.96), 8.549 (2.43).

[0827]

실시예 19

[0828]

1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-3-에틸피리디늄 포르메이트



[0829]

[0830]

3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μmol) 및 1-(2-아미노에틸)-3-에틸피리디늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1) (60.7 mg, 194 μmol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세토니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 물/아세토니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 67 mg (99% 순도, 이론치의 79%)을 수득하였다.

[0831]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.66분; MS (ESIpos): m/z = 390 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

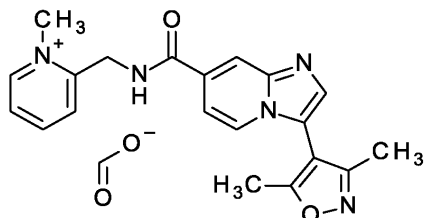
[0832]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 1.125 (3.30), 1.144 (6.98), 1.162 (3.39), 2.108 (15.98), 2.317 (16.00), 2.728 (0.97), 2.747 (2.86), 2.766 (2.79), 2.785 (0.89), 3.434 (0.61), 3.899 (0.76), 3.913 (1.75), 3.926 (1.78), 3.939 (0.79), 4.817 (1.94), 7.271 (1.24), 7.289 (1.28), 7.853 (3.00), 8.019

(0.97), 8.035 (1.22), 8.039 (1.24), 8.055 (1.07), 8.188 (4.11), 8.206 (1.49), 8.457 (1.37), 8.478 (1.25), 8.585 (1.06), 9.008 (1.04), 9.021 (1.01), 9.153 (1.48).

[0833] 실시예 20

[0834] 2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노메틸]-1-메틸피리디늄 포르메이트



[0835]

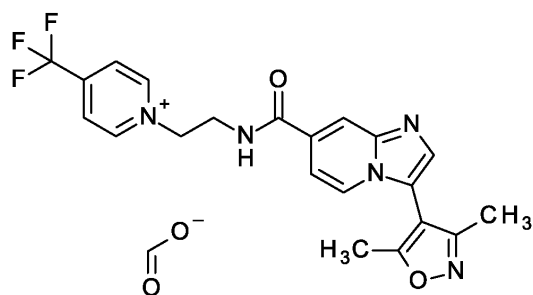
[0836] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (50.0 mg, 179 μmol) 및 2-(아미노메틸)-1-메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (51.3 mg, 179 μmol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (51.5 mg, 269 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (65.6 mg, 537 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 40 mg (100% 순도, 이론치의 55%)을 수득하였다.

[0837] LC-MS (방법 3): R_t = 0.26분; MS (ESIpos): m/z = 362 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0838] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: -0.008 (0.60), 0.008 (0.54), 2.075 (0.57), 2.130 (16.00), 2.285 (0.57), 2.339 (15.95), 2.942 (0.95), 3.408 (1.20), 4.411 (11.92), 4.951 (2.75), 4.964 (2.70), 7.429 (1.36), 7.432 (1.33), 7.447 (1.37), 7.450 (1.34), 7.906 (4.54), 8.008 (0.75), 8.025 (1.40), 8.042 (0.79), 8.086 (1.51), 8.106 (1.61), 8.283 (1.85), 8.301 (1.75), 8.394 (2.71), 8.495 (1.19), 8.516 (0.98), 8.535 (1.54), 8.554 (0.72), 9.023 (1.57), 9.038 (1.51), 10.094 (0.45).

[0839] 실시예 21

[0840] 1-[2-((3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐)아미노)에틸]-4-(트리플루오로메틸)피리디늄 포르메이트



[0841]

[0842] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (100 mg, 358 μmol) 및 1-(2-암모니오에틸)-4-(트리플루오로메틸)피리디늄 디브로마이드 (107 mg, 394 μmol)를 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (103 mg, 537 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (131 mg, 1.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50%

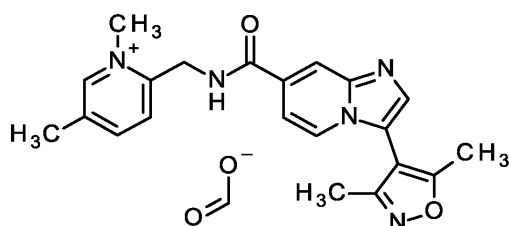
B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 재정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 50 mg (91% 순도, 이론치의 27%)을 수득하였다.

[0843] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 430$ $[M-HCO_2]^+$

[0844] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.110 (15.91), 2.122 (2.59), 2.318 (16.00), 2.330 (2.79), 2.891 (0.43), 3.469 (1.48), 3.485 (1.48), 3.935 (1.85), 3.947 (1.88), 4.938 (2.18), 7.232 (1.47), 7.249 (1.51), 7.852 (0.60), 7.865 (4.73), 8.147 (2.95), 8.219 (2.13), 8.237 (2.06), 8.460 (3.96), 8.688 (2.87), 8.703 (2.94), 9.367 (0.52), 9.500 (2.58), 9.515 (2.48).

[0845] 실시예 22

[0846] 2-[(3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐]아미노)메틸]-1,5-디메틸피리디늄 포르메이트



[0847]

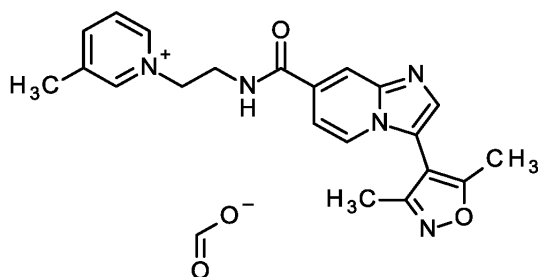
[0848] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μ mol) 및 2-(아미노메틸)-1,5-디메틸피리디늄 아이오다이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (58.4 mg, 194 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 6 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트ونی트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트ونی트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 재정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 47 mg (91% 순도, 이론치의 52%)을 수득하였다.

[0849] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.61$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 376$ $[M-HCO_2]^+$

[0850] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.42), 0.008 (0.40), 1.398 (0.59), 2.075 (1.24), 2.115 (0.69), 2.122 (1.83), 2.130 (15.87), 2.154 (0.61), 2.323 (0.73), 2.330 (1.75), 2.339 (16.00), 2.431 (0.42), 2.469 (10.38), 4.360 (11.57), 4.899 (2.66), 4.912 (2.67), 7.399 (1.33), 7.403 (1.39), 7.417 (1.38), 7.421 (1.45), 7.908 (4.87), 7.976 (1.90), 7.997 (2.08), 8.288 (2.11), 8.306 (2.01), 8.345 (0.78), 8.364 (3.69), 8.388 (1.21), 8.950 (2.35), 9.758 (0.62).

[0851] 실시예 23

[0852] 1-[2-((3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)카르보닐)아미노)에틸]-3-메틸피리디늄 포르메이트



[0853]

[0854]

3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μ mol) 및 1-(2-아미노에틸)-3-메틸피리딘늄 브로마이드 히드로브로마이드 (1:1:1) (57.9 mg, 194 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (71.2 mg, 583 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 잔류물을 물/아세트니트릴 중에 용해시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 53 mg (100% 순도, 이론치의 65%)을 수득하였다.

[0855]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.58분; MS (ESIpos): m/z = 376 $[M-HCO_2]^+$

[0856]

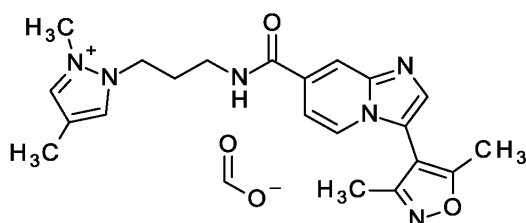
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.140 (16.00), 2.354 (15.94), 2.478 (11.38), 3.892 (0.86), 3.906 (1.85), 3.919 (1.88), 3.933 (0.86), 4.749 (1.52), 4.762 (2.21), 4.775 (1.36), 7.416 (1.00), 7.433 (1.01), 8.017 (1.13), 8.033 (1.30), 8.037 (1.38), 8.052 (1.24), 8.151 (1.57), 8.226 (2.29), 8.414 (1.39), 8.432 (1.34), 8.458 (1.39), 8.478 (1.26), 8.907 (1.48), 8.922 (1.41), 9.068 (2.40), 9.114 (0.81).

[0857]

실시예 24

[0858]

1-[3-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)프로필]-2,4-디메틸-1H-피라졸-2-움 포르메이트



[0859]

[0860]

소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (50.0 mg, 179 μ mol) 및 1-(3-아미노프로필)-2,4-디메틸-1H-피라졸-2-움 포르메이트 히드로클로라이드 (1:1:1) (62.6 mg, 197 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (51.5 mg, 269 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (65.6 mg, 537 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 포름산 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 62 mg (96% 순도, 이론치의 76%)을 수득하였다.

[0861]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.62분; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M-HCO_2]^+$

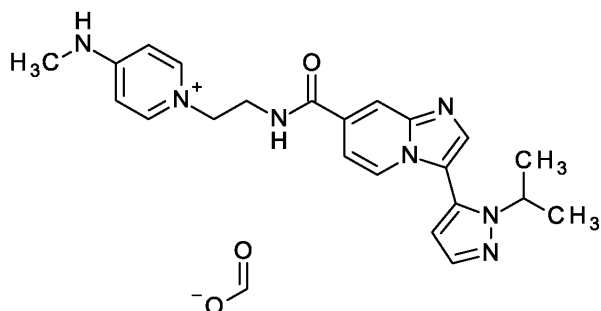
[0862]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.087 (11.28), 2.123 (16.00), 2.133 (2.26), 2.150 (2.21), 2.168 (0.51), 2.332 (15.49), 3.356 (1.34), 3.371 (2.57), 3.386 (2.57), 3.401 (1.36), 3.707 (0.43), 4.087 (14.14), 4.472 (1.46), 4.490 (2.84), 4.507 (1.43), 5.755 (3.87), 7.352 (1.26), 7.370 (1.31), 7.870 (4.41), 8.226 (2.59), 8.247 (1.81), 8.265 (1.72), 8.298 (2.94), 8.380 (1.55), 8.418 (2.28), 8.905

(0.54).

[0863] 실시예 25

[0864] 1-[2-({[3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0865]

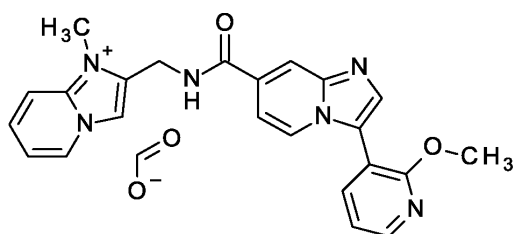
[0866] 리튬 3-(1-이소프로필-1H-피라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (90.0 mg, 326 μmol) 및 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (112 mg, 358 μmol)를 처음에 디클로로메탄 5 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (93.7 mg, 489 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (119 mg, 977 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 더 많은 1-(2-암모니오에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 디브로마이드 (50.0 mg, 160 μmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (50.0 mg, 260 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (50.0 mg, 409 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 58 mg (97% 순도, 이론치의 38%)을 수득하였다.

[0867] LC-MS (방법 2): R_t = 0.73분; MS (ESIpos): m/z = 404 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0868] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: -0.008 (1.39), 0.008 (1.29), 1.360 (15.93), 1.376 (16.00), 2.150 (0.41), 2.857 (5.60), 3.717 (1.83), 3.729 (1.87), 4.330 (2.19), 4.363 (1.18), 4.379 (1.46), 4.396 (1.07), 4.412 (0.41), 6.642 (4.11), 6.647 (4.11), 6.835 (0.97), 6.852 (1.67), 6.866 (0.92), 7.326 (1.13), 7.343 (1.20), 7.733 (3.20), 7.737 (3.09), 7.964 (4.28), 8.110 (1.09), 8.128 (1.10), 8.196 (2.04), 8.214 (1.72), 8.232 (1.53), 8.309 (1.25), 8.327 (1.18), 8.561 (2.45).

[0869] 실시예 26

[0870] 2-[(3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)메틸]-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-움 포르메이트



[0871]

[0872] 2-[(3-(아이오도이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)메틸)-1-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-1-움 (120 mg, 278 μmol), (2-메톡시피리딘-3-일)붕산 (84.9 mg, 555 μmol), 탄산칼륨 (115 mg, 833 μmol) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (20.3 mg, 27.8 μmol)을 처음에 아르곤 하에 충전하였다. 탈기된 디옥산/물 (4:1) 3.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 포름산 0.2 ml를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC (칼럼: RP, 크로마토렉스 C18, 250 x 30 mm 10 μm ; 유량: 50 ml/분; 이동상: A= 물 + 0.1% 포름산, B= 아세트니트릴; 구배: 0분 5% B, 9분 5% B, 24분 95% B, 27분 95% B, 29분 10% B; 검출: 210 nm)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하

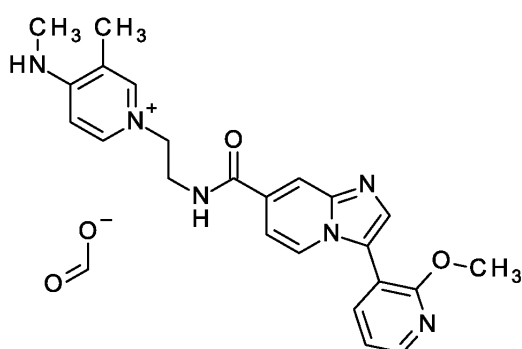
고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 42 mg (100% 순도, 이론치의 33%)을 수득하였다.

[0873] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.71$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 413$ $[M-HCO_2]^+$

[0874] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3.366 (2.73), 3.904 (16.00), 4.068 (12.78), 4.846 (2.26), 4.859 (2.22), 7.187 (1.47), 7.200 (1.55), 7.206 (1.54), 7.218 (1.52), 7.402 (1.25), 7.420 (1.29), 7.521 (0.80), 7.539 (1.59), 7.555 (0.88), 7.890 (1.49), 7.927 (1.59), 7.931 (1.70), 7.945 (1.56), 7.950 (1.49), 8.009 (0.79), 8.030 (1.11), 8.048 (0.90), 8.188 (1.00), 8.205 (2.59), 8.228 (1.37), 8.319 (1.97), 8.345 (1.66), 8.350 (1.67), 8.358 (1.63), 8.362 (1.52), 8.421 (2.31), 8.887 (1.35), 8.903 (1.30), 9.717 (0.56).

[0875] 실시예 27

[0876] 1-[2-([3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐)아미노)에틸]-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0877]

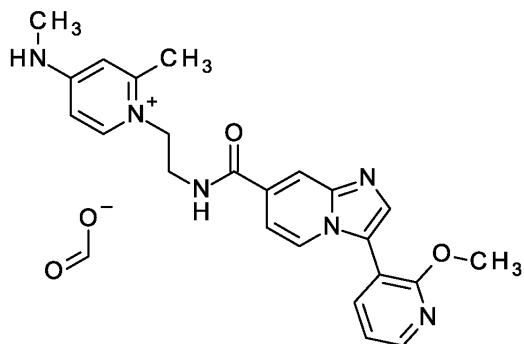
[0878] 3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (60.0 mg, 80% 순도, 178 μ mol) 및 1-(2-아미노에틸)-3-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (42.3 mg, 178 μ mol)를 처음에 디클로로메탄 1.9 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (51.1 mg, 267 μ mol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (65.1 mg, 533 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18 10 μ m, 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 17 mg (100% 순도, 이론치의 21%)을 수득하였다.

[0879] LC-MS (방법 2): $R_t = 0.72$ 분; MS (ESI $_{neg}$): $m/z = 415$ $[M-2H-HCO_2]^-$

[0880] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (0.95), 2.080 (9.55), 2.096 (0.52), 2.151 (1.89), 2.328 (0.45), 2.523 (1.12), 2.670 (0.46), 2.912 (5.24), 2.923 (5.18), 2.941 (0.68), 3.355 (1.82), 3.727 (1.52), 3.739 (1.54), 3.799 (1.03), 3.900 (16.00), 4.318 (1.23), 4.332 (1.79), 4.344 (1.14), 6.845 (1.89), 6.863 (1.91), 7.182 (1.48), 7.194 (1.56), 7.200 (1.54), 7.213 (1.55), 7.251 (1.34), 7.256 (1.32), 7.269 (1.31), 7.274 (1.37), 7.865 (5.03), 7.911 (1.61), 7.916 (1.66), 7.929 (1.57), 7.934 (1.51), 7.966 (0.78), 7.977 (0.76), 8.139 (4.14), 8.158 (1.82), 8.214 (2.24), 8.271 (1.15), 8.289 (1.12), 8.341 (1.53), 8.346 (1.55), 8.353 (1.52), 8.358 (1.38), 8.522 (1.17), 9.012 (0.75).

[0881] 실시예 28

[0882] 1-[2-([3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐)아미노)에틸]-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 포르메이트



[0883]

[0884]

3-(2-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (60.0 mg, 80% 순도, 178 μmol) 및 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (42.3 mg, 178 μmol)를 처음에 디클로로메탄 1.9 ml 및 디메틸포름아미드 2 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (51.1 mg, 267 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (65.1 mg, 533 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 더 많은 1-(2-아미노에틸)-2-메틸-4-(메틸아미노)피리디늄 클로라이드 히드로클로라이드 (1:1:1) (21 mg, 90 μmol), 4-디메틸아미노피리딘 (32.6 mg, 265 μmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (26 mg, 135 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 다시 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트오니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 11.7 mg (95% 순도, 이론치의 14%)을 수득하였다.

[0885]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.65분; MS (ESIpos): m/z = 417 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0886]

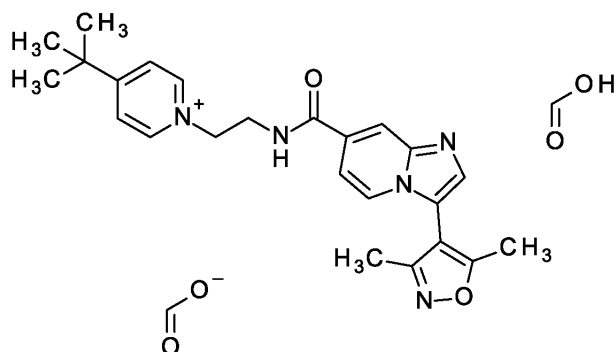
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 0.925 (0.41), 1.919 (0.57), 2.154 (1.41), 2.611 (5.38), 2.834 (1.98), 2.846 (2.36), 2.854 (3.19), 2.867 (2.99), 3.395 (0.62), 3.689 (1.71), 3.703 (1.76), 3.903 (16.00), 4.325 (1.67), 4.339 (1.47), 6.715 (1.14), 6.724 (1.17), 6.764 (0.42), 6.815 (1.07), 7.183 (1.47), 7.195 (1.58), 7.201 (1.58), 7.214 (1.52), 7.265 (1.21), 7.284 (1.24), 7.872 (5.12), 7.912 (1.63), 7.917 (1.74), 7.931 (1.55), 7.935 (1.59), 8.011 (0.95), 8.029 (0.92), 8.153 (4.06), 8.171 (1.79), 8.206 (0.67), 8.225 (0.55), 8.343 (1.69), 8.347 (1.75), 8.355 (1.68), 8.360 (1.51), 8.446 (2.83), 8.631 (0.64), 9.078 (0.90).

[0887]

실시예 29

[0888]

4-tert-부틸-1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]피리디늄 포르메이트 포름산 (1:1:1)



[0889]

[0890]

3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μmol)을 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(2-아모니오에틸)-4-tert-부틸피리디늄 디브로마이드 (66.1 mg, 194 μmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (55.9 mg, 292 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (95.0 mg, 777 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정

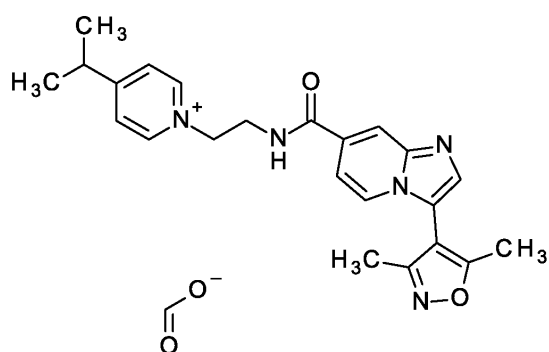
제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트오니트릴; 구배: 0.50분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 58 mg (100% 순도, 이론치의 59%)을 수득하였다.

[0891] LC-MS (방법 2): R_t = 0.85분; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M-HCO_2-HCO_2H]^+$

[0892] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.345 (16.00), 2.111 (5.51), 2.319 (5.56), 3.865 (0.60), 3.879 (0.61), 4.748 (0.66), 7.216 (0.47), 7.234 (0.48), 7.867 (1.44), 8.122 (0.88), 8.141 (1.12), 8.159 (1.09), 8.227 (0.61), 8.245 (0.58), 8.345 (0.88), 8.964 (0.95), 8.981 (0.93).

[0893] 실시예 30

[0894] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-이소프로필피리디늄 포르메이트



[0895]

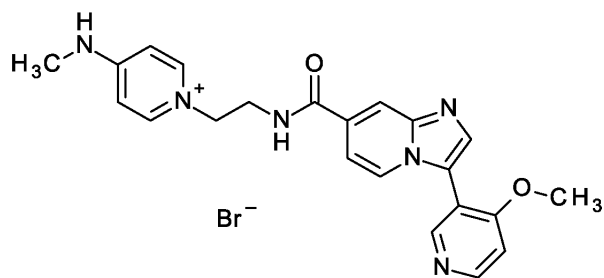
[0896] 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실산 (50.0 mg, 194 μ mol)을 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(2-암모니오에틸)-4-이소프로필피리디늄 디브로마이드 (63.4 mg, 194 μ mol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55.9 g, 292 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (95.0 mg, 777 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μ m, 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트오니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 14.5 mg (100% 순도, 이론치의 17%)을 수득하였다.

[0897] LC-MS (방법 2): R_t = 0.77분; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M-HCO_2]^+$

[0898] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.248 (13.24), 1.265 (13.42), 2.111 (16.00), 2.319 (15.81), 3.172 (0.84), 3.189 (1.11), 3.206 (0.85), 3.224 (0.42), 3.339 (1.20), 3.871 (1.63), 3.883 (1.67), 4.755 (1.77), 7.238 (1.16), 7.256 (1.19), 7.861 (3.52), 8.031 (2.65), 8.047 (2.78), 8.149 (2.11), 8.212 (1.43), 8.230 (1.38), 8.555 (1.67), 8.998 (2.03), 9.012 (1.66).

[0899] 실시예 31

[0900] 1-[2-({[3-(4-메톡시피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드



[0901]

[0902]

1-(2-((3-(4-(dimethylamino)pyridin-7-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-4-yl)-4-methoxyphenyl)pyridinium bromide (70.0 mg, 139 μmol), (4-methoxyphenyl)-3-yl)-benzoic acid (42.6 mg, 279 μmol), 탄산칼륨 (57.8 mg, 418 μmol) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (10.2 mg, 13.9 μmol)을 처음에 아르곤 하에 충전하였다. 탈기된 디옥산/물 (4:1) 2 ml를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 포름산 0.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 10% B; 5분 10% B; 19분 50% B; 20분 95% B; 26분 10% B; 유량: 100 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분석을 합하고, 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (Alox 중성, 이동상: 디클로로메탄/메탄올 10:1)에 의해 재정제 하였다. 이로써 표제 화합물 22.1 mg (95% 순도, 이론치의 31%)을 수득하였다.

[0903]

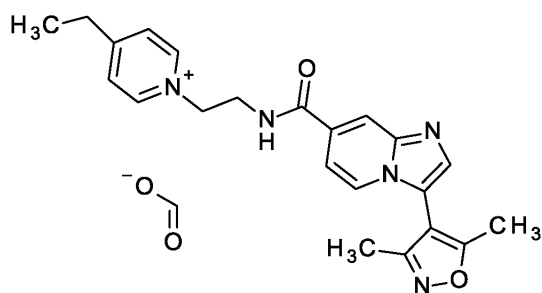
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.006 (1.46), 2.869 (15.13), 3.714 (1.71), 3.721 (1.74), 3.884 (16.00), 4.313 (1.66), 4.323 (2.29), 4.334 (1.53), 6.833 (1.16), 6.847 (1.39), 6.856 (1.40), 6.870 (1.19), 7.239 (1.62), 7.243 (1.65), 7.254 (1.64), 7.257 (1.69), 7.309 (2.77), 7.321 (2.87), 7.872 (6.30), 8.102 (3.49), 8.116 (3.37), 8.149 (3.08), 8.300 (1.17), 8.315 (1.18), 8.517 (6.03), 8.613 (3.43), 8.624 (3.28), 8.893 (0.83).

[0904]

실시예 32

[0905]

1-[2-((3-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)carbamoyl)amino)ethyl]-4-ethylpyridinium formate



[0906]

[0907]

3-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-carboxylic acid (50.0 mg, 194 μmol)을 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하고, 1-(2-ammonioethyl)-4-ethylpyridinium dibromide (60.7 mg, 194 μmol), 1-(3-dimethylamino)propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (55.9 g, 292 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (95.0 mg, 777 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분석을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 22 mg (100% 순도, 이론치의 26%)을 수득하였다.

[0908]

LC-MS (방법 2): R_t = 0.71분; MS (ESIpos): m/z = 390 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

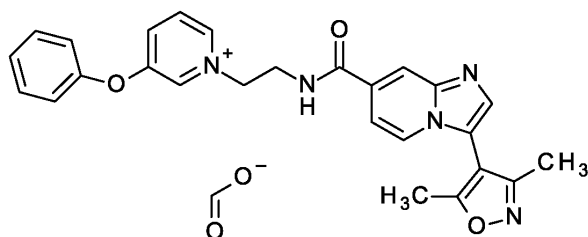
[0909]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.221 (3.25), 1.239 (6.82), 1.258 (3.45), 2.111 (15.76), 2.146 (0.47), 2.319 (16.00), 2.864 (1.06), 2.882 (2.98), 2.901 (2.92), 2.920 (1.02), 3.015 (0.47), 3.868 (2.24), 3.880 (2.29), 4.747 (2.38), 7.240 (1.51), 7.257 (1.54), 7.862 (3.91), 7.991 (3.24), 8.007

(3.27), 8.148 (2.56), 8.210 (1.73), 8.228 (1.64), 8.507 (1.84), 8.978 (2.58).

[0910] 실시예 33

[0911] 1-[2-({[3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-3-페녹시피리디늄 포르메이트



[0912]

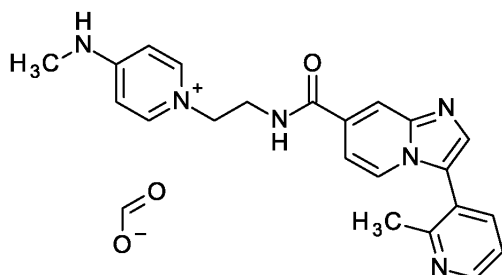
[0913] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (100 g, 358 μmol) 및 1-(2-아미노에틸)-3-페녹시피리디늄 브로마이드 (117 mg, 394 μmol)를 처음에 디클로로메탄 3 ml에 충전하고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (103 mg, 537 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (131 g, 1.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물/아세트니트릴 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이로써 표제 화합물 103 mg (99% 순도, 이론치의 57%)을 수득하였다.

[0914] LC-MS (방법 2): R_t = 0.88분; MS (ESIpos): m/z = 454 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0915] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 2.112 (15.97), 2.321 (16.00), 3.387 (0.72), 3.893 (1.65), 3.903 (1.60), 4.801 (1.86), 7.124 (3.00), 7.143 (3.62), 7.210 (0.75), 7.229 (1.87), 7.247 (1.21), 7.270 (1.38), 7.287 (1.39), 7.355 (2.45), 7.375 (3.12), 7.394 (1.58), 7.881 (5.10), 8.086 (0.90), 8.102 (0.96), 8.108 (1.12), 8.123 (1.08), 8.177 (2.39), 8.233 (1.89), 8.251 (2.72), 8.266 (0.93), 8.510 (5.33), 8.917 (1.26), 8.931 (1.18), 9.130 (1.90), 9.364 (0.40).

[0916] 실시예 34

[0917] 4-(메틸아미노)-1-[2-({[3-(2-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]피리디늄 포르메이트



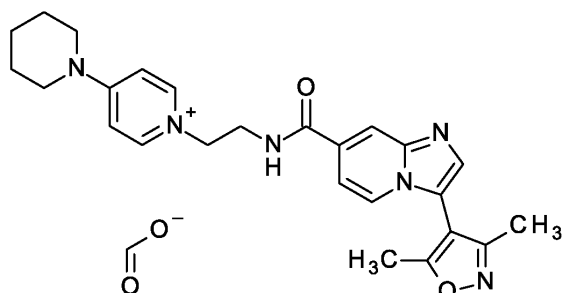
[0918]

[0919] 1-(2-({[3-(2-메틸피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸)-4-(메틸아미노)피리디늄 브로마이드 (70.0 mg, 139 μmol), (2-메틸피리딘-3-일)붕산 (38.2 mg, 279 μmol), 탄산칼륨 (57.8 mg, 418 μmol) 및 [1,1-비스(디페닐포스포)페로센]디클로로팔라듐(II) (10.2 mg, 13.9 μmol)을 처음에 아르곤 하에 충전하였다. 탈기된 디옥산/물 (1:1) 2 ml를 첨가하고, 혼합물을 90°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 포름산 0.5 ml를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 125 x 40 mm, 이동상 A=물, B=아세트니트릴; 구배: 0.0분 10% B; 5분 10% B; 19분 50% B; 20분 95% B; 26분 10% B; 유량: 100 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (Allox 중성, 이동상: 디클로로메탄/메탄올 10:1)에 의해 재정제하였다. 이로써 표제 화합물 21.3 mg (90% 순도, 이론치의 32%)을 수득하였다.

[0920] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2.309 (1.58), 2.324 (15.42), 2.868 (16.00), 3.718 (2.12), 4.313 (1.85), 4.326 (2.66), 4.339 (1.71), 6.834 (1.42), 6.850 (3.40), 6.866 (1.72), 7.262 (1.84), 7.266 (1.96), 7.280 (1.89), 7.284 (2.02), 7.408 (1.25), 7.420 (1.35), 7.427 (1.40), 7.439 (1.39), 7.837 (1.72), 7.841 (1.84), 7.856 (1.63), 7.860 (1.65), 7.890 (4.98), 7.908 (0.55), 8.103 (3.22), 8.121 (2.99), 8.182 (3.68), 8.298 (1.48), 8.317 (1.58), 8.614 (1.66), 8.618 (1.75), 8.626 (1.69), 8.630 (1.66), 8.911 (0.77).

[0921] 실시예 35:

[0922] 1-[2-([3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일]카르보닐}아미노)에틸]-4-(피페리딘-1-일)피리다늄 포르메이트



[0923]

[0924] 소듐 3-(3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카르복실레이트 (100 mg, 358 μmol) 및 1-(2-아모니오에틸)-4-(피페리딘-1-일)피리다늄 디브로마이드 (145 mg, 394 μmol)를 처음에 디클로로메탄 2 ml에 충전하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (103 mg, 537 μmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (131 mg, 1.07 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18 10 μm , 250 x 30 mm, 이동상 A=물, B=아세트오니트릴; 구배: 0.0분 5% B; 3분 5% B; 20분 50% B; 23분 100% B; 26분 5% B; 유량: 50 ml/분; 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 이로써 표제 화합물 39.8 mg (89% 순도, 이론치의 20%)을 수득하였다.

[0925] LC-MS (방법 2): R_t = 0.92분; MS (ESIpos): m/z = 445 $[\text{M}-\text{HCO}_2]^+$

[0926] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.553 (2.64), 1.560 (2.26), 1.636 (0.62), 1.649 (1.26), 1.659 (1.34), 2.114 (16.00), 2.323 (14.93), 3.627 (2.68), 3.638 (3.37), 3.648 (2.62), 3.743 (1.30), 3.752 (1.31), 4.364 (1.09), 4.374 (1.55), 7.182 (2.05), 7.197 (2.09), 7.310 (1.18), 7.325 (1.33), 7.848 (1.27), 7.862 (0.8).

[0927] B. 약리학적 효능의 평가

[0928] B1 길항 작용의 시험관내 결정

[0929] α 2B 아드레날린수용체 (ADRA2B)에 대한 길항작용은 추가적으로 또한 광단백질 미토콘드리아 오벨린을 재조합적으로 발현하는 재조합 인간 α 2B-G α 16 수용체 융합 단백질 CHO 세포주를 사용하여 시험하였다.

[0930] 세포를 L-글루타민을 포함하고, 10% (v/v) 불활성화된 소 태아 혈청, 1 mM 피루브산나트륨, 0.9 mM 중탄산나트륨, 50 U/ml 페니실린, 50 $\mu\text{g/ml}$ 스트렙토마이신, 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 암포테리신 B 및 1 mg/ml 제네티신을 추가로 함유하는 돌베코 변형 이글 배지/NUT 믹스 F12에서 37°C 및 5% CO_2 에서 배양하였다. 세포를 효소-무함유 행크스-기본 세포 해리 완충제로 계대배양하였다. 사용된 모든 세포 배양 시약은 인비트로젠(Invitrogen) (미국 칼스배드)으로부터의 것이었다.

[0931] 백색 384-웰 마이크로타이터 플레이트 상에서 발광 측정을 수행하였다. 2000개 세포/웰을 25 μl 부피로 플레이트팅하고, 코엘렌테라진을 포함하는 세포 배양 배지에서 30°C 및 5% CO_2 에서 1일 동안 배양하였다 (α 2B: 5 $\mu\text{g/ml}$). 시험 물질의 연속 희석물 (10 μl)을 세포에 첨가하였다. 6분 후, 노르아드레날린을 세포에 첨가하고 (35 μl ; 최종 농도: EC50 - EC80), 차광 박스에서 CCD (전하-결합 장치) 카메라 (하마마츠 코포레이션

(Hamamatsu Corporation), 일본 시즈오카)를 사용하여 50초 동안 방출된 광을 측정하였다.

[0932] 시험 물질은 최대 농도 10 μ M까지 시험하였다. IC50 값 (표 1에 제시됨)은 적절한 용량-반응 곡선으로부터 계산하였다.

[0933] 표 1:

실시예 No.	IC ₅₀ [nM]
1	9
2	19
3	18
4	24
5	13
6	29
7	55
8	57
9	8
10	165
11	100
12	370
13	200
14	815
15	28
16	36
17	49
18	86
19	205

[0934]

실시예 No.	IC ₅₀ [nM]
20	225
21	265
22	275
23	330
24	510
25	545
26	4
27	11
28	19
29	47
30	66
31	86
32	94
33	155
34	785
35	470

[0935]

[0936]

B2. 마취된 개에서의 관상동맥 혈류 예비량의 결정

[0937]

마취 및 진통처리된 개에 대한 혈류역학 연구를 수행하여 물질의 생체내 효능을 평가할 수 있다.

[0938]

이를 위해, 펜토바르비탈 소독 및 판쿠로늄 브로마이드를 사용하여 마취를 유도하고, 펜토바르비탈 소독, 펜타닐 및 주위 공기/산소 믹스를 사용하여 유지시킨다. 추가적으로, 링거 락테이트 용액을 주입한다.

[0939]

이후의 관상동맥 혈류 예비량의 결정은 관상동맥 혈류의 정량화를 필요로 한다. 이는 관상동맥 혈관 주위에 위치시킨 유량계 프로브로 실시할 수 있다.

[0940]

확장제 예컨대 아데노신의 정맥내 또는 관상동맥내 투여 후에 (일반적으로 주입으로서 5분 동안 140 μ g/kg/분), 아데노신의 반응으로서의 관상동맥 혈류의 증가를 유량계 프로브를 사용하여 측정할 수 있다.

[0941]

"아데노신의 투여 동안의 관상동맥 혈류" (예를 들어 아데노신 주입 동안의 피크 혈류)와 "기저 혈류" (일반적으로 아데노신 주입 3분 전의 평균 혈류)를 비교함으로써 관상동맥 혈류 예비량, 즉 스트레스 하에 심장 근육에 공급되는 기저 혈류에 더하여 제공될 수 있는 최대 양의 혈류량에 대해 언급할 수 있다. 관상동맥 혈류 예비량 (아데노신 하의 피크 혈류/기저 혈류)은 이들 측정으로부터 결정될 수 있다.

[0942]

후속적으로, L-NAME (일반적으로 연속 주입으로서 60분 동안 15 μ l/kg/분에서 60 μ g/kg/분)를 특히 내피 NO 신타제를 차단하여 내피 손상을 모방하기 위해 개에게 주입한다.

[0943]

L-NAME의 추가의 연속 주입에 의해, 이어서 아데노신의 투여 - 상기 기재된 바와 같음 - 를 반복하여 L-NAME 주입 (NO 신타제의 차단)의 결과로서의 관상동맥 혈류 예비량의 감소를 결정한다. 최종적으로, L-NAME의 추가의 연속 주입에 의해, 이어서 관상동맥 혈류 예비량에 대한 효과 (아데노신 주입은 상기 기재된 바와 같음)를 비히클 투여 및 ADRA2b 길항제의 후속 투여 후에 결정한다. 비히클 및 ADRA2b 길항제를 정맥내로 "볼 (50 μ l/kg)

+ 주입 (주입 속도: 450 μ l/kg/h)"으로서 투여한다.

[0944] B3 래트에서의 경색 크기의 결정

[0945] 물질의 생체내 효능을 평가하기 위해, 래트에서의 경색 면적 (위험시의 저관류 면적에 기초함)의 크기에 대한 물질의 효과, 뿐만 아니라 심장 기능의 혈류역학 파라미터를 결정하는 것이 가능하다. 이를 위해, 물질-처리된 동물을 위약만을 받은 동물과 비교하였다. 원칙적으로, 래트에서의 급성 심근경색의 방법은 관상 동맥, 바람직하게는 LAD (좌측 전하행 동맥)를 봉합사로 묶고, 30분의 규정된 폐쇄기 후에 다시 개방하는 외과적 절차 (마취 및 진통처리 하에)로 이루어진다. 그 후, 봉합사를 제거함으로써 혈관을 재개방한다 (심장 조직의 재관류). 동물의 흉곽을 다시 닫고, 근육 층 및 표피를 봉합 물질 (비크릴 L 4-0 또는 5-0 (V990H))을 사용하여 봉합한다. 마취 및 진통처리 하의 최종 검사에서, 동물을 기기에 피팅시킨다 (심장 혈류역학을 측정하기 위한 경동맥을 통한 밀러 카테터 (2F)의 도입). 측정 말미에, 동물을 각성시키지 않고, 과용량의 마취제 (이소플루란 >5%, 펜토바르비탈 >200 mg/kg)를 사용하고/거나 깊은 마취 하에 방혈시켜 고통 없이 희생시킨다. 심장에서의 위험시 면적 (비-관류 면적) 및 경색 크기의 결정을 사후에 에반스 블루 (0.2%)로의 관류에 의해 수행하여 폐쇄의 결과로서 관류되지 않은 영역 (위험시 면적)을 결정하고, 후속적으로 TTC 염색 (트리페닐테트라졸륨 클로라이드 (TTC)에 의해 필수 조직을 검출하였다 (필수 염색).

[0946] B4 혈류역학 연구

[0947] 래트에 대한 혈류역학 연구를 수행하여 물질의 생체내 효능을 평가할 수 있다. 이를 위해, 래트 (WiWu 계통)를 레세르핀 (5 mg/kg s.c.)으로 3일 동안 사전처리한다. 이는 동물에서 아드레날린성 효능제 및 길항제의 증진된 효과를 발생시킨다. 이러한 방식으로 사전처리된 래트에서, 혈압을 마취 하에 침습적으로 측정한다. 처음에, 동물에게 길항제를 투여하고 (i.v.), 이어서 ADRA2 효능제 텍스메토티딘 3 μ g/kg/분을 투여한다 (15분). 선택적 ADRA2b 길항제는 효능제-유도된 혈압 증가를 용량-의존성 방식으로 상쇄시킨다.

[0948] B5 PK 결정

[0949] iv (정맥내) 연구:

[0950] 물질의 약동학적 특성을 검사하기 위해, 해당 물질을 동물 (예를 들어 래트, 개)에게 볼 또는 주입으로서 투여할 수 있다. 바람직하게는, 물질을 0.9% 농도 염수, 혈장/디메틸 술폭시드 (99/1), 폴리에틸렌 글리콜/에탄올/물 (50/10/40의 비) 중에서 제제화한다 (다른 적합한 제제화 작용제가 또한 가능함).

[0951] 혈액 샘플을 카테터 또는 정맥천자를 통해 동물로부터 제거하고, 항응고제-함유 (예를 들어 리튬 헤파리네이트 또는 포타슘 EDTA) 튜브에서 수집할 수 있다. 하기 시점에, 혈액 샘플을 시험 동물로부터 채취한다: 물질 투여 후 0.033, 0.083, 0.167, 0.25, 0.283, 0.333, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 5, 7, 24시간. (이후 시점에 더 적은 샘플 또는 추가의 샘플을 제거하는 것이 또한 가능함.) 혈장을 수득하기 위해, 혈액 샘플을 원심분리한다. 상청액 (혈장)을 취출하고, 직접 추가로 처리하거나 이후 샘플 제조를 위해 동결시킨다. 샘플 제조를 위해, 혈장 50 μ l를 아세토니트릴 250 μ l와 혼합한 다음 (침전제 아세토니트릴은 또한 이후 분석 결정을 위한 내부 표준 ISTD를 함유함), 실온에서 5분 동안 정치되도록 한다. 이어서, 혼합물을 16 000 g에서 3분 동안 원심분리한다. 상청액을 취출하고, 이동상에 적합한 완충제 500 μ l를 첨가한다. 이어서, 샘플을 LC-MS/MS 분석 (예를 들어 페노메넥스(Phenomenex)로부터의 제미니(Gemini) 5 μ M C18 110A 50 mm x 3 mm (또는 150 mm x 3 mm) 칼럼을 사용하는 액체 크로마토그래피; API 5500 또는 API 6500을 사용하는 질량 분광측정법에 의해; 사이엑스(SCIEX), 캐나다)에 의해 검사하여 개별 샘플 중 물질의 농도를 결정한다.

[0952] 혈장 농도에 더하여, 해당 물질에 대한 전혈 대 혈장 농도 비를 또한 결정할 수 있다. 이를 위해, 물질을 전혈 중에서 특정 농도로 20분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 샘플을 상기 기재된 바와 같이 처리하여 혈장 중 물질의 농도를 결정한다. 농도 세트를 혈장에서 측정된 농도로 나누어 파라미터 Cb/Cp를 생성한다.

[0953] 약동학적 파라미터는 비-구획 분석 (NCA)에 의해 계산한다. 파라미터를 계산하기 위한 알고리즘은 일반적인 약동학 교재 (예를 들어 문헌 [Rowland and Tozer, Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, ISBN 978-0-7817-5009-7])에 공개되어 있는 규칙에 기초한다.

[0954] 1차 약동학적 파라미터 클리어런스 (CL) 및 분포 부피 (Vss)는 하기와 같이 계산할 수 있다:

파라미터	식
CL혈장 (혈장 클리어런스)	CL혈장 = 용량 / AUC (AUC = 곡선하 면적)
CL혈액 (혈액 클리어런스)	CL혈액 = CL혈장 / (Cb/Cp)
Vss	Vss = CL혈장 * MRTiv
MRTiv	MRTiv = AUMC/AUC
AUMC	AUMC = AUMC(0-t _{마지막}) + t _{마지막} *C _{마지막, 계산치} /λ _z + C _{마지막, 계산치} /λ _z ²
λ _z	말기에 대한 속도 상수; 검출 한계를 넘어선 데이터 포인트를 갖는 말기로부터의 비가중 데이터의 로그-선형 회귀로부터 계산됨
AUC	AUC = AUC(0-t _{마지막}) + C _{마지막, 계산치} /λ _z
AUCnorm	AUC를 체중에 대해 정규화된 투여량으로 나눈 것 (mg/kg)

[0955]

[0956] C. 제약 조성물의 작업 실시예

[0957] 본 발명의 화합물은 하기와 같이 제약 제제로 전환될 수 있다:

[0958] i.v. 용액:

[0959] 본 발명에 따른 화합물을 생리학상 허용되는 용매 (예를 들어 등장성 염수, 5% 글루코스 용액 및/또는 30% PEG 400 용액) 중에 포화 용해도 미만의 농도로 용해시킨다. 용액을 여과에 의해 멸균하고, 이를 사용하여 멸균 및 발열원-무함유 주사 용기를 채운다.