



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월17일

(11) 등록번호 10-1717809

(24) 등록일자 2017년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01) C12Q 1/48 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7026472

(22) 출원일자(국제) 2011년03월11일

심사청구일자 2016년03월11일

(85) 번역문제출일자 2012년10월10일

(65) 공개번호 10-2013-0038239

(43) 공개일자 2013년04월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/028194

(87) 국제공개번호 WO 2011/112995

국제공개일자 2011년09월15일

(30) 우선권주장

61/312,771 2010년03월11일 미국(US)

61/313,223 2010년03월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02009077334 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

질레드 코네티컷 인코포레이티드

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

(72) 발명자

블룸그렌, 피터

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

커리, 케빈, 에스

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 10 항

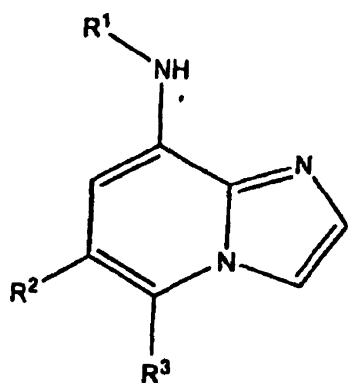
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 이미다조피리딘 SYK 억제제

(57) 요약

본원에서는 특정 이미다조피리딘(I) 및 그의 제약 조성물이 제공된다. Syk 활성의 억제에 대해 반응성인 특정 질환 및 장애를 앓고 있는 환자에게 상기 질환 또는 장애의 징후 또는 증상을 감소시키기에 효과적인 양의 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다. 또한 샘플 중의 Syk 키나제의 존재 또는 부재를 결정하는 방법이 제공된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

크롭프, 제프리, 이.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

리, 승, 에이치.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

미첼, 스코트, 에이.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

슈미트, 아론, 씨.

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

쉬, 지안권

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

자오, 중둥

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333

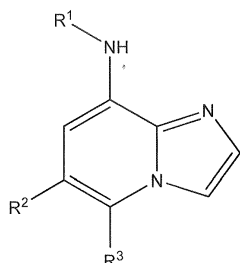
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 이 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들은 각각 히드록시;

$-NR^bR^c$ (여기서, R^b 는 수소, 및 히드록시 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, R^c 는 독립적으로 수소, 및 히드록시 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택됨);

히드록시, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-NH₂, $-N(C_1-C_4$ 알킬)(C_1-C_4 알킬), $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬-OH), 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬;

히드록시, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-NH₂, $-N(C_1-C_4$ 알킬)(C_1-C_4 알킬), $-NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 $-OC_1-C_6$ 알킬; 및

히드록시, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-NH₂, $-N(C_1-C_4$ 알킬)(C_1-C_4 알킬), $-NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환되고;

R^2 는 2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일, 1H-인다졸릴-6-일, 1-메틸-1H-인다졸-5-일, 1-메틸-1H-인다졸-6-일, 3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-3-온-6-일, 1-(2-히드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온-5-일, 3-아미노-1H-인다졸-6-일, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일, 1,3-벤조사진-6-일, 3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-6-일, 2-히드록시퀴놀살린-7-일, 3-아미노퀴놀린-6-일, 2,3-디히드로-1H-인돌-6-일, 1H,2H,3H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온, 3-히드록시에틸-1H-인돌-6-일, 벤조티아졸릴, 2-아미노퀴나졸린-6-일, 3,3-디메틸인돌린-2-온, 2,3-디히드로-1H-인돌-2-온, 4-플루오로-1H-인다졸-6-일, 5-플루오로-1H-인다졸-6-일 및 3-아미노-1H-인다졸-6-일로부터 선택되고;

R^3 은 수소 또는 저급 알킬이고;

여기서, 저급 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖고,

여기서, 헤테로시클로알킬은 독립적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 뿐만 아니라 1개 이상의 상기 헤테로원자를 포함하는 조합에 추가로 2개 이상의 탄소 원자를 함유하는, 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 단일 지방족 고리이고,

또한 단, 화학식 I의 화합물은

1-(((6-([6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아미노]피리딘-3-일)옥시)-2-메틸프로판-2-올;

1-((6-([6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아미노]피리딘-3-일)-3-메틸아제티딘-3-올;

1-((6-([6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아미노]피리딘-3-일)아제티딘-3-올;

1-에틸-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-메틸-1H-피라졸-3-아민;

N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-아민;

2-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-N-(2-메톡시에틸)-5-N-메틸피리딘-2,5-디아민;

2-(((6-([6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아미노]피리딘-3-일(메틸)아미노)에탄-1-올; 또는

N-[6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민

이 아니다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들은 각각 히드록시;

$-NR^bR^c$ (여기서, R^b 는 수소, 및 히드록시 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, R^c 는 독립적으로 수소, 및 히드록시 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택됨);

히드록시, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬;

히드록시, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-N(C_1-C_4$ 알킬)(C_1-C_4 알킬)로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 $-OC_1-C_6$ 알킬; 및

히드록시로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬

로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 것인 하나 이상의 화학 물질.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이

3,4-디메톡시페닐,

4-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)페닐,

5,6-디메톡시피리딘-2-일,

5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일,

(R)-5-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)피리딘-2-일,

(S)-5-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)피리딘-2-일,
 6-아미노피리딘-2-일,
 5-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일,
 5-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)피리딘-2-일,
 5-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)피리딘-2-일,
 5-(3-히드록시아제티딘-1-일)피리딘-2-일,
 5-(3-히드록시-3-메틸아제티딘-1-일)피리딘-2-일,
 5-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-2-일,
 5-(에틸(2-히드록시에틸)아미노)피리딘-2-일,
 5-(4-아세틸피페라진-1-일)피리딘-2-일,
 5-(4-(2-히드록시아세틸)피페라진-1-일)피리딘-2-일,
 5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일,
 피리미딘-4-일,
 2-메톡시피리미딘-4-일,
 1-메틸-1H-피라졸-3-일,
 1-에틸-1H-피라졸-3-일,
 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일,
 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일,
 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일,
 5-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일,
 6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-일, 및
 2-모르폴리노티아졸-4-일,
 로부터 선택된 것인 하나 이상의 화학 물질.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R³이 수소 및 메틸로부터 선택된 것인 하나 이상의 화학 물질.

청구항 7

N-(3,4-디메톡시페닐)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민,
 N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5,6-디메톡시피리딘-2-아민,
 N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]피리미딘-4-아민,
 N-[6-(1,3-벤조티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5,6-디메톡시피리딘-2-아민,
 7-{8-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}퀴놀살린-2-올,
 6-{8-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-1H-인다졸-3-아민,
 N-[6-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5,6-디메톡시피리딘-2-아민,

N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1,8-디메틸-1H-피라졸-3-아민,
 6-{8-[(1-에틸-1H-피라졸-3-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-3-온,
 6-{8-[(1-에틸-1H-피라졸-3-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}퀴나졸린-2-아민,
 1,5-디메틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1H-피라졸-3-아민,
 N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민,
 N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-2-메톡시피리미딘-4-아민,
 N-[6-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-아민,
 N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-3-아민,
 1,5-디메틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1H-피라졸-3-아민,
 2-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]피리딘-2,6-디아민,
 1-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올,
 6-(1H-인다졸-6-일)-N-{4H,6H,7H-피라졸로[3,2-c][1,4]옥사진-2-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민,
 6-(8-{[6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-3-온;
 [(2S)-4-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)모르폴린-2-일]메탄올;
 [(2R)-4-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)모르폴린-2-일]메탄올;
 N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-4-아민;
 N-{4H,6H,7H-피라졸로[3,2-c][1,4]옥사진-2-일}-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
 1-메틸-N-(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1H-피라졸-3-아민;
 N-(5-메틸-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민;
 1,5-디메틸-N-(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1H-피라졸-3-아민;
 1-(2-히드록시에틸)-5-(8-{[5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-2-온;
 2-[에틸({6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일))아미노]에탄-1-올;
 1-(4-{6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온; 및
 2-[4-({6-[3-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-6-일]이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노)페닐]-2-메틸프로판-1-올; 및
 이들의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질.

청구항 8

제1항, 제3항, 제4항 및 제7항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화학 물질을, 담체, 아주반트 및 부형제로부터 선택된 하나 이상의 제약상 허용되는 비히클과 함께 포함하는, 환자에서 암, 자가면역 질환, 염증성 질환, 급성 염증성 질환 및 알레르기성 장애로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 질환이 습진, 알레르기성 비염 또는 코감기, 건초열, 기관지 천식, 두드러기, 식품 알레르기, 아토피성 병태, 건선, 크론병, 과민성 대장 증후군, 쇼그렌병, 조직 이식 거부, 이식 기관의 초급성 거부, 천식, 전신성 홍반성 루푸스, 사구체신염, 피부근염, 다발성 경화증, 피부경화증, 혈관염, 자가면역 용혈 상태,

혈소판감소 상태, 궂페이스슈어 증후군, 사구체신염, 폐 출혈, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 패혈성 쇼크, 중증 근무력증, 피부 일광화상, 염증성 골반 질환, 염증성 장 질환, 요도염, 포도막염, 부비동염, 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 궤장염, 담낭염, 다낭성 신장 질환, B-세포 림프종, 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 급성 림프구성 백혈병으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 질환이

B-세포 림프종, 백혈병;

류마티스 관절염;

알레르기성 비염;

만성 폐쇄성 폐질환 (COPD);

성인 호흡 곤란 증후군 (ARD);

알레르기-유도된 염증성 질환;

다발성 경화증; 및

다낭성 신장 질환

으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

Syk를 발현하는 세포를 시험관 내에서 B-세포 활성을 검출가능하게 감소시키기에 충분한 양의 제1항, 제3항, 제4항 및 제7항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화학 물질과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내에서의 B-세포 활성의 억제 방법.

청구항 13

Syk를 발현하는 세포를 시험관 내에서 ATP 가수분해의 수준을 검출가능하게 감소시키기에 충분한 양의 제1항, 제3항, 제4항 및 제7항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화학 물질과 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내에서의 ATP 가수분해의 억제 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원에서는 특정 이미다조피리딘, 조성물, 및 그의 제조 방법 및 용도가 제공된다.

배경 기술

[0002] 인간 효소의 가장 큰 패밀리에 단백질 키나제는 500개를 훨씬 초과하는 단백질을 포함한다. 비장 티로신 키나제 (Syk)는 티로신 키나제의 Syk 패밀리의 구성원이며, 이는 초기 B-세포 발달 뿐만 아니라 성숙 B-세포 활성화, 신호전달, 및 생존의 조절제이다.

[0003] Syk는, B-세포, 대식세포, 단핵구, 비만 세포, 호산구, 호염기구, 호중구, 수지상 세포, 혈소판, 및 과골세포를 비롯한 각종 세포 유형에서의 면역수용체- 및 인테그린-매개 신호전달에서 결정적인 역할을 하는 비-수용체 티로신 키나제이다. 여기에 기재된 바와 같은 면역수용체는 전형적인 면역수용체 및 면역수용체-유사 분자를 포함한다. 전형적인 면역수용체는 B-세포 및 T-세포 항원 수용체 뿐만 아니라 각종 이뮤노글로불린 수용체 (Fc 수용체)를 포함한다. 면역수용체-유사 분자는 면역수용체와 구조적으로 관련이 있거나, 또는 유사한 신호 전달 경로에 관여하며, 호중구 활성화, 천연 살세포 인식, 및 과골세포 활성을 비롯한 비-적응성 면역 기능에 주로 관련된다. 인테그린은 선천성 및 적응성 면역 둘 다에서의 백혈구 점착 및 활성화의 조절에서 중요한 역할을 하는 세포 표면 수용체이다.

[0004] 리간드 결합은, 면역수용체 및 인테그린 둘 다의 활성화 (이는 Src 패밀리의 키나제가 활성화되게 함), 및 수용체-연합 막횡단 어댑터의 세포질 표면에서의 면역수용체 티로신-기제의 활성화 모티프 (ITAM)의 인산화로 이어진다. Syk는 어댑터의 인산화된 ITAM 모티프에 결합되고, 이는 Syk의 활성화 및 후속되는 인산화 및 하류 신호전달 경로의 활성화로 이어진다.

[0005] Syk는 B-세포 수용체 (BCR) 신호전달을 통한 B-세포 활성화에 있어 필수적이다. Syk는 인산화된 BCR에 대한 결합에 따라 활성화되고, 따라서 BCR 활성화에 따른 초기 신호전달 사건을 개시한다. BCR을 통한 B-세포 신호전달은 폭넓은 범위의 생물학적 결과로 이어질 수 있고, 또한 이는 B-세포의 발달 단계에 의존한다. BCR 신호의 크기 및 지속시간은 정밀하게 조절되어야 한다. 비정상적 BCR-매개 신호전달은 비-조절된 B-세포 활성화 및/또는 다수의 자가면역 및/또는 염증성 질환을 일으키는 병원성 자가항체의 형성을 초래할 수 있다. Syk 결핍 마우스는 손상된 B-세포 성숙, 감소된 이뮤노글로불린 생산, 손상된 T-세포-독립적 면역 반응 및 BCR 자극에 따른 지속적 칼슘 신호의 현저한 감소를 나타낸다.

[0006] 다수의 증거가 자가면역 및/또는 염증성 질환의 발병기전에서의 B-세포 및 체액성 면역계의 역할을 뒷받침한다. B-세포를 고갈시키도록 개발된 단백질-기제의 치료제 (예컨대 리툭산(Rituxan))은 다수의 자가면역 및 염증성 질환의 치료에 대한 접근을 대표한다. 자가항체 및 그로 인해 생성된 면역 복합체는 자가면역 질환 및/또는 염증성 질환에서 발병 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. 이들 항체에 대한 발병 반응은 Fc 수용체를 통한 신호전달에 의존하며, 이는 또한 Syk에 의존한다. B-세포 활성화 뿐만 아니라 FcR 의존성 신호전달에서의 Syk의 역할로 인해, Syk의 억제제는 자가항체 생산을 비롯한 B-세포 매개 발병 활성의 억제제로서 유용할 수 있다. 따라서, 세포 내에서의 Syk 효소 활성의 억제가 자가 항체 생산에 대한 그의 효과를 통해 자가면역 질환에 대한 치료법으로서 제안되었다.

[0007] Syk는 또한 FCeRI 매개 비만 세포 탈과립화 및 호산구 활성화에서 중요한 역할을 한다. 따라서, Syk는 천식을 비롯한 알레르기성 장애에 관련된다. Syk는 그의 SH2 도메인을 통해 FCeRI의 인산화된 감마 사슬에 결합되며, 이는 하류 신호전달에 있어 필수적이다. Syk 부족 비만 세포는 결손 탈과립화, 아라키돈산 및 시토카인 분비를 나타낸다. 이는 또한, 비만 세포에서 Syk의 활성을 억제하는 약리 작용제로 나타났다. Syk 안티센스 올리고뉴클레오타이드로의 처리는 천식의 동물 모델에서 호산구 및 호중구의 항원-유도된 침윤을 억제한다. Syk 부족 호산구는 또한 FCeRI 자극에 대한 반응에서 손상된 활성화를 나타낸다. 따라서, Syk의 소분자 억제제는 천식을 비롯한 알레르기-유도된 염증성 질환의 치료에 유용할 것이다.

[0008] Syk는 또한 비만 세포 및 단핵구에서 발현되고, 이들 세포의 기능에 있어 중요한 것으로 나타났다. 예를 들어, 마우스에서의 Syk 부족은 손상된 IgE-매개 비만 세포 활성화와 관련되고, 이는 TNF-알파 및 다른 염증성 시토카인 방출의 현저한 감소로서 밝혀진다. Syk 키나제 억제제는 또한 세포 기반 검정에서 비만 세포 탈과립화를 억제하는 것으로 나타났다. 또한, Syk 억제제는 래트에서의 항원-유도된 수동적 피부 아나필락시스, 기관지수축

및 기관지 부종을 억제하는 것으로 나타났다.

[0009] 따라서, Syk 활성의 억제는 알레르기성 장애, 자가면역 질환 및 염증성 질환, 예컨대 SLE, 류마티스 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 섬유성 질환, 중증 근무력증, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 성인 호흡 곤란 증후군 (ARD) 및 천식의 치료에 유용할 수 있다. 또한, Syk는, B-세포에서의 중요한 생존 신호로 알려진 B-세포 수용체를 통한 리간드-독립적 긴장성 신호전달에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 따라서, Syk 활성의 억제는 B-세포 림프종 및 백혈병을 비롯한 특정 유형의 암의 치료에 있어 유용할 수 있다.

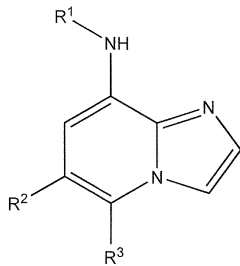
발명의 내용

과제의 해결 수단

[0010] 발명의 요약

[0011] 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질이 제공된다.

[0012] <화학식 I>



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R^1 은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들은 각각 임의로 치환되고, 각각 추가로, 각각 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기로 임의로 융합되고,

[0016] R^2 는 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0017] R^3 은 수소, 저급 알킬, 할로젠, 카르복스아미도 또는 CO_2H 로부터 선택되고, 단 R^2 가 3-(4-(tert-부틸)벤즈아미도)-2-메틸페닐인 경우, R^3 은 저급 알킬이고, 단 R^1 이 5-(모르폴린-4-카르보닐)-피리딘-2-일인 경우, R^3 은 저급 알킬이고;

[0018] 또한 단 화학식 I의 화합물은 6-(6-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-니코틴산 에틸 에스테르 또는 (6-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-피리딘-2-일-아민이 아니다.

[0019] 또한, 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을, 담체, 아주반트, 및 부형제로부터 선택된 하나 이상의 제약상 허용되는 비히클과 함께 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0020] 또한, Syk 활성의 억제에 대해 반응성인 질환을 갖는 환자에게 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

[0021] 또한, 자가면역 질환, 염증성 질환, 급성 염증 반응, 및 알레르기성 장애로부터 선택된 질환을 갖는 환자에게 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다. 또한, 다낭성 신장 질환을 갖는 환자에게 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법이 제공된다.

[0022] 또한, 화학요법을 행하고 있는 환자에게 화학요법제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키기에 충분한 양의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 화학요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법이 제공된다.

[0023] 또한, Syk를 발현하는 세포를 시험관 내에서 ATP 가수분해의 수준을 검출가능하게 감소시키기에 충분한 양의 본

원에 기재된 하나 이상의 화학 물질과 접촉시키는 것을 포함하는, ATP 가수분해의 억제 방법이 제공된다.

- [0024] 또한, 샘플을 Syk 활성의 검출을 허용하는 조건 하에 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질과 접촉시키고, 샘플 중의 Syk 활성의 수준을 검출하고, 이로부터 샘플 중의 Syk의 존재 또는 부재를 결정하는 것을 포함하는, 샘플 중의 Syk의 존재를 결정하는 방법이 제공된다.
- [0025] 또한, Syk를 발현하는 세포를 시험관 내에서 B-세포 활성을 검출가능하게 감소시키기에 충분한 양의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질과 접촉시키는 것을 포함하는, B-세포 활성의 억제 방법이 제공된다.
- [0026] 현재, 본 발명에 사용하기 위해 선택된 화합물은 하기 화합물들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0027] N-(3,4-디메톡시페닐)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민,
- [0028] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5,6-디메톡시피리딘-2-아민,
- [0029] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]피리미딘-4-아민,
- [0030] N-[6-(1,3-벤조티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5,6-디메톡시피리딘-2-아민,
- [0031] 7-{8-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}퀴놀살린-2-올,
- [0032] 6-{8-[(5,6-디메톡시피리딘-2-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-1H-인다졸-3-아민,
- [0033] N-[6-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5,6-디메톡시피리딘-2-아민,
- [0034] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-아민,
- [0035] 6-{8-[(1-에틸-1H-피라졸-3-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-3-온,
- [0036] 6-{8-[(1-에틸-1H-피라졸-3-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}퀴나졸린-2-아민,
- [0037] 1,5-디메틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1H-피라졸-3-아민,
- [0038] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민,
- [0039] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-2-메톡시피리미딘-4-아민,
- [0040] N-[6-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-아민,
- [0041] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-3-아민,
- [0042] 1,5-디메틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1H-피라졸-3-아민,
- [0043] 2-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]피리딘-2,6-디아민,
- [0044] 1-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올,
- [0045] 2-[(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)(메틸)아미노]에탄-1-올,
- [0046] 6-(1H-인다졸-6-일)-N-{4H,6H,7H-피라졸로[3,2-c][1,4]옥사진-2-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민,
- [0047] 2-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-N-(2-메톡시에틸)-5-N-메틸피리딘-2,5-디아민,
- [0048] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-아민;
- [0049] 1-에틸-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-메틸-1H-피라졸-3-아민;
- [0050] 6-(8-{[6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-3-온;
- [0051] 1-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)아제티딘-3-올;
- [0052] 1-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)-3-메틸아제티딘-3-올;
- [0053] 1-[(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)옥시]-2-메틸프로판-2-올;
- [0054] [(2S)-4-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)모르폴린-2-일]메탄올;
- [0055] N-[6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민;

- [0056] [(2R)-4-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)모르폴린-2-일]메탄올;
- [0057] N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-4-아민;
- [0058] N-{4H,6H,7H-피라졸로[3,2-c][1,4]옥사진-2-일}-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0059] 1-메틸-N-(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1H-피라졸-3-아민;
- [0060] N-(5-메틸-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민;
- [0061] 1,5-디메틸-N-(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-1H-피라졸-3-아민;
- [0062] 1-(2-히드록시에틸)-5-(8-{[5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디히드로-1H-1,3-벤조디아졸-2-온;
- [0063] 2-[에틸({6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일))아미노]에탄-1-올;
- [0064] 1-(4-{6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온;
- [0065] 2-[4-({6-[3-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-6-일]이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노)페닐]-2-메틸프로판-1-올;
- [0066] 1-{4-[6-({6-[3-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-6-일]이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)피페라진-1-일]에탄-1-온;
- [0067] 2-{5-메틸-3-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노]-1H-피라졸-1-일}에탄-1-올;
- [0068] 6-(8-{[5-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온;
- [0069] 6-[8-({5-아세틸-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일]아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온;
- [0070] 2-히드록시-1-(4-{6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄-1-온;
- [0071] 6-(8-{[1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온;
- [0072] {1-메틸-3-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노]-1H-피라졸-5-일}메탄올;
- [0073] 6-[8-({5-메탄술포닐-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일]아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온;
- [0074] N-{5-메탄술포닐-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일}-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0075] 6-(8-{[5-(4-아세틸피페라진-1-일)피리딘-2-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온;
- [0076] 5-(4-에틸피페라진-1-일)-N-(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)피리딘-2-아민;
- [0077] 2-(6-(8-(5-모르폴리노피리딘-2-일)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0078] N-(5-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0079] N-(5-메틸-6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민;
- [0080] 6-(8-(6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일)아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;

- [0081] 1-(2-(6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄올;
- [0082] 6-(8-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0083] 2-(6-(8-(6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0084] 5-(8-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0085] 2-(3-(6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-올;
- [0086] N-(6-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민;
- [0087] N-(6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민;
- [0088] 6-(8-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0089] 6-(8-(6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0090] N-(6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민;
- [0091] N-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0092] 6-(8-(5-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0093] 2-(6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인다졸-3-일)에탄올;
- [0094] 2-(6-(8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인다졸-3-일)에탄올;
- [0095] N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0096] N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인돌-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0097] 6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0098] 2-(6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0099] 6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-N-메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드;
- [0100] 5-메틸-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0101] 1-메틸-6-(5-메틸-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0102] 6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0103] 5-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0104] N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-5-메틸-6-(2-메틸-1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0105] 5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0106] 5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0107] 6-(5-에틸-8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0108] 2-(1-메틸-6-(5-메틸-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0109] 5-클로로-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;

- [0110] 6-(5-클로로-8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0111] 5-클로로-6-(1H-인다졸-6-일)-N-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0112] 2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0113] 2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0114] 5-클로로-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0115] 6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온;
- [0116] 2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0117] 2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올;
- [0118] 5-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온;
- [0119] N-(6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-아민;
- [0120] N-(6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-메틸이속사졸-3-아민;
- [0121] 5-플루오로-6-(1H-인다졸-6-일)-N-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민;
- [0122] N-(6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민;
- [0123] 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드;
- [0124] (6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)메탄올;
- [0125] 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산; 및
- [0126] 메틸 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트, 및 이들의 제약상 허용되는 염.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0127] 발명의 상세한 설명
- [0128] 정의 및 일반적 파라미터
- [0129] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화학식에서 임의의 변수가 1회 초과로 나타나는 경우, 그의 정의는 각 경우에 모든 다른 경우에서의 그의 정의에 대해 독립적이다. 특허에서의 단수형태("a" 및 "the")의 통상적 의미에 따라, 예를 들어 "한" 키나제 또는 "상기" 키나제의 언급은 하나 이상의 키나제를 포함하는 것이다.
- [0130] 본원 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하기 단어, 어구 및 기호는, 이들이 사용되는 문맥이 달리 지시하는 범위를 제외하고는, 일반적으로 하기에 기재되는 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다. 하기 약어 및 용어는 전반적으로 지시된 의미를 갖는다.
- [0131] 대시 ("-") (두 문자 또는 기호 사이에 있는 것은 아님)는 치환기에 대한 부착점을 가리키기 위해 사용된다. 예를 들어, -CONH₂는 탄소 원자를 통해 부착된다.
- [0132] "임의의" 또는 "임의로"는, 이후에 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있으며, 그 기재는 그 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 하기에 정의되는 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 다를 포함한다. 당업자는, 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기에 대하여, 이러한 기는 입체적으로 실행불가능한, 합성적으로 부적합한 및/또는 본래 불안정한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 도입하도록 의도되지 않음을 이해할 것이다.

- [0133] "알킬"은, 지정된 수의 탄소 원자, 통상적으로 1 내지 20개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 8개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 둘 다를 포함한다. 예를 들어, C₁-C₆ 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 둘 다를 포함한다. 알킬 기의 예는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 3-메틸펜틸 등을 포함한다. 알킬렌은, 알킬과 동일한 잔기를 지칭하지만 2개의 부착점을 갖는 알킬의 또 다른 서브세트이다. 알킬렌 기는 통상적으로 2 내지 20개의 탄소 원자, 예를 들어 2 내지 8개의 탄소 원자, 예컨대 2 내지 6개의 탄소 원자를 가질 것이다. 예를 들어, C₀ 알킬렌은 공유 결합을 가리키고, C₁ 알킬렌은 메틸렌 기이다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 명명된 경우, 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성질체가 포함되도록 의도되며; 따라서, 예를 들어, "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함하도록 의도되고; "프로필"은 n-프로필 및 이소프로필을 포함한다. "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알킬 기를 지칭한다.
- [0134] "알케닐"은 모 알킬의 인접 탄소 원자로부터 수소 1 분자를 제거함으로써 유도된 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기를 가리킨다. 상기 기는 이중 결합(들) 주위에서 시스 또는 트랜스 배열로 존재할 수 있다. 전형적인 알케닐 기는 에테닐; 프로페닐, 예컨대 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일 (알릴), 프로프-2-엔-2-일; 부테닐, 예컨대 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖고, 다른 실시양태에서는, 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0135] "시클로알킬"은 특정 수의 탄소 원자, 통상적으로 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 고리 기를 가리킨다. 시클로알킬 기의 예는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실 뿐만 아니라 브릿징 및 케이징 포화 고리 기, 예컨대 노르보르난을 포함한다.
- [0136] "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 알킬 기, 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜틸옥시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 3-메틸펜톡시 등을 의미한다. 알콕시 기는 통상적으로 산소 가교를 통해 부착된 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 것이다. "저급 알콕시"는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알콕시 기를 지칭한다.
- [0137] "아미노카르보닐"은 화학식 $-(C=O)NR^aR^b$ (여기서, R^a 및 R^b는 독립적으로 수소 및 하기에 기재되는 "치환된 아미노"에 대한 임의의 치환기로부터 선택됨)의 기를 포함한다.
- [0138] "아실"은 (알킬)-C(O)-; (시클로알킬)-C(O)-; (아릴)-C(O)-; (헤테로아릴)-C(O)-; 및 (헤테로시클로알킬)-C(O)- (여기서 상기 기는 카르보닐 관능기를 통해 모 구조에 부착되며, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 본원에 기재된 바와 같음) 기를 지칭한다. 아실 기는 지정된 수의 탄소 원자를 갖고, 여기서 케토 기의 탄소는 탄소 원자수에 포함된다. 예를 들어 C₂ 아실 기는 화학식 CH₃(C=O)-을 갖는 아세틸 기이다.
- [0139] "알콕시카르보닐"은 카르보닐 탄소를 통해 부착되는 화학식 (알콕시)(C=O)-의 에스테르 기를 의미하며, 여기서 알콕시 기는 지정된 수의 탄소 원자를 갖는다. 따라서, C₁-C₆ 알콕시카르보닐 기는 그의 산소를 통해 카르보닐 연결기에 부착된 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기이다.
- [0140] "아미노"는 -NH₂ 기를 의미한다.
- [0141] "아릴"은,
- [0142] 5- 및 6-원 카르보시클릭 방향족 고리, 예를 들어, 벤젠;
- [0143] 1개 이상의 고리가 카르보시클릭 및 방향족인 비시클릭 고리계, 예를 들어, 나프탈렌, 인단, 및 테트라린; 및
- [0144] 1개 이상의 고리가 카르보시클릭 및 방향족인 트리시클릭 고리계, 예를 들어, 플루오렌
- [0145] 을 포함한다.
- [0146] 예를 들어, 아릴은 N, O, 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬 고리로 융합된 5- 및 6-원 카르보시클릭 방향족 고리를 포함한다. 단지 1개의 고리가 카르보시클릭 방향족 고리인 융합 비시클릭 고리계의 경우, 부착점은 카르보시클릭 방향족 고리 또는 헤테로시클로알킬 고리에 존재할

수 있다. 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되고 고리 원자에 자유 원자가를 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로서 명명된다. 자유 원자가를 갖는 탄소 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 그의 명칭이 "-일"로 끝나는 1가 폴리시클릭 탄화수소 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼은, 상응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이텐"을 추가하여 명명된다 (예를 들어, 2개의 부착점을 갖는 나프틸 기는 나프틸리텐으로 명명됨). 그러나, 아릴은 어떠한 방식으로든, 별도로 하기에서 정의되는 헤테로아릴을 포함하거나 이들과 중복되지 않는다. 따라서, 1개 이상의 카르보시클릭 방향족 고리가 헤테로시클로알킬 방향족 고리와 융합된 경우, 생성되는 고리계는 본원에서 정의된 바와 같은 아릴이 아닌 헤테로아릴이다.

[0147] 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 기를 지칭한다.

[0148] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도를 포함하고, 용어 "할로젠"은 플루오린, 염소, 브로민, 및 아이오딘을 포함한다.

[0149] "헤테로아릴"은,

[0150] N, O, 및 S로부터 선택된 1개 이상의, 예를 들어 1 내지 4개, 또는 일부 실시양태에서는, 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하며, 나머지 고리 원자는 탄소인 5- 내지 7-원 방향족, 모노시클릭 고리; 및

[0151] N, O, 및 S로부터 선택된 1개 이상의, 예를 들어 1 내지 4개, 또는 일부 실시양태에서는, 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하며, 나머지 고리 원자는 탄소이고, 1개 이상의 헤테로원자가 방향족 고리 내에 존재하는 비시클릭 헤테로시클로알킬 고리

[0152] 를 포함한다.

[0153] 예를 들어, 헤테로아릴은 5- 내지 7-원 시클로알킬 고리로 융합된 5- 내지 7-원 헤테로시클로알킬, 방향족 고리를 포함한다. 단지 1개의 고리가 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 융합 비시클릭 헤테로아릴 고리계의 경우, 부착점은 헤테로방향족 고리 또는 시클로알킬 고리에 존재할 수 있다. 헤테로아릴 기 내의 S 및 O 원자의 총 수가 1 초과인 경우, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기 내의 S 및 O 원자의 총 수는 2 이하이다. 일부 실시양태에서, 방향족 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총 수는 1 이하이다. 헤테로아릴 기의 예는 (우선순위 1 지정된 연결 위치로부터 번호부여됨), 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2,3-피라지닐, 3,4-피라지닐, 2,4-피리미디닐, 3,5-피리미디닐, 2,3-피라졸리닐, 2,4-이미다졸리닐, 이속사졸리닐, 옥사졸리닐, 티아졸리닐, 티아디아졸리닐, 테트라졸릴, 티에닐, 벤조티오펜, 푸라닐, 벤조푸라닐, 벤조이미다졸리닐, 인돌리닐, 피리디지닐, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 피라졸릴, 및 5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 자유 원자가를 갖는 원자로부터 1개의 수소 원자를 제거함으로써 그의 명칭이 "-일"로 끝나는 1가 헤테로아릴 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼은, 상응하는 1가 라디칼의 명칭에 "-이텐"을 추가하여 명명된다 (예를 들어, 2개의 부착점을 갖는 피리딜 기는 피리딜리텐임). 헤테로아릴은 상기에 정의된 바와 같은 아릴을 포함하거나 그와 중복되지 않는다.

[0154] 치환된 헤테로아릴은 또한 1개 이상의 옥시드 ($-O^-$) 치환기로 치환된 고리계, 예컨대 피리디닐 N-옥시드를 포함한다.

[0155] 용어 "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴 기를 지칭한다.

[0156] "헤테로시클로알킬"은, 독립적으로 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 뿐만 아니라 1개 이상의 상기 헤테로원자를 포함하는 조합에 추가로 2개 이상의 탄소 원자를 함유하는, 통상적으로 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 단일 지방족 고리를 의미한다. 적합한 헤테로시클로알킬 기는, 예를 들어 (우선순위 1 지정된 연결 위치로부터 번호부여됨), 2-피롤리닐, 2,4-이미다졸리디닐, 2,3-피라졸리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 및 2,5-피페라지닐을 포함한다. 2-모르폴리닐 및 3-모르폴리닐 (산소를 우선순위 1로 지정한 번호부여)을 비롯한 모르폴리닐 기 또한 고려된다. 치환된 헤테로시클로알킬은 또한 1개 이상의 옥소 모이어티로 치환된 고리계, 예컨대 피페리디닐 N-옥시드, 모르폴리닐-N-옥시드, 1-옥소-1-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-1-티오모르폴리닐을 포함한다.

[0157] 용어 "헤테로시클로알킬옥시"는 -O-헤테로시클로알킬 기를 지칭한다.

[0158] 용어 "니트로"는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.

[0159] 용어 "포스포노"는 $-PO_3H_2$ 기를 지칭한다.

- [0160] "티오키아르보닐"은 $-C(=O)SH$ 기를 지칭한다.
- [0161] 용어 "임의로 치환된 티오키아르보닐"은 하기 기를 포함한다:
- [0162] $-C(=O)S-$ (임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬), $-C(=O)S-$ (임의로 치환된 아릴), $C(=O)S-$ (임의로 치환된 헤테로아릴), 및 $-C(=O)S-$ (임의로 치환된 헤테로시클로알킬).
- [0163] 용어 "술폰"은 $-S-$ (임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬), $-S-$ (임의로 치환된 아릴), $-S-$ (임의로 치환된 헤테로아릴), 및 $-S-$ (임의로 치환된 헤테로시클로알킬) 기를 포함한다. 따라서, 술폰은 C_1-C_6 알킬술폰 기를 포함한다.
- [0164] 용어 "술폰"은 $-S(O)-H$, $-S(O)-$ (임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬), $-S(O)-$ (임의로 치환된 아릴), $-S(O)-$ (임의로 치환된 헤테로아릴), $-S(O)-$ (임의로 치환된 헤테로시클로알킬); 및 $-S(O)-$ (임의로 치환된 아미노) 기를 포함한다.
- [0165] 용어 "술폰"은 $-S(O_2)-H$, $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 (C_1-C_6) 알킬), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 아릴), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로아릴), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로시클로알킬), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 알콕시), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 아릴옥시), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로아릴옥시), $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 헤테로시클로알콕시); 및 $-S(O_2)-$ (임의로 치환된 아미노) 기를 포함한다.
- [0166] 용어 "치환된"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 1개 이상의 수소가 지정된 기로부터 선택된 것으로 대체됨 (단, 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않음)을 의미한다. 치환기가 옥소 (즉, $=O$)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 생성하는 경우에만 허용가능하다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터의 분리 및 후속되는 적어도 실용성을 갖는 작용제로서의 제제화를 견디내기에 충분히 강한 화합물을 포함하도록 의도된다. 달리 특정되지 않는 한, 치환기는 코어 구조쪽으로 명명된다. 예를 들어, (시클로알킬)알킬이 가능한 치환기로서 기재된 경우, 이 치환기의 코어 구조에 대한 부착점은 알킬 부분에 있음을 이해하여야 한다.
- [0167] 용어 "치환된" 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴 (피리디닐, 피리디지닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 및 이미다졸릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않음)은, 달리 명시적으로 정의되지 않는 한, 각각, 1개 이상 (예컨대 5개 이하, 예를 들어 3개 이하)의 수소 원자가 독립적으로 $-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2 \text{ 알킬})O-$ (예를 들어, 메틸렌디옥시-), $-SR^b$, 구아니딘, 1개 이상의 구아니딘 수소가 저급-알킬 기로 대체된 구아니딘, $-NR^bR^c$, 할로, 시아노, 옥소 (헤테로시클로알킬에 대한 치환기로서), 니트로, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, 및 $-NR^cSO_2R^a$
- [0168] (여기서,
- [0169] R^a 는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0170] R^b 는 H, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0171] R^c 는 수소 및 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택되거나; 또는
- [0172] R^b 와 R^c , 및 이들이 부착된 질소는 임의로 치환된 헤테로시클로알킬 기를 형성하고;
- [0173] 여기서, 각각의 임의로 치환된 기는 비치환되거나 또는 독립적으로, C_1-C_4 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴- C_1-C_4 알킬-, 헤테로아릴- C_1-C_4 알킬-, C_1-C_4 할로알킬-, $-OC_1-C_4$ 알킬, $-OC_1-C_4$ 알킬페닐, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-OC_1-C_4$ 할로알킬, 할로, -OH, -NH₂, $-C_1-C_4$ 알킬-NH₂, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬페닐})$, 시아노, 니트로, 옥소 (헤테로아릴에 대한 치환기로서), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ 알킬, $-CON(C_1-C_4 \text{ 알킬})(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, $-CONH_2$,

-NHC(O)(C₁-C₄ 알킬), -NHC(O)(페닐), -N(C₁-C₄ 알킬)C(O)(C₁-C₄ 알킬), -N(C₁-C₄ 알킬)C(O)(페닐), -C(O)C₁-C₄ 알킬, -C(O)C₁-C₄ 페닐, -C(O)C₁-C₄ 할로알킬, -OC(O)C₁-C₄ 알킬, -SO₂(C₁-C₄ 알킬), -SO₂(페닐), -SO₂(C₁-C₄ 할로알킬), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ 알킬), -SO₂NH(페닐), -NHSO₂(C₁-C₄ 알킬), -NHSO₂(페닐), 및 -NHSO₂(C₁-C₄ 할로알킬)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의, 예컨대 1, 2, 또는 3개의 치환기로 치환됨)

[0174] 로부터 선택된 치환기로 대체된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로아릴 (피리디닐, 피리디지닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 및 이미다졸릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않음)을 지칭한다.

[0175] 용어 "치환된 아실"은 카르보닐 관능기를 통해 모 구조에 부착된 (치환된 알킬)-C(O)-; (치환된 시클로알킬)-C(O)-; (치환된 아릴)-C(O)-; (치환된 헤테로아릴)-C(O)-; 및 (치환된 헤테로시클로알킬)-C(O)- 기 (여기서, 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 본원에 기재된 바와 같음)를 지칭한다.

[0176] 용어 "치환된 알콕시"는 알킬 구성성분이 치환된 알콕시 (즉, -O-(치환된 알킬)) (여기서, "치환된 알킬"은 본원에 기재된 바와 같음)를 지칭한다.

[0177] 용어 "치환된 알콕시카르보닐"은 카르보닐 관능기를 통해 모 구조에 부착된 (치환된 알킬)-O-C(O)- 기 (여기서, 치환된 알킬은 본원에 기재된 바와 같음)를 지칭한다.

[0178] 용어 "치환된 아릴옥시"는 아릴 구성성분이 치환된 아릴옥시 (즉, -O-(치환된 아릴)) (여기서, "치환된 아릴"은 본원에 기재된 바와 같음)를 지칭한다.

[0179] 용어 "치환된 헤테로아릴옥시"는 아릴 구성성분이 치환된 헤테로아릴옥시 (즉, -O-(치환된 헤테로아릴)) (여기서, "치환된 헤테로아릴"은 본원에 기재된 바와 같음)를 지칭한다.

[0180] 용어 "치환된 시클로알킬옥시"는 시클로알킬 구성성분이 치환된 시클로알킬옥시 (즉, -O-(치환된 시클로알킬)) (여기서, "치환된 시클로알킬"은 본원에 기재된 바와 같음)를 지칭한다.

[0181] 용어 "치환된 헤테로시클로알킬옥시"는 알킬 구성성분이 치환된 헤테로시클로알킬옥시 (즉, -O-(치환된 헤테로시클로알킬)) (여기서, "치환된 헤테로시클로알킬"은 본원에 기재된 바와 같음)를 지칭한다.

[0182] 용어 "치환된 아미노"는 -NHRd 또는 -NRdRd 기 (여기서, 각각의 Rd는 독립적으로 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 아실, 아미노카르보닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 알콕시카르보닐, 술피닐 및 술포닐 (각각 본원에 기재된 바와 같음)로부터 선택되고, 단 단지 1개의 Rd가 히드록실일 수 있음)를 지칭한다. 용어 "치환된 아미노"는 또한 -NHRd, 및 NRdRd (각각 상기에 기재된 바와 같음) 기의 N-옥시드이다. N-옥시드는 상응하는 아미노 기를, 예를 들어 과산화수소 또는 m-클로로퍼옥시벤조산으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 당업자는 N-산화를 수행하기 위한 반응 조건에 익숙하다.

[0183] 본원에 기재된 화합물은 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 및 기타 이들의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 상황에서, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 즉, 광학 활성 형태는 비대칭 합성에 의해, 또는 라세미체의 분리에 의해 얻을 수 있다. 라세미체의 분리는, 예를 들어 통상의 방법, 예컨대 분리체의 존재 하에서의 결정화, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 칼럼을 사용한 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다. 또한, 이러한 화합물은 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 화합물의 Z- 및 E-형태 (또는 시스- 및 트랜스- 형태)를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 다양한 호변이성질체 형태로 존재하는 경우, 화학 물질은 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 이러한 화합물은 또한 다형체 및 포집 화합물을 비롯한 결정 형태를 포함한다.

[0184] 화학식 I의 화합물은 또한, 예를 들어, 화합물의 다형체, 유사다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체 (무수물 포함), 형상 다형체, 및 무정형 형태를 비롯한 이들 화합물의 결정형 및 무정형 형태, 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함한다. "결정형 형태", "다형체", 및 "신규 형태"는 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 이들은, 특정 결정형 또는 무정형 형태가 언급되지 않는 한, 다형체, 유사다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체 (무수물 포함), 형상 다형체, 및 무정형 형태를 비롯한 화합물의 모든 결정형 및 무정형 형태, 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함하도록 의도된다. 화학식 I의 화합물은 또한, 킬레이트, 비-공유결합 착체, 전구약물, 및 이들의 혼합물을 비롯한, 언급된 화합물의 제약상 허용되는 형태를 포함한다.

[0185] 화학식 I의 화합물은 또한, 다양한 풍부형 동위원소 형태, 예를 들어, 2H, 3H, 11C, 13C 및/또는 14C의 함량에

있어 풍부형인 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 중수소화된다. 이러한 중수소화 형태는 U.S. 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. U.S. 특허 번호 5,846,514 및 6,334,997에 기재된 바와 같이, 중수소화는 약물의 효능을 향상시키고, 작용 지속시간을 증가시킬 수 있다.

[0186] 중수소 치환된 화합물은, 문헌 [Dean, Dennis C; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110]; [Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21], 및 [Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기재된 바와 같은 다양한 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0187] 화학 물질은, 본원에 기재된 화합물 및 그의 모든 제약상 허용되는 형태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 용어 "화학 물질" 및 "화학 물질들"은 또한 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0188] "제약상 허용되는 염"은, 무기 산과의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 포스페이트, 디포스페이트, 히드로브로마이드, 술페이트, 술피네이트, 니트레이트 및 기타 염; 뿐만 아니라 유기 산과의 염, 예컨대 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 2-히드록시에틸술포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 및 알카노에이트, 예컨대 아세테이트, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (여기서, n은 0 내지 4임), 및 기타 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, 제약상 허용되는 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0189] 또한, 본원에 기재된 화합물을 산 부가염으로서 얻는 경우, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화함으로써 얻을 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 부가염, 특히 제약상 허용되는 부가염은, 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하는 통상의 절차에 따라, 유리 염기를 적합한 유기 용매 중에 용해시키고, 용액을 산으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 당업자는 비-독성 제약상 허용되는 부가염을 제조하는 데 이용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인식할 것이다.

[0190] 상기에서 언급된 바와 같이, 전구약물 또한 화학식 I의 화합물의 범위 내에 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 "전구약물"은 환자에게 투여시, 예를 들어 전구약물의 대사 과정에 따라, 화학식 I의 화합물이 되는 임의의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는, 화학식 I의 화합물 내의 관능기, 예컨대 카르복실산기의 유도체를 포함한다. 카르복실산 기의 전구약물의 예는 카르복실산 에스테르, 예컨대 알킬 에스테르, 히드록시알킬 에스테르, 아릴알킬 에스테르, 및 아릴옥시알킬 에스테르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0191] "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 용어 "화합물"은 화합물의 용매화물을 포함하도록 의도된다. 유사하게, "염"은 염의 용매화물을 포함한다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물, 예컨대 일수화물 및 반-수화물을 비롯한 수화물이다.

[0192] "킬레이트"는 2 (또는 그 이상의) 지점에서 금속 이온에 대한 화합물의 배위에 의해 형성된다. 용어 "화합물"은 화합물의 킬레이트를 포함하도록 의도된다. 유사하게, "염"은 염의 킬레이트를 포함한다.

[0193] "비-공유결합 착체"는 화합물과 또 다른 분자의 상호작용에 의해 형성되며, 여기서 화합물과 분자 사이에는 공유 결합이 형성되지 않는다. 예를 들어, 착체형성은 반 데르 발스 상호작용, 수소 결합, 및 정전기 상호작용 (또한 이온 결합이라 불림)을 통해 일어날 수 있다. 이러한 비-공유결합 착체는 용어 "화합물"에 포함된다.

[0194] 용어 "수소 결합"은 음전성 원자 (또한 수소 결합 수용자로서 공지됨)와 제2의 상대적 음전성 원자에 부착된 수소 원자 (또한 수소 결합 공여자로서 공지됨) 사이의 회합 형성을 지칭한다. 적합한 수소 결합 공여자 및 수용자는 의약 화학 (문헌 [G. C. Pimentel and A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960]; [R. Taylor and O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)])에서 널리 공지되어 있다.

[0195] "수소 결합 수용자"는 산소 또는 질소, 특히 sp^2 -혼성화된 산소 또는 질소, 에테르 산소 또는 술폭시드 또는 N-옥시드의 산소를 포함하는 기를 지칭한다.

[0196] 용어 "수소 결합 공여자"는 산소, 질소, 또는 고리 질소를 함유하는 수소 기 또는 고리 질소를 함유하는 헤테로아릴 기를 보유하는 헤테로방향족 탄소를 지칭한다.

- [0197] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기", "라디칼" 또는 "단편"은 동의어이고, 결합 또는 분자의 다른 단편에 부착가능한 관능기 또는 분자의 단편을 가리키도록 의도된다.
- [0198] 용어 "활성제"는 생물학적 활성을 갖는 화학 물질을 가리키기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, "활성제"는 제약학적 유용성을 갖는 화합물이다. 예를 들어 활성제는 항암 치료제일 수 있다.
- [0199] 본원에 기재된 화학 물질의 "치료 유효량"이라는 용어는, 인간 또는 비-인간 환자에게 투여시, 예를 들어 증상의 개선, 질환 진행의 완화, 또는 질환의 예방과 같은 치료적 이익을 제공하기에 효과적인 양을 의미하며, 치료 유효량은 Syk 활성억제에 대해 반응성인 질환의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 암 증상, 알레르기성 장애의 증상, 자가면역 및/또는 염증성 질환의 증상, 또는 급성 염증 반응의 증상을 감소시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 유기체에서의 검출 가능한 암 세포의 수를 감소시키기에, 암 종양의 성장을 검출가능하게 완화시키거나 중단시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 암성 종양을 축소시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 암을 앓고 있는 환자는 영향받는 증상을 제시하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학 물질의 치료 유효량은 환자의 혈액, 혈청, 또는 조직 내의 암성 세포 또는 암 마커의 검출가능한 수준의 유의한 증가를 방지하거나 이를 유의하게 감소시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 또한, 환자에게 투여시 질환의 진행을 검출가능하게 완화시키거나, 화학 물질을 제공받은 환자가 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및/또는 급성 염증 반응의 증상을 나타내지 않도록 방지하기에 충분한 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 또한 환자의 혈액 또는 혈청에서 마커 단백질 또는 세포 유형의 양의 검출가능한 감소를 제공하기에 충분한 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 B-세포의 활성을 유의하게 감소시키기에 충분한 본원에 기재된 화학 물질의 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 중증 근무력증을 갖는 환자의 혈액 내의 항-아세틸콜린 수용체 항체의 수준을 감소시키기에 충분한 본원에 기재된 화학 물질의 양이다.
- [0200] 용어 "억제"는 생물학적 활성 또는 과정의 기저선 활성의 유의한 감소를 가리킨다. "Syk 활성의 억제"는 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질의 부재 하에서의 Syk의 활성에 비하여 상기 하나 이상의 화학 물질의 존재에 대한 직접적 또는 간접적 반응으로서의 Syk 활성 감소를 지칭한다. 활성 감소는 화합물과 Syk와의 직접적 상호작용에 기인하거나, 또는 본원에 기재된 화학 물질(들)과 또한 Syk 활성에 영향을 주는 하나 이상의 다른 요인과의 상호작용에 기인할 수 있다. 예를 들어, 화학 물질(들)의 존재는, Syk에 직접 결합함으로써, 또 다른 요인이 (직접적으로 또는 간접적으로) Syk 활성을 감소시키게 함으로써, 또는 세포 또는 유기체 내에 존재하는 Syk의 양을 (직접적으로 또는 간접적으로) 감소시킴으로써 Syk 활성을 감소시킬 수 있다.
- [0201] Syk 활성의 억제는 또한, Syk 활성에 대한 표준 생화학적 검정, 예컨대 하기에 기재되는 ATP 가수분해 검정에서의 관찰가능한 Syk 활성 억제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질은 1 μM 이하의 IC50을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학 물질은 100 nM 이하의 IC50 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학 물질은 10 nM 이하의 IC50 값을 갖는다.
- [0202] "B-세포 활성의 억제"는 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질의 부재 하에서의 B-세포의 활성에 비하여 상기 하나 이상의 화학 물질의 존재에 대한 직접적 또는 간접적 반응으로서의 B-세포 활성 감소를 지칭한다. 활성 감소는 화합물과 Syk와의 또는 또한 B-세포 활성에 영향을 주는 하나 이상의 다른 요인과의 직접적 상호작용에 기인할 수 있다.
- [0203] B-세포 활성의 억제는 또한, 표준 분석, 예컨대 하기에 기재되는 분석에서의 관찰가능한 CD86 발현의 억제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질은 10 μM 이하의 IC50 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학 물질은 1 μM 이하의 IC50 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학 물질 500 nM 이하의 IC50 값을 갖는다.
- [0204] "B-세포 활성"은 또한, 각종 B-세포 막 수용체, 또는 막-결합 이뮤노글로불린, 예를 들어, IgM, IgG, 및 IgD 중 하나 이상의 활성화, 재분포, 재구성, 또는 캡핑을 포함한다. 대부분의 B-세포는 또한, 항원-항체 복합체 또는 응집된 IgG 형태의 IgG의 Fc 부분에 대한 막 수용체를 갖는다. B-세포는 또한 보체, 예를 들어 C3b, C3d, C4, 및 C1q의 활성화 성분에 대한 막 수용체를 갖는다. 이들 각종 막 수용체 및 막-결합 이뮤노글로불린은 막 이동성을 갖고, 신호 전달을 개시할 수 있는 재분포 및 캡핑이 일어날 수 있다.
- [0205] B-세포 활성은 또한 항체 또는 이뮤노글로불린의 합성 또는 제조를 포함한다. 이뮤노글로불린은 B-세포 시리즈에 의해 합성되고, 공통의 구조적 특징 및 구조 단위를 갖는다. 다섯 가지의 이뮤노글로불린 부류, 즉, IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE는 아미노산 서열 및 폴리펩티드 사슬의 길이를 비롯한 이들의 중쇄의 구조적 차이에 기

초하여 인식된다. 주어진 항원에 대한 항체는 모든 또는 여러 유형의 이뮤노글로불린에서 검출될 수 있거나, 또는 이뮤노글로불린의 단일 부류 또는 하위부류로 제한될 수 있다. 자가항체 또는 자가면역 항체 또한 하나 또는 여러 부류의 이뮤노글로불린에 속할 수 있다. 예를 들어, 류마티스 인자 (IgG에 대한 항체)는 IgM 이뮤노글로불린으로서 가장 흔하게 인식되지만, 또한 IgG 또는 IgA로 구성될 수 있다.

[0206] 추가로, B-세포 활성화는 또한, 항원-결합 및 다른 세포로부터의 시토카인 신호와 관련하여 일어나는 전구체 B 림프구로부터의 B-세포 클론 확장 (증식) 및 항체-합성 혈장 세포로의 분화를 유도하는 일련의 사건들을 포함하도록 의도된다.

[0207] "B-세포 증식의 억제"는 비정상적 B-세포, 예컨대 암성 B-세포, 예를 들어 림프종 B-세포의 증식의 억제 및/또는 정상적, 비-질환성 B-세포의 억제를 지칭한다. 용어 "B-세포 증식의 억제"는 시험관내에서 또는 생체내에서의 B-세포 수의 임의의 유의한 감소를 가리킨다. 따라서, 시험관내에서의 B-세포 증식의 억제는, 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질과 접촉되지 않은 상대 샘플과 비교하여 상기 화학 물질(들)과 접촉된 시험관내 샘플에서의 B-세포 수의 임의의 유의한 감소일 것이다.

[0208] B-세포 증식의 억제는 또한, B-세포 증식에 대한 표준 티미딘 혼입 검정, 예컨대 하기에 기재되는 검정에서의 관찰가능한 B-세포 증식의 억제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 화학 물질은 10 μ M 이하의 IC50 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학 물질은 1 μ M 이하의 IC50 값을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학 물질은 500 nM 이하의 IC50 값을 갖는다.

[0209] "알레르기" 또는 "알레르기성 장애"는 물질 (알레르겐)에 대하여 얻어지는 과민증을 지칭한다. 알레르기성 병태는 습진, 알레르기성 비염 또는 코감기, 건초열, 기관지 천식, 두드러기 및 식품 알레르기, 및 기타 아토피성 병태를 포함한다.

[0210] "천식"은 염증, 기도의 협착 및 흡입제에 대한 기도의 증가된 반응성을 특징으로 하는 호흡기계의 장애를 지칭한다. 천식은 흔히 (반드시 그러하지는 않지만) 아토피성 또는 알레르기성 증상과 관련된다.

[0211] "유의한"은 스튜던츠 T-시험과 같은 통계학적 유의성에 대한 표준 파라미터 시험에서 통계학적으로 유의한 임의의 검출가능한 변화 (여기서, $p < 0.05$)를 의미한다.

[0212] "Syk 활성화의 억제에 대해 반응성인 질환"은 Syk 키나제의 억제가 치료적 이익, 예컨대 증상의 개선, 질환 진행의 감소, 질환 개시의 예방 또는 지연, 또는 특정 세포-유형 (단핵구, B-세포, 및 비만 세포)의 비정상적 활성화의 억제를 제공하는 질환이다.

[0213] "치료" 또는 "치료함"은,

[0214] a) 질환의 예방, 즉 질환의 임상적 증상이 발생되지 않도록 하는 것;

[0215] b) 질환의 억제;

[0216] c) 임상적 증상의 완화 또는 그의 발생 저지;

[0217] 및/또는

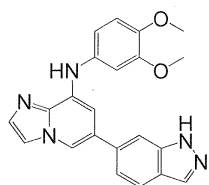
[0218] d) 질환의 경감, 즉 임상적 증상의 퇴행

[0219] 을 포함하는, 환자의 질환의 임의의 치료를 의미한다.

[0220] "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 된 또는 대상이 될 동물, 예컨대 포유동물을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료 및 수의학적 응용 둘 다에서 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서는 환자가 포유동물이고; 일부 실시양태에서는 환자가 인간이고; 일부 실시양태에서는 환자가 고양이 및 개로부터 선택된다.

[0221] 명명법

[0222] 본 발명의 화합물의 명칭은 화학 화합물 명명을 위한 ACD/Name 소프트웨어 (캐나다 토론토 소재의 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트, 인크.(Advanced Chemistry Development, Inc.))를 이용하여 제공된 것이다. 다른 화합물 또는 라디칼은 일반명, 또는 계통명 또는 비-계통명으로 명명될 수 있다. 본 발명의 화합물의 명명 및 번호부여를 하기 대표적 화학식 I의 화합물을 이용하여 예시한다.



[0223]

[0224]

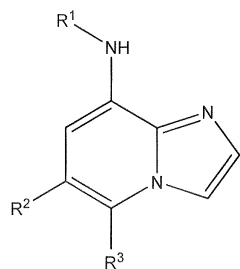
(이는 N-(3,4-디메톡시페닐)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민으로 명명됨).

[0225]

화학식 I의 화합물

[0226]

따라서, 전형적인 실시양태에서, 본 발명은 Syk 억제제로서 기능하는 화합물을 제공한다. 전형적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



[0227]

[0228]

상기 식에서,

[0229]

R^1 은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들은 각각 임의로 치환되고, 각각 추가로, 각각 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기로 임의로 융합되고,

[0230]

R^2 는 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0231]

R^3 은 수소, 저급 알킬, 할로젠, 카르복사미도 또는 CO_2H 로부터 선택되고, 단 R^2 가 3-(4-(tert-부틸)벤즈아미도)-2-메틸페닐인 경우, R^3 은 저급 알킬이고, 단 R^1 이 5-(모르폴린-4-카르보닐)-피리딘-2-일인 경우, R^3 은 저급 알킬이고;

[0232]

또한 단 화학식 I의 화합물은 6-(6-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-니코틴산 에틸 에스테르 또는 (6-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-피리딘-2-일-아민이 아니다.

[0233]

일부 실시양태에서, R^1 은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들은 각각

[0234]

히드록시;

[0235]

$-NR^bR^c$ (여기서, R^b 는 수소, 및 히드록시 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, R^c 는 독립적으로 수소, 및 히드록시 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택됨);

[0236]

히드록시, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-NH₂, $-N(C_1-C_4$ 알킬)(C_1-C_4 알킬), $-NH(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬), $-C(O)(C_1-C_4$ 알킬-OH), 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로시클로알킬;

[0237]

히드록시, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-NH₂, $-N(C_1-C_4$ 알킬)(C_1-C_4 알킬), $-NH(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-OC_1-C_4$ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 $-OC_1-C_6$ 알킬; 및

[0238]

히드록시, C_3-C_6 시클로알킬, C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-OH, $-C_1-C_4$ 알킬-O- C_1-C_4 알킬, $-C_1-C_4$ 알킬-NH₂, $-N(C_1-C_4$

알킬)(C₁-C₄ 알킬), -NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -OC₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬

[0239]로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0240] 일부 실시양태에서, R¹은 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들은 각각

[0241] 히드록시;

[0242] -NR^bR^c (여기서, R^b는 수소, 및 히드록시 및 -OC₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고, R^c는 독립적으로 수소, 및 히드록시 및 -OC₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬로부터 선택됨);

[0243] 히드록시, -OC₁-C₄ 알킬, -C₁-C₄ 알킬-OH, 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 헤테로 시클로알킬;

[0244] 히드록시, -OC₁-C₄ 알킬, -NH₂, -N(C₁-C₄ 알킬)H, 및 -N(C₁-C₄ 알킬)(C₁-C₄ 알킬)로부터 선택된 1 또는 2개의 기로 임의로 치환된 -OC₁-C₆ 알킬; 및

[0245] 히드록시로 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬

[0246]로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된다.

[0247] 일부 실시양태에서, R¹은 3,4-디메톡시페닐, 4-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)페닐, 5,6-디메톡시피리딘-2-일, 5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-일, (R)-5-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)피리딘-2-일, (S)-5-(2-(히드록시메틸)모르폴리노)피리딘-2-일, 6-아미노피리딘-2-일, 5-(4-히드록시-4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-2-일, 5-((2-히드록시에틸)(메틸)아미노)피리딘-2-일, 5-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)피리딘-2-일, 5-(3-히드록시아세티딘-1-일)피리딘-2-일, 5-(3-히드록시-3-메틸아세티딘-1-일)피리딘-2-일, 5-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)피리딘-2-일, 5-(에틸(2-히드록시에틸)아미노)피리딘-2-일, 5-(4-아세틸피페라진-1-일)피리딘-2-일, 5-(4-(2-히드록시아세틸)피페라진-1-일)피리딘-2-일, 5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일, 피리미딘-4-일, 2-메톡시피리미딘-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1-에틸-1H-피라졸-3-일, 1-에틸-5-메틸-1H-피라졸-3-일, 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일, 1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일, 5-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일, 6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-일, 및 2-모르폴리노티아졸-4-일로부터 선택된다.

[0248] 일부 실시양태에서, R¹은 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 및 티아졸릴로부터 선택되고, 이들은 각각 임의로 치환되고, 또한 이들 각각은 각각 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기로 융합된다.

[0249] 일부 실시양태에서, R¹은 각각 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 기로 융합된 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0250] 일부 실시양태에서, R¹은 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일, 5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일, 및 5-메탄술포닐-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일로부터 선택된다.

[0251] 일부 실시양태에서, R²는 임의로 치환된 헤테로아릴, 옥소 및 C₁-C₆ 알킬로 임의로 치환된 디히드로인돌릴, 및 옥소로 임의로 치환된 디히드로벤족사지닐로부터 선택된다.

[0252] 일부 실시양태에서, R²는 2,3-디메틸-2H-인다졸-6-일, 1H-인다졸릴-6-일, 1-메틸-1H-인다졸-5-일, 1-메틸-1H-인다졸-6-일, 3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-3-온-6-일, 1-(2-히드록시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온-5-일, 3-아미노-1H-인다졸-6-일, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일, 1,3-벤족사졸-6-일, 3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일, 2-히드록시퀴놀살린-7-일, 3-아미노퀴놀린-6-일, 2,3-디히드로-1H-인돌-6-일, 1H,2H,3H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2-온, (3-히드록시에틸)-1H-인돌-6-일, 벤조티아졸릴, 2-아미노퀴나졸린-6-일, 3,3-디메틸인돌린

-2-온, 2,3-디히드로-1H-인돌-2-온, 4-플루오로-1H-인다졸-6-일, 5-플루오로-1H-인다졸-6-일, 및 3-아미노-1H-인다졸-6-일로부터 선택된다.

[0253] 일부 실시양태에서, R^2 는 1H-인다졸릴-6-일, 1-메틸-1H-인다졸-5-일, 1-메틸-1H-인다졸-6-일, 3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-3-온-6-일, 1,3-벤조사졸-6-일, 3-아미노퀴놀린-6-일, 1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일, 및 2,3-디히드로-1H-인돌-2-온-6-일로부터 선택된다.

[0254] 일부 실시양태에서, R^3 은 수소 및 메틸로부터 선택된다.

[0255] 일부 실시양태에서, R^3 은 수소이다.

[0256] 모든 상기 예에서, 화학 물질은 단독으로, 혼합물로서, 또는 다른 활성제와 조합하여 투여할 수 있다.

[0257] 일반적 합성:

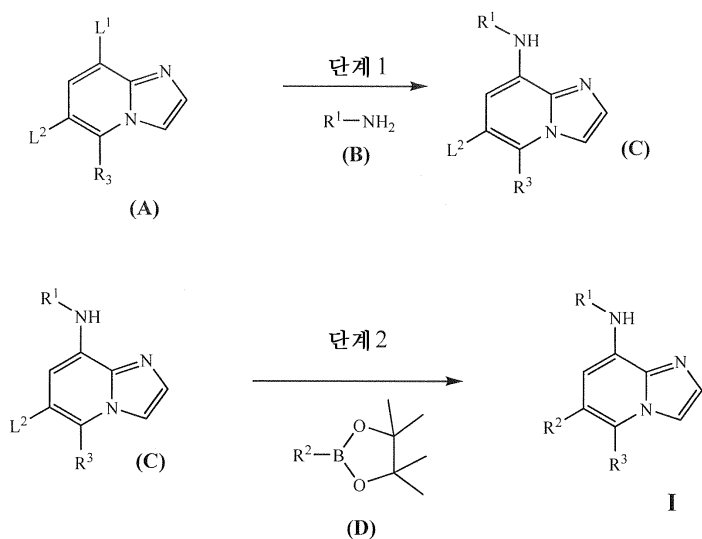
[0258] 본 발명의 화합물은 본원에 개시된 방법 및 그의 통상적 변형 (이는 주어진 본원의 개시내용 및 당업계에 널리 공지된 방법에서 명백할 것임)을 이용하여 제조할 수 있다. 본원의 교시내용에 추가로 통상적인 널리 공지된 합성 방법을 이용할 수 있다. 본원에 기재된 전형적인 화합물, 예를 들어 하나 이상의 화학식 I로 기재된 구조를 갖는 화합물의 합성은 하기 실시예에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0259] 본 발명에 따른 전형적인 화합물의 실시양태는 하기에 기재되는 일반적 반응식을 이용하여 합성할 수 있다. 일반적 반응식은 출발 물질을 상응하게 상이한 생성물을 형성하는 유사한 구조를 갖는 다른 물질로 대체함으로써 변경될 수 있음이 주어진 본원의 개시내용에서 명백할 것이다. 하기 합성에 대한 설명은 상응하는 생성물을 제공하기 위해 출발 물질을 어떻게 변화시킬 수 있는지에 대한 수많은 예를 제공하기 위한 것이다. 치환기가 정의된 주어진 목적 생성물에서, 필요한 출발 물질은 일반적으로 검사에 의해 결정될 수 있다.

[0260] 출발 물질은 전형적으로 시판 공급원으로부터 얻거나 공개된 방법을 이용하여 합성한다. 본 발명의 실시양태인 화합물의 합성을 위해, 합성되는 화합물의 구조 검사는 각각의 치환기의 정체를 제공할 것이다. 주어진 본원의 실시예에서, 최종 생성물의 정체는 일반적으로 단순 검사 과정에 의해 필요한 출발 물질의 정체를 명확하게 할 것이다.

[0261] 일반적 방법으로서, 본 발명의 화합물은 전형적으로, 이-할로젠화 코어 (A)와 목적한 R^1 모이어티를 갖는 아미노 유도체 (B)를 반응시켜 R^1 치환된 중간체 (C)를 제공함으로써 합성된다. 이어서, 이 중간체 (C)를 적절히 치환된 보론산 또는 디옥사보롤란 유도체 (D)와 반응시킴으로써 목적한 R^2 모이어티를 R^1 커플링된 코어 상에 커플링시킨다. 반응이 실질적으로 완료되면, 화학식 I의 생성물을 통상적 수단에 의해 단리한다.

[0262] 반응식 1



[0263]

[0264] 반응식 1, 단계 1을 참조로 하여, N,N-디메틸포름아미드 등의 극성 용매 중의 화합물 (B)의 용액을 과량 (예컨

대 약 1.3 당량)으로 화합물 (A) (여기서, L^1 및 L^2 및 이탈기는 동일하거나 상이할 수 있고, 예컨대 브로마이드 및/또는 클로라이드임)에 첨가한다. 유기 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 약 80 °C 내지 120°C에서 약 12 내지 24시간 동안 교반한다. 생성물인 화합물 (C)를 분리하고, 임의로 정제한다.

[0265] 반응식 1, 단계 2를 참조로 하여, 과량의 화합물 (D) (예컨대 약 1.1 당량) 및 화합물 (C)를 염기 (예컨대 1 M 탄산나트륨) 및 불활성 용매, 예컨대 1,4-디옥산의 수용액 중에서 수거한다. 반응 혼합물에 질소를 살포하고, 약 5 내지 20분 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 약 0.1 당량의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)으로 처리하고, 약 110°C 내지 135°C에서 약 30분 내지 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 반응시킨다. 결과 생성물인 화학식 I의 화합물을 분리하고, 임의로 정제한다.

[0266] 화학식 (B) 및 (D)의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 처음부터 합성할 수 있다. 다양한 R 치환기가 R^1 및/또는 R^2 모이어티의 첨가 전 또는 후에 변형되거나 첨가될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서는, R^2 모이어티가 R^1 치환기의 첨가 전에 코어에 커플링될 수 있다. 또한, R^1 치환기가 헤테로아릴 고리를 함유하는 경우, 고리는 R^1 부분의 첨가 전 또는 후에 합성되고 고리화될 수 있다.

[0267] 임의의 치환기의 첨가가 다수의 이성질체 생성물 (이들 중 임의의 것 또는 모두는 통상의 기술을 이용하여 분리되고 정제될 수 있음)을 생성할 수 있음을 또한 인지할 것이다.

[0268] 임의의 코어 합성

[0269] 코어 화합물 (A)가 처음부터 합성되는 경우, 화합물의 R^3 성분은 전형적으로, 코어 합성을 위해 적절한 반응물을 선택함으로써 확립된다. 목적인 R^3 치환기를 제공하기 위한 추가의 변형은 하기 실시예에서 예시되는 바와 같이 통상의 기술을 이용하여 도입할 수 있다.

[0270] 추가의 실시양태

[0271] 따라서, Syk 활성의 억제에 대해 반응성인 질환을 갖는 환자, 예를 들어 포유동물, 예컨대 인간에게 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 갖는 환자의 치료 방법이 제공된다.

[0272] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질은 또한, 다른 키나제를 억제하여, 이들 키나제와 관련된 질환, 질환 증상 및 상태가 또한 치료되도록 할 수 있다.

[0273] 치료 방법은 또한, 유효 농도의 본원에 기재된 선택된 하나 이상의 화학 물질을 투여함으로써, Syk 활성의 억제에 대해 반응성인 질환을 앓고 있는 환자에서, 생체내에서, Syk에 의해 또는 일부 다른 메커니즘에 의해 ATP 결합 또는 가수분해를 억제함으로써 Syk 활성을 억제하고/거나 B-세포 활성을 억제하는 것을 포함한다. 유효 농도의 예는, 시험관내에서 Syk 활성을 억제하기에 충분한 농도이다. 유효 농도는 실험적으로, 예를 들어 화학 물질의 혈중 농도 검정에 의해, 또는 이론적으로, 생체이용률 계산에 의해 확인될 수 있다.

[0274] 일부 실시양태에서, Syk 활성 및/또는 B-세포 활성의 억제에 대해 반응성인 질환은, 암, 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및/또는 급성 염증 반응이다.

[0275] 또한, 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 투여함으로써 암, 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및/또는 급성 염증 반응을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0276] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질을 사용하여 영향받을 수 있는 상태 및 질환은, 알레르기성 장애 (습진, 알레르기성 비염 또는 코감기, 건초열, 기관지 천식, 두드러기 및 식품 알레르기, 및 기타 아토피성 병태를 포함하나 이에 제한되지는 않음); 자가면역 및/또는 염증성 질환 (건선, 크론병, 과민성 대장 증후군, 쇼그렌병, 조직 이식 거부, 및 이식 기관의 초급성 거부, 천식, 전신성 홍반성 루푸스 (및 관련 사구체신염), 피부근염, 다발성 경화증, 피부경화증, 혈관염 (ANCA-관련 및 다른 혈관염), 자가면역 용혈 및 혈소판감소 상태, 궤양성 결장증 (및 관련 사구체신염 및 폐 출혈), 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 만성 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 애디슨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병, 폐혈성 쇼크, 중증 근무력증 등을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 급성 염증 반응 (피부 일광화상, 염증성 골반 질환, 염증성 장 질환, 요도염, 포도막염, 부비동염, 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 궤장염, 및 담낭염을 포함하나 이에 제한되지는 않음); 다낭성 신장 질환, 및 암 (B-세포 림프종, 림프종 (호지킨 및 비-호지킨 림프종), 모발상 세포 백혈병, 다발성 골수종, 만성 및 급성 골수성 백혈병, 및 만성

및 급성 림프구성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않음)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다,

- [0277] Syk는 림프종 B-세포에서의 아폽토시스의 공지된 억제제이다. 결손 아폽토시스는 인간 백혈병 및 림프종의 발병기전 및 약물 내성에 기여한다.
- [0278] 따라서, Syk 발현 세포를 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질과 접촉시키는 것을 포함하는 상기 세포에서의 아폽토시스의 촉진 또는 유도 방법이 또한 제공된다.
- [0279] 조합 요법
- [0280] 또한 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질이 환자에게 제공되는 유일한 활성제인 치료 방법이 제공되며, 이는 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질이 하나 이상의 추가의 활성제와 조합되어 환자에게 제공되는 치료 방법을 또한 포함한다.
- [0281] 따라서, 일부 실시양태에서, 암, 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및/또는 급성 염증 반응의 치료 방법은, 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 암, 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환, 및/또는 급성 염증 반응을 치료하기에 유용할 수 있는 제2 활성제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 제2 활성제는 항염증제일 수 있다. 제2 활성제로의 치료는 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질로의 치료 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질은 단일 투여 형태로 또 다른 활성제와 조합된다. 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 항종양 치료제는 화학요법제, 예를 들어 미토마이신 C, 카르보플라틴, 탁솔, 시스플라틴, 파클리탁셀, 에토포시드, 독소루비신, 또는 하나 이상의 상기 화학요법제를 포함하는 조합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 방사선치료 항종양제를 단독으로 또는 화학요법제와 조합하여 사용할 수도 있다.
- [0282] 본원에 기재된 화학 물질은 화학감작제로서 유용할 수 있고, 따라서 다른 화학요법 약물, 특히 아폽토시스를 유도하는 약물과 조합하여 유용할 수 있다.
- [0283] 화학요법을 받고 있는 환자에게 화학요법제에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키기에 충분한 양의 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질과 함께 화학요법제를 투여하는 것을 포함하는, 화학요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 방법이 또한 본원에서 제공된다.
- [0284] 본원에 기재된 화학 물질과 조합하여 사용될 수 있는 다른 화학요법 약물의 예는 토포이소머라제 I 억제제 (캅토프테신 또는 토포테칸), 토포이소머라제 II 억제제 (예를 들어 다우노마이신 및 에토포시드), 알킬화제 (예를 들어 시클로포스파미드, 멜팔란 및 BCNU), 튜블린 지향제 (예를 들어 탁솔 및 빈블라스틴), 및 생물학적 작용제 (예를 들어 항체, 예컨대 항 CD20 항체, IDEC 8, 면역독소, 및 시토키인)를 포함한다.
- [0285] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질은 리툭시맙 또는 CD20+ B-세포를 선택적으로 고갈시킴으로써 작용하는 다른 작용제와 조합하여 사용된다.
- [0286] 본원에는 본원에 기재된 하나 이상의 화학 물질을 항염증제와 조합하여 투여하는 치료 방법이 포함된다. 항염증제는 NSAID, 비-특이적 및 COX-2 특이적 시클로옥시게나제 효소 억제제, 금 화합물, 코르티코스테로이드, 메토타렉세이트, 중앙 피사 인자 수용체 (TNF) 수용체 길항제, 면역억제제 및 메토타렉세이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0287] NSAID의 예는 이부프로펜, 플루르비프로펜, 나프록센 및 나프록센 나트륨, 디클로페낙, 디클로페낙 나트륨과 미소프로스톨의 조합, 숀린산, 옥사프로진, 디플루니살, 피록시캅, 인도메타신, 에토돌락, 페노프로펜 칼슘, 케토프로펜, 나트륨 나부메톤, 숀파살라진, 톨메틴 나트륨, 및 히드록시클로로퀸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. NSAID의 예는 또한 COX-2 특이적 억제제 (즉, COX-1에 대한 IC50보다 50배 이상 더 낮은 IC50으로 COX-2를 억제하는 화합물), 예컨대 셀레코시브, 발데코시브, 루미라코시브, 에토리코시브 및/또는 로페코시브를 포함한다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 항염증제는 살리실레이트이다. 살리실레이트는 아세틸살리실산 또는 아스피린, 나트륨 살리실레이트, 및 콜린 및 마그네슘 살리실레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0289] 항염증제는 또한 코르티코스테로이드일 수 있다. 예를 들어, 코르티코스테로이드는 코르티손, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 및 프레드니손으로부터 선택될 수 있다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 항염증 치료제는 금 화합물, 예컨대 금 나트륨 티오말레이트 또는 아우라노핀이다.

- [0291] 일부 실시양태에서, 항염증제는 대사 억제제, 예컨대 디히드로폴레이트 리덕타제 억제제, 예컨대 메토틱세이트 또는 디히드로오로테이트 테히드로게나제 억제제, 예컨대 레플루노미드이다.
- [0292] 일부 실시양태에서는, 하나 이상의 항염증 화합물이 항-C5 모노클로날 항체 (예컨대 에쿨리주맙 또는 켄셀리주맙), TNF 길항제, 예컨대 엔타네르셉트, 또는 인플릭시맙 (이는 항-TNF 알파 모노클로날 항체임)인 조합물이 사용된다.
- [0293] 일부 실시양태에서는, 하나 이상의 활성제가 면역억제 화합물, 예컨대 메토틱세이트, 레플루노미드, 시클로스포린, 타크롤리무스, 아자티오프린, 또는 미코페놀레이트 모페틸인 조합물이 사용된다.
- [0294] 제약 조성물 및 투여
- [0295] 예를 들어, 1일 당 체중 1 킬로그램 당 0.1 mg 내지 140 mg 정도의 투여량 수준이 상기 언급된 병태의 치료에 유용할 수 있다 (1일 당 환자 당 0.5 mg 내지 7 g). 비히클과 조합되어 단일 투여 형태를 형성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단위 투여 형태는 일반적으로 1 mg 내지 500 mg의 활성 성분을 함유할 것이다.
- [0296] 투여 빈도수는 또한 사용되는 화합물 및 치료되는 특정 질환에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서는, 예를 들어, 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료를 위해, 1일 4회 이하의 투여 요법이 사용된다. 일부 실시양태에서는, 1일 1 또는 2회의 투여 요법이 사용된다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 투여 방식, 및 배설률, 약물 조합 및 치료요법을 받고 있는 환자의 특정 질환의 중증도를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다.
- [0297] 본원에 기재된 화학 물질의 표지된 형태를 본원에 기재된 바와 같은 키나제의 활성을 조절하는 기능을 갖는 화합물을 확인하고/거나 얻기 위한 진단제로서 사용할 수 있다. 본원에 기재된 화학 물질은 추가로 생물검정의 확인, 최적화 및 표준화에 사용될 수 있다.
- [0298] 본원에서 "표지된"은, 화합물이 검출가능한 신호를 제공하는 표지, 예를 들어, 방사성 동위원소, 형광 태그, 효소, 항체, 자성 입자 등의 입자, 화학발광 태그 또는 특이적 결합 분자 등으로 직접적으로 또는 간접적으로 표지된 것을 의미한다. 특이적 결합 분자는, 비오틴과 스트렙타비딘, 디곡신과 항-디곡신 등과 같은 쌍을 포함한다. 특이적 결합 구성원의 경우에는, 상기에 약속된 바와 같이, 공지된 절차에 따라, 상보적 구성원이 통상적으로 검출을 위해 제공되는 분자로 표지된다. 표지는 직접적으로 또는 간접적으로 검출가능한 신호를 제공할 수 있다.
- [0299] 본 발명에 따라 제공되는 화합물은 통상적으로 제약 조성물 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 이상의 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제, 담체, 예컨대 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 예컨대 멸균 수용액 및 각종 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 아주반트를 함유하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 업계에 널리 공지된 방식으로 제조된다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985)]; 및 [Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)] 참조).
- [0300] 제약 조성물은, 예를 들어 참고로 도입된 특허 및 특허 출원에 기재된 바와 같이, 유사한 용도를 갖는 작용제의 임의의 허용되는 투여 방식에 의해, 예컨대 직장, 협측, 비내 및 경피 방식으로, 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소적으로, 흡입제로서, 또는 함침 또는 코팅 장치, 예컨대 스텐트, 또는 동맥-삽입 원주형 중합체를 통해, 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.
- [0301] 한가지 투여 방식은 비경구, 특히 주사에 의한 것이다. 본 발명의 신규 조성물이 주사 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀전 (참깨 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 또는 땅콩 오일 사용), 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스, 또는 멸균 수용액, 및 유사 제약 비히클을 포함한다. 염수 중의 수용액 또한 주사용으로 통상적으로 사용되지만, 본 발명의 맥락에서는 덜 바람직하다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 적합한 이들의 혼합물), 시클로텍스트린 유도체, 및 식물성 오일을 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 코팅제, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에는 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 또한 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 각종 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 미생물 작용의

방지를 수행할 수 있다.

- [0302] 멸균 주사용 용액은 적절한 용매 중에서 필요량의 본 발명에 따른 화합물을 필요에 따라 상기에 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 혼입한 후, 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 각종 멸균 활성 성분을 기본 분산 매질 및 상기에 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 중에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공-건조 및 동결-건조 기술이며, 이로부터 미리 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가의 목적한 성분과 함께 활성 성분의 분말이 얻어진다.
- [0303] 경구 투여는 본 발명에 따른 화합물의 또 다른 투여 방식이다. 투여는 캡슐 또는 장용 코팅 정제 등을 통해 수행될 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 제조에서, 활성 성분은 통상적으로 부형제에 의해 희석되고/거나 캡슐, 사세, 종이 또는 다른 용기 형태일 수 있는 담체 내에 포함된다. 부형제가 희석제로서 제공되는 경우, 이는 고체, 반-고체 또는 액체 물질 (상기와 같음) 형태일 수 있고, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카세제, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중의), 연고 (예를 들어 10 중량% 이하의 활성 화합물을 함유), 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사용 용액, 및 멸균 패키징 분말의 형태일 수 있다.
- [0304] 적합한 부형제의 일부 예는, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽, 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제제는 추가로, 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 포함할 수 있다.
- [0305] 본 발명의 조성물은, 당업계에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여 후 활성 성분의 급속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 중합체-코팅 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 용해 시스템 및 삼투압 펌프 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 U.S. 특허 번호 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; 및 5,616,345에 기재되어 있다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 또 다른 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 이용한다. 이러한 경피 패치를 사용하여 조절된 양으로 본 발명의 화합물의 연속적 또는 비연속적 주입을 제공할 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구축 및 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, U.S. 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참조한다. 이러한 패치는 제약 작용제의 연속적, 박동성, 또는 요구에 따른 전달을 위해 구축될 수 있다.
- [0306] 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제제화된다. 용어 "단위 투여 형태"는, 각각의 단위가 적합한 제약학적 부형제와 함께 목적한 치료적 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 물질을 함유하는, 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위 (예를 들어, 정제, 캡슐, 앰플)를 지칭한다. 화합물은 일반적으로 제약학적 유효량으로 투여된다. 바람직하게는, 경구 투여를 위해, 각각의 투여량 단위는 1 mg 내지 2 g의 본원에 기재된 화합물을 함유하고, 비경구 투여를 위해, 바람직하게는 0.1 내지 700 mg의 본원에 기재된 화합물을 함유한다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 통상적으로, 치료되는 질환, 선택된 투여 방식, 실제 투여되는 화합물 및 그의 상대적 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 비롯한 관련 상황에 비추어 의사가 결정할 것임을 이해할 것이다.
- [0307] 정제 등의 고체 조성물을 제조하기 위해서는, 주요 활성 성분을 제약학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성한다. 이들 예비제제 조성물이 균질하다고 언급되는 경우, 이는 활성 성분이 조성물 전반에 걸쳐 균일하게 분포되어 조성물이 동등하게 효과적인 정제, 환제 및 캡슐 등의 단위 투여 형태로 용이하게 세분될 수 있음을 의미한다.
- [0308] 본 발명의 정제 또는 환제는 연장된 작용의 이점을 제공하는 투여량 단위를 제공하거나, 위의 산성 조건으로부터 보호하기 위해 코팅되거나 다른 방식으로 배합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여량 및 외부 투여량 성분 (후자는 전자 상에 엔벨로프 형태로 존재함)을 포함할 수 있다. 두 성분은 위에서의 분해를 방지하고 내부 성분이 무손상 상태로 십이지장 내로 통과되도록 허용하기 위해 또는 방출이 지연되도록 하기 위해 제공되는 장 층에 의해 분리될 수 있다. 이러한 장 층 또는 장용 코팅을 위해 다양한 물질을 사용할 수 있고, 이러한 물질은 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 셀락, 세틸 알콜, 및 셀룰로스 아세테이트 등의 물질과의 혼합물을 포함한다.

[0309] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 제약상 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에 기재된 바와 같은 적합한 제약상 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비내 호흡 방식에 의해 투여된다. 바람직하게는 제약상 허용되는 용매 중의 조성물을 불활성 기체를 사용하여 분무할 수 있다. 분무액이 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 또는 분무 장치가 페이스마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제제를 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비내 투여될 수 있다.

[0310] 실시예

[0311] 본 발명을 하기 비제한적 실시예에 의해 추가로 설명한다.

[0312] 하기 실시예에서, 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 약어가 정의되지 않은 경우, 이는 그의 일반적으로 용인되는 의미를 갖는다.

[0313] DME = 디메틸 에테르

[0314] DMEM = 돌베코 변형 이글 배지

[0315] DMF = N,N-디메틸포름아미드

[0316] DMSO = 디메틸설폭사이드

[0317] Et₂O = 디에틸에테르

[0318] g = 그램

[0319] h = 시간

[0320] mg = 밀리그램

[0321] min = 분

[0322] mL = 밀리리터

[0323] mmol = 밀리몰

[0324] mM = 밀리몰농도

[0325] ng = 나노그램

[0326] nm = 나노미터

[0327] nM = 나노몰

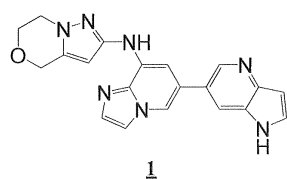
[0328] PBS = 포스페이트 완충 염수

[0329] μ l = 마이크로리터

[0330] μ M = 마이크로몰

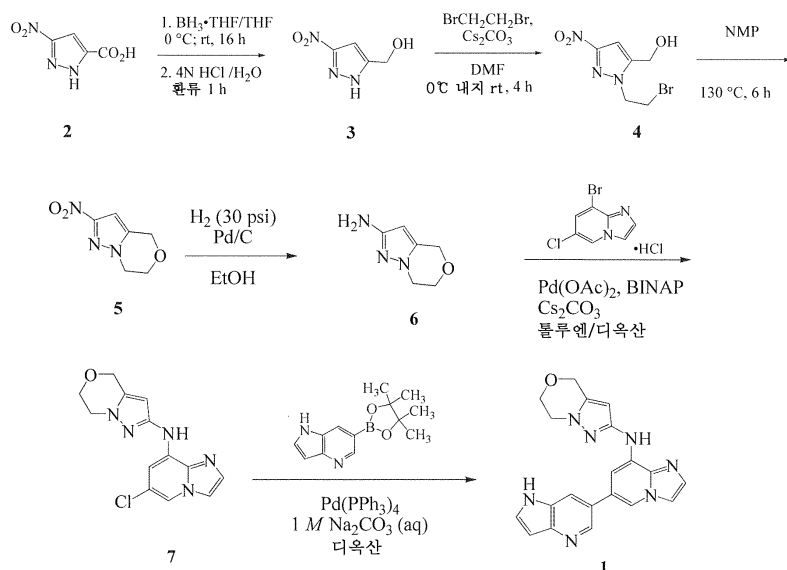
[0331] 실시예 1

[0332] N-{4H,6H,7H-피라졸로[3,2-c][1,4]옥사진-2-일}-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민 (1)의 제조



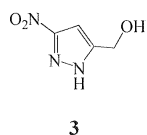
[0333]

[0334] 반응식 2



[0335]

[0336] (3-니트로-1H-피라졸-5-일)메탄올 (3).



[0337]

[0338] 기계적 교반기, 첨가 깔대기 및 질소 유입구가 장착된 3-L 3-목 둥근 바닥 플라스크를 질소로 퍼징하고, 3-니트로-1H-피라졸-5-카복실산 (2) (28.0 g, 178 mmol) 및 THF (420 mL)로 충전시키고, 아이스/아세톤 조를 사용하여 -5℃로 냉각시켰다. 보란-THF 착체 용액 (1.0 M, 535 mL, 535 mmol)을 내부 반응 온도가 5℃ 미만으로 유지되는 속도로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 아이스/아세톤 조를 사용하여 -5℃로 냉각시키고, 물 (70 mL) 및 4 N 염산 (70 mL)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 1 h 동안 교반하여 피라졸과의 보란 착체를 파괴하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 대략 30 mL의 부피로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (175 mL)를 첨가하고, 혼합물을 15 min 동안 교반하였다. 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트 (4 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 화합물 (3)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

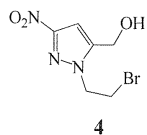
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) d

, 13.90 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.58 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 4.53(d, 2H, *J* = 5.1 Hz); MS (ESI+)

m/z 144.0 (M+H).

[0339]

[0340] (1-(2-브로모에틸)-3-니트로-1H-피라졸-5-일)메탄올 (4).



[0341]

[0342] 기계적 교반기 및 온도조절기가 장착된 1-L 3-목 둥근 바닥 플라스크를 질소로 퍼징하고, 화합물 3 (25.0 g, 175 mmol), DMF (250 mL), 및 탄산세슘 (70.0 g, 215 mmol)으로 충전시키고, 104℃에서 5 min 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 아이스/아세톤 조를 사용하여 0℃로 냉각시키고, 디브로모에탄 (329 g, 1.75 mol)을 일부분씩 나누어 첨가하였다 (발열 없음). 반응물을 0℃에서 1 동안, 이어서 실온에서 4 h 동안 교반하였다. 그 후, 물 (400 mL) 중 KH₂PO₄ (40 g)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30

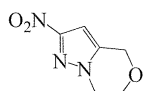
min 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (450 mL)를 첨가하고, 수성 층을 분리하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 조 화합물 (4)를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.85 (s, 1H), 4.82 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.66 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.83 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz); MS (ESI+) m/z 249.9 (M+H).

[0343]

[0344] 이 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0345] 2-니트로-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진 (5)의 제조.



5

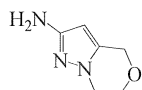
[0346]

[0347] N-메틸피롤리딘은 (1.5 mL) 중의 (1-(2-브로모에틸)-3-니트로-1H-피라졸-5-일)메탄올 (4) (650 mg, 2.60 mmol)의 용액을 130°C에서 6 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드 (50 mL)로 희석하고, 물 (2 x 100 mL), 이어서 염수 (100 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구매, 메틸렌 클로라이드 - 3:97 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 2-니트로-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진 (5)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.87 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

[0348]

[0349] 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (6)의 제조.



6

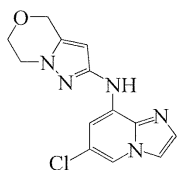
[0350]

[0351] 500-mL 파르(Parr) 수소화 병을 질소로 퍼징하고, 2-니트로-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진 (5) (250 mg, 1.48 mmol), 에탄올 (100 mL), 및 10% 탄소 상 팔라듐 (50% 습윤, 50 mg 건조 중량)으로 충전시켰다. 병을 배기시키고, 수소 기체로 30 psi의 압력으로 충전시키고, 파르 수소화 장치 상에서 30 min 동안 실온에서 진탕시켰다. 그 후, 수소를 배기시키고, 질소를 병에 충전시켰다. 촉매를 셀라이트(Celite) 521의 패드를 통해 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (75 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (6)을 밝은 황색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.26 (s, 1H), 5.20 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H).

[0352]

[0353] N-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (7)의 제조.



7

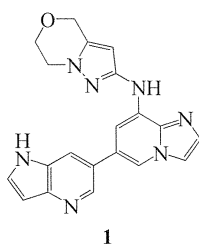
[0354]

[0355] 톨루엔 (6 mL) 및 1,4-디옥산 (3 mL) 중의 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (6) (150 mg, 1.08 mmol), 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 히드로클로라이드 염 (241 mg, 0.899 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (112 mg, 0.180 mmol) 및 탄산세슘 (731 mg, 2.24 mmol)의 혼합물을 10 min

동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (22 mg, 0.098 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 2.5 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:4 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (100 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 3:97 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, N-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (7)을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50–7.49 (m, 2H), 7.47 (bs, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.15–4.14 (m, 4H); ESI MS *m/z* 290.1 [M + H]⁺.

N-(6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (1)의 제조.

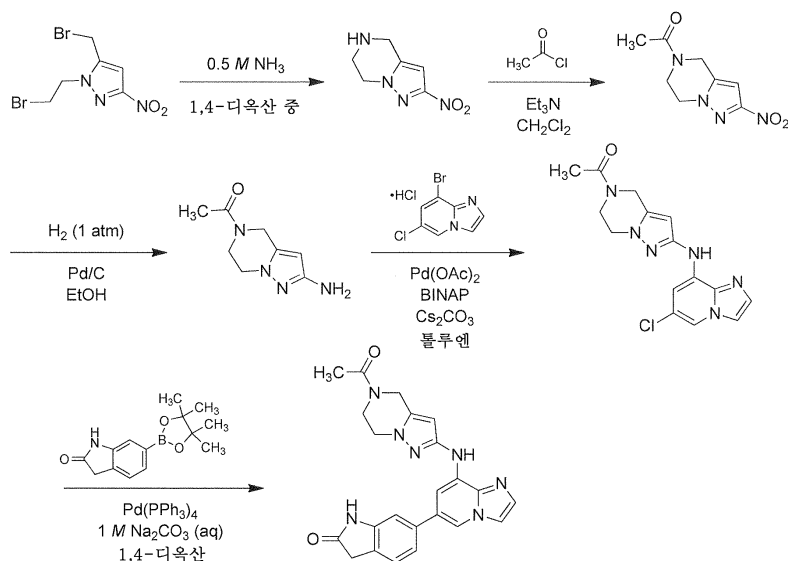


1,4-디옥산 (1.5 mL) 중의 N-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (7) (67 mg, 0.23 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 (85 mg, 0.35 mmol) 및 1 M 수성 탄산나트륨 (0.5 mL)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다.

이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (40 mg, 0.035 mmol)을 첨가하고, 반응물을 145℃에서 30 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:4 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (75 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 아세토니트릴로의 연화처리(trituration), 그 후 에틸 아세테이트로의 연화처리에 의해 정제하여, N-(6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민 (1)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

mp 192–195 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.43 (bs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.95–7.93 (m, 2H), 7.70 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.07–4.04 (m, 4H); ESI MS *m/z* 372.0 [M + H]⁺; HPLC, 3.56 min, >99% (AUC).

[0362] 실시예 2



[0363]

[0364] 2-니트로-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진의 제조.

[0365] 1,4-디옥산 (100 mL) 중의 1-(2-브로모에틸)-5-(브로모메틸)-3-니트로-1H-피라졸 (2.00 g, 6.39 mmol) 및 0.5 M 암모니아의 용액을 밀봉 용기 내에서 50℃에서 20 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 19:1 메틸렌 클로라이드/메탄올)에 의해 정제하여, 2-니트로-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진을 황색 고체로서 수득하였다.

[0366]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.79 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (bs, 1H).

[0367]

1-(2-니트로-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온의 제조.

[0368] 메틸렌 클로라이드 (16 mL) 중의 2-니트로-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진 (360 mg, 2.14 mmol) 및 트리에틸아민 (650 mg, 6.42 mmol)의 용액을 아세틸 클로라이드 (202 mg, 2.57 mmol)로 적가 처리하고, 반응물을 실온에서 20 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)와 물 (20 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 49:1 메틸렌 클로라이드/메탄올)에 의해 정제하여, 1-(2-니트로-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온을 백색 고체로서 수득하였다.

[0369]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.95-6.92 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 2H), 4.32-4.17 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 3H).

[0370]

1-(2-아미노-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온의 제조.

[0371] 둥근 바닥 플라스크를 1-(2-니트로-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온 (200 mg, 0.952 mmol), 에탄올 (20 mL) 및 10% 탄소 상 팔라듐 (50% 습윤, 80 mg 건조 중량)으로 충전시켰다. 플라스크를 질소 살포하고, 수소 기체로 1 atm (벌룬)의 압력으로 충전시키고, 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 그 후, 수소 기체를 배기시키고, 플라스크를 질소 충전시켰다. 촉매를 규조토 패드를 통해 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 1-(2-아미노-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0372]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.28-5.26 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 4H), 3.86-3.73 (m, 4H), 2.09-2.05 (m, 3H).

[0373]

1-(2-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온의

제조.

[0374] 톨루엔 (4 mL) 중의 1-(2-아미노-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온 (167 mg, 0.927 mmol), 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 히드로클로라이드 염 (207 mg, 0.773 mmol) 및 탄산세슘 (630 mg, 1.93 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (17 mg, 0.076 mmol) 및 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (96 mg, 0.154 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (20 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하고, 필터 케이크를 1:1 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (80 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 19:1 메틸렌 클로라이드/메탄올)에 의해 정제하여, 1-(2-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온을 황색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17-9.12 (m, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.07-6.03 (m, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.14-2.09 (m, 3H); ESI MS *m/z* 331.1 [M + H]⁺.

[0375]

[0376] 6-(8-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온의 제조.

[0377]

1 M 수성 탄산나트륨 (0.54 mL) 및 1,4-디옥산 (2 mL) 중의 1-(2-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-6,7-디히드로피라졸로[1,5-a]피라진-5(4H)-일)에탄온 (89 mg, 0.27 mmol) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온 (90 mg, 0.35 mmol)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (62 mg, 0.054 mmol)을 첨가하고, 반응물을 150°C에서 1 h 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 필터 케이크를 3:7 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 물 (20 mL), 이어서 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 19:1 메틸렌 클로라이드/메탄올)에 의해 정제하여, 6-(8-(5-아세틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온을 오렌지색-갈색 고체로서 수득하였다.

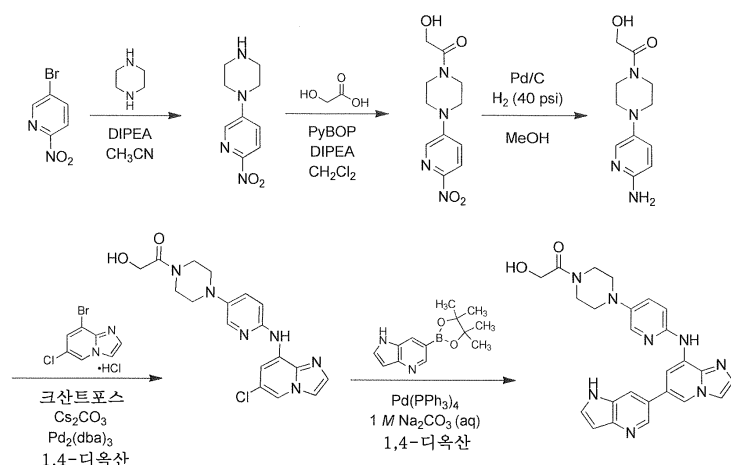
mp 161-165

°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 107 °C) δ 10.09 (bs, 1H), 8.15-8.14 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); ESI MS *m/z* 428.2 [M + H]⁺; HPLC, 4.06 min, >99% (AUC).

[0378]

[0379]

실시예 3



[0380]

- [0381] 1-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진의 제조.
- [0382] 아세트니트릴 (10 mL) 중의 5-브로모-2-니트로피리딘 (3.00 g, 14.8 mmol) 및 피페라진 (12.7 g, 147 mmol)의 혼합물을 환류에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 희석하고, 물 (2 x 25 mL), 이어서 염수 (25 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헵탄 - 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 1-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진을 황색 고체로서 수득하였다.
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.82 (t, J = 4.8 Hz, 4H), NH (1H, 관찰되지 않음).
- [0383]
- [0384] 2-히드록시-1-(4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄온의 제조.
- [0385] 1-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진 (1.00 g, 4.80 mmol), 2-히드록시아세트산 (438 mg, 5.76 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (1.24 g, 9.56 mmol), 및 (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리피콜리디노스포늄 헥사플루오로포스페이트 (2.18 g, 4.19 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 붓고, 물 (2 x 25 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 2-히드록시-1-(4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄온을 황색 고체로서 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.63-3.56 (m, 8H); ESI MS m/z 267.1 [M + H] $^+$.
- [0386]
- [0387] 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온의 제조.
- [0388] 500-mL 파르 수소화 병을 질소로 퍼징하고, 불순한 2-히드록시-1-(4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진-1-일)에탄온 (1.56 g, 4.80 mmol로 가정됨), 메탄올 (50 mL) 및 10% 탄소 상 팔라듐 (50% 습윤, 156 mg 건조 중량)으로 충전시켰다. 병을 배기시키고, 수소 기체로 40 psi의 압력으로 충전시키고, 파르 수소화 장치 상에서 30 min 동안 실온에서 진탕시켰다. 그 후, 수소 기체를 배기시키고, 병을 질소 충전시켰다. 촉매를 규조토 패드를 통해 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온을 갈색 고체로서 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.
- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.46-3.45 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 4H).
- [0389]
- [0390] 1-(4-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온의 제조.
- [0391] 1,4-디옥산 (15 mL) 중의 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 히드로클로라이드 염 (997 mg, 3.72 mmol), 불순한 1-(4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온 (1.10 g, 4.66 mmol로 가정됨), 탄산세슘 (3.64 g, 11.2 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (431 mg, 0.745 mmol)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (340 mg, 0.371 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 클로로포름 (100 mL)으로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 물 (100 mL), 이어서 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:10:20 메탄올/에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 1-(4-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온을 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.63–3.62 (m, 2H), 3.52–3.51 (m, 2H), 3.11–3.10 (m, 4H).

[0392]

[0393]

1-(4-(6-(6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온의 제조.

[0394]

1,4-디옥산 (3 mL) 중의 1-(4-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온 (250 mg, 0.646 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 (221 mg, 0.904 mmol) 및 1 M 수성 탄산나트륨 (1.9 mL)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (75 mg, 0.065 mmol)을 첨가하고, 반응물을 150°C에서 45 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (75 mL)로 희석하고, 물 (75 mL), 이어서 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 아세트니트릴 (10 mL)로의 연화처리에 의해 정제하여, 1-(4-(6-(6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄온을 희백색 고체로서 수득하였다.

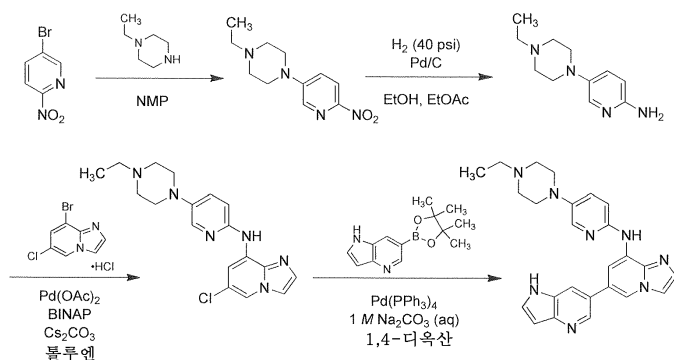
mp 218–220

°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63–8.61 (m, 2H), 8.43 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.99–7.96 (m, 3H), 7.71 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.63–3.61 (m, 2H), 3.51–3.49 (m, 2H), 3.10–3.08 (m, 4H); ESI MS m/z 469.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, 3.28 min, 95.9% (AUC).

[0395]

[0396]

실시예 4



[0397]

[0398]

1-에틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진의 제조.

[0399]

N-메틸-2-피롤리디논 (5 mL) 중의 5-브로모-2-니트로피리딘 (1.02 g, 5.02 mmol) 및 1-에틸피페라진 (1.71 g, 15.0 mmol)의 혼합물을 120°C에서 3 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL) 중에 붓고, 메틸렌 클로라이드 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 1:49 메탄올/메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 1-에틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진을 희색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.50–3.46 (m, 4H), 2.50–2.38 (m, 4H, DMSO 피크와 병합됨), 2.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0400]

[0401]

5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 제조.

[0402] 500-mL 파르 수소화 병을 질소로 퍼징하고, 1-에틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진 (1.13 g, 4.78 mmol), 에탄올 (60 mL), 에틸 아세테이트 (120 mL) 및 10% 탄소 상 팔라듐 (50% 습윤, 480 mg 건조 중량)으로 충전시켰다. 병을 배기시키고, 수소 기체로 40 psi의 압력으로 충전시키고, 파르 수소화 장치 상에서 1 h 동안 실온에서 진탕시켰다. 그 후, 수소 기체를 배기시키고, 병을 질소 충전시켰다. 촉매를 구조토 패드를 통해 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 에탄올 (10 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민을 밝은 황색 고체로서 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆)d ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)d 7.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.36 (bs, 2H), 2.93–2.91 (m, 4H), 2.50–2.49 (m, 4H, DMSO 피크와 병합됨), 2.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0403]

[0404] 6-클로로-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민의 제조.

[0405]

톨루엔 (50 mL) 중의 불순한 5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민 (1.00 g, 4.85 mmol로 가정됨), 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 히드로클로라이드 염 (1.30 g, 4.85 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (634 mg, 1.02 mmol) 및 탄산세슘 (4.90 g, 15.0 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (120 mg, 0.491 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (100 mL) 중에 희석하고, 구조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구매, 1:19 메탄올/메틸렌 클로라이드 - 1:6 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 6-클로로-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민을 황녹색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)d

9.12 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.11–3.10 (m, 4H), 2.50–2.49 (m, 4H, DMSO 피크와 병합됨), 2.38–2.37 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0406]

[0407] N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민의 제조.

[0408]

1,4-디옥산 (4 mL) 중의 6-클로로-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민 (357 mg, 1.00 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 (244 mg, 1.00 mmol) 및 1 M 수성 탄산나트륨 (1.8 mL)의 혼합물을 15 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다.

[0409]

이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (230 mg, 0.194 mmol)을 첨가하고, 반응물을 150°C에서 40 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 실리카 상에 건조 로딩하고, 크로마토그래피 (실리카, 구매, 1:49 메탄올/메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 아세트니트릴로의 연화처리에 의해 정제하여, N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민을 밝은 회색 고체로서 수득하였다.

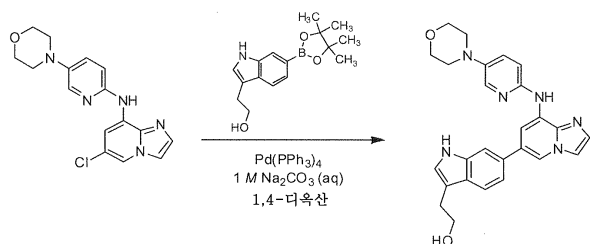
mp 227–230 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)d 11.41 (s, 1H),

8.92 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97–7.96 (m, 3H), 7.71–7.70 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.10–3.08 (m, 4H), 2.38–2.36 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), CH₂ (4H, 관찰되지 않음);

ESI MS *m/z* 439.6 [M + H]⁺; HPLC, 3.06 min, >99% (AUC).

[0410]

[0411] 실시예 5



[0412]

[0413] 2-(6-(8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올의 제조.

[0414]

1 M 수성 탄산나트륨 (0.8 mL) 및 1,4-디옥산 (3 mL) 중의 6-클로로-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민 (231 mg, 0.700 mmol) 및 2-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)에탄올 (220 mg, 0.766 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하면서 질소 сал포하였다.

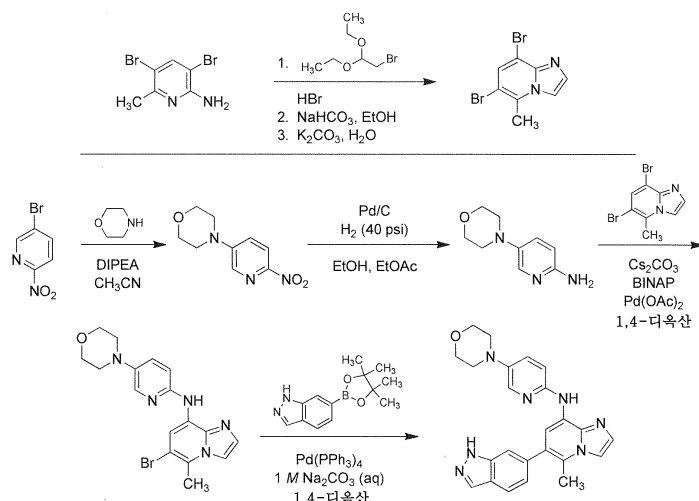
[0415]

이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (97 mg, 0.084 mmol)을 첨가하고, 반응물을 150℃에서 35 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 5:1 메틸렌 클로라이드/메탄올의 혼합물 (120 mL)과 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 4:1 메틸렌 클로라이드/메탄올의 혼합물 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 19:1 메틸렌 클로라이드/메탄올), 이어서 아세토니트릴로의 연화처리에 의해 정제하여, 2-(6-(8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

mp 159–161℃; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97–7.95 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.62 (bs, 1H), 3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.69–3.67 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 455.3 [M + H]⁺; HPLC, 4.29 min, >99% (AUC).

[0416]

[0417] 실시예 6



[0418]

[0419] 6,8-디브로모-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.

[0420]

2-브로모-1,1-디에톡시에탄 (1.78 g, 9.03 mmol) 및 48% 브로민화수소산 (2 mL)의 혼합물을 환류에서 2 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 기체 발생이 중단될 때까지 중탄산나트륨으로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에탄올 (10 mL)로 세척하였다. 이어서, 3,5-디브로모-6-메틸피리딘-2-아민 (1.50 g, 5.62 mmol)을 여과물에 첨가하고, 혼합물을 환류에서 5.5 h 동안 교반하였다. 이어서,

반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 0.19 M 수성 탄산칼륨 (75 mL)으로 희석하고, 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 그 후, 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헥산 - 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 6,8-디브로모-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘을 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H); ESI MS m/z 289.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4-(6-니트로피리딘-3-일)모르폴린의 제조.

아세트ونی트릴 (12 mL) 중의 5-브로모-2-니트로피리딘 (1.00 g, 4.93 mmol), 모르폴린 (515 mg, 5.91 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.91 g, 14.8 mmol)의 혼합물을 환류에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜, 4-(6-니트로피리딘-3-일)모르폴린을 황색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 4H)

5-모르폴리노피리딘-2-아민의 제조.

500-mL 파르 수소화 병을 질소로 퍼징하고, 4-(6-니트로피리딘-3-일)모르폴린 (370 mg, 1.77 mmol), 에탄올 (80 mL), 에틸 아세테이트 (40 mL) 및 10% 탄소 상 팔라듐 (50% 습윤, 180 mg 건조 중량)으로 충전시켰다. 병을 배기시키고, 수소 기체로 40 psi의 압력으로 충전시키고, 파르 수소화 장치 상에서 30 min 동안 실온에서 진탕시켰다. 그 후, 수소 기체를 배기시키고, 병을 질소 충전시켰다. 촉매를 구조토 패드를 통해 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (70 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 5-모르폴리노피리딘-2-아민을 황갈색 고체로서 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (bs, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H).

6-브로모-5-메틸-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민의 제조.

톨루엔 (5 mL) 중의 불순한 5-모르폴리노피리딘-2-아민 (259 mg, 1.45 mmol로 가정됨), 6,8-디브로모-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (313 mg, 1.08 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (134 mg, 0.215 mmol) 및 탄산세슘 (879 mg, 2.70 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (24 mg, 0.098 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (100 mL)로 희석하고, 구조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 6-브로모-5-메틸-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민을 회백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H).

6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민의 제조.

1,4-디옥산 (4 mL) 중의 6-브로모-5-메틸-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민 (250 mg, 0.644 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (188 mg, 0.770 mmol) 및 1 M 수성 탄산나트륨 (0.9 mL)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다.

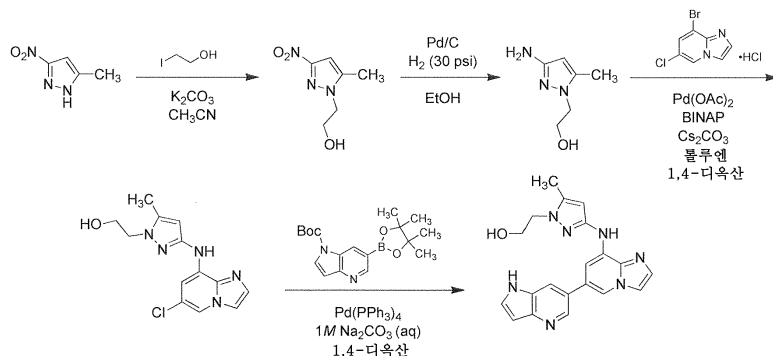
이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (111 mg, 0.0960 mmol)을 첨가하고, 반응물을 135°C에서 20 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:4 메탄올/클로로포름의 혼합물 (75 mL)로 희석하고, 구조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 아세트ونی트릴로 연화처리에 의해 정제하여, 6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-

8-아민을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

mp 160–164 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.00 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.47 (s, 3H); ESI MS m/z 426.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, 4.12 min, >99% (AUC).

[0434]

[0435] 실시예 7



[0436]

[0437] 2-(5-메틸-3-니트로-1H-피라졸-1-일)에탄올의 제조.

[0438] 아세트니트릴 (20 mL) 중의 5-메틸-3-니트로-1H-피라졸 (500 mg, 3.93 mmol) 및 탄산칼륨 (1.08 g, 7.81 mmol)의 용액을 2-아이오도에탄올 (2.00 g, 11.6 mmol)로 적가 처리하고, 반응물을 환류에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헵탄 - 1:1 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여, 2-(5-메틸-3-니트로-1H-피라졸-1-일)에탄올을 백색 고체로서 수득하였다.

[0439]

[0440] 2-(3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올의 제조

[0441] 500-mL 파르 수소화 병을 질소로 퍼징하고, 2-(5-메틸-3-니트로-1H-피라졸-1-일)에탄올 (426 mg, 2.49 mmol), 에탄올 (100 mL) 및 10% 탄소 상 팔라듐 (50% 습윤, 85 mg 건조 중량)으로 충전시켰다. 병을 배기시키고, 수소 기체로 30 psi의 압력으로 충전시키고, 파르 수소화 장치 상에서 20 min 동안 실온에서 진탕시켰다. 그 후, 수소를 배기시키고, 병을 질소 충전시켰다. 촉매를 규조토를 통해 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (75 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 2-(3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0442]

[0443] 2-(3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올의 제조.

[0444] 톨루엔 (3 mL) 및 1,4-디옥산 (3 mL) 중의 2-(3-아미노-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올 (345 mg, 2.44 mmol), 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 히드록로라이드 염 (514 mg, 1.92 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (274 mg, 0.440 mmol) 및 탄산세슘 (1.43 g, 4.39 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (54 mg, 0.22 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 2 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:4 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (150 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:19 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여 2-(3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올을 녹색 발포체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.51–7.47 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.12–4.09 (m, 2H), 4.06–4.04 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), OH (1H, 관찰되지 않음); ESI MS m/z 292.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0445]

[0446]

2-(3-(6-(1H-피콜로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조 [1,2-a]피리딘-8-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올의 제조.

[0447]

1,4-디옥산 (2 mL) 중의 2-(3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올 (210 mg, 0.720 mmol), tert-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피콜로[3,2-b]피리딘-1-카르복실레이트 (297 mg, 0.863 mmol) 및 1 M 수성 탄산나트륨 (0.6 mL)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다.

[0448]

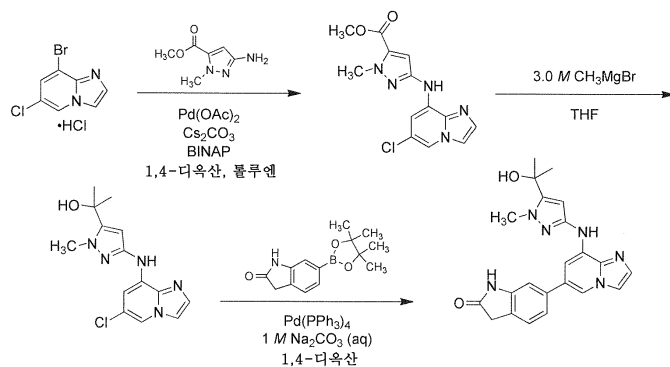
이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (125 mg, 0.108 mmol)을 첨가하고, 반응물을 145°C에서 30 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:4 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (75 mL) 중에 용해시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 반-제조용 HPLC (C18, 25 min에 걸쳐, 1:19 0.05% TFA 함유 아세트ونی트릴/0.05% TFA 함유 물 - 19:1 0.05% TFA 함유 아세트ونی트릴/0.05% TFA 함유 물)에 의해 정제하였다. 합한 칼럼 분획물을 포화 수성 중탄산나트륨 (200 mL)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 추가로 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 2-(3-(6-(1H-피콜로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)에탄올을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

mp 127–130 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (bs, 1H), 8.63–8.62 (m, 2H), 8.34 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.95–7.94 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.60–6.59 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.83 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.01–3.98 (m, 2H), 3.77–3.74 (m, 2H), 2.25 (s, 3H); ESI MS m/z 374.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, 3.36 min, >99% (AUC).

[0449]

[0450]

실시예 8



[0451]

[0452]

메틸 3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조.

[0453]

톨루엔 (5 mL) 및 1,4-디옥산 (5 mL) 중의 메틸 3-아미노-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (155 mg, 0.999 mmol), 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 히드로클로라이드 염 (268 mg, 1.00 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 (135 mg, 0.216 mmol) 및 탄산세슘 (997 mg, 3.05 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하며 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (25 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 에틸 아세테이트/물의 혼합물 (100 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헵탄 - 3:7 헵탄/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 메틸 3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 갈색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ESI MS m/z 306.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0454]

[0455]

2-(3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-올의 제조.

[0456]

테트라히드로푸란 (15 mL) 중의 메틸 3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복실레이트 (765 mg, 2.50 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 건조 아이스/아세톤 조 중에서 -78°C 로 냉각시키고, 3.0 M 메틸 마그네슘 브로마이드 (5.0 mL)로 처리하였다. 첨가 완료시, 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 0°C 로 냉각시키고, 물 (2.0 mL)로 처리하고, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 2-(3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-올을 고체로서 수득하였다.

[0457]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); ESI MS m/z 306.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0458]

6-(8-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온의 제조.

[0459]

1,4-디옥산 (3 mL) 중의 2-(3-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)프로판-2-올 (250 mg, 0.818 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온 (275 mg, 1.06 mmol) 및 1 M 수성 탄산나트륨 (2.5 mL)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다.

[0460]

이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (94 mg, 0.081 mmol)을 첨가하고, 반응물을 150°C 에서 60 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (150 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구매, 메틸렌 클로라이드 - 1:4 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 아세토니트릴로의 연화처리, 그 후 메탄올로의 연화처리에 의해 정제하여, 6-(8-(5-(2-히드록시프로판-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

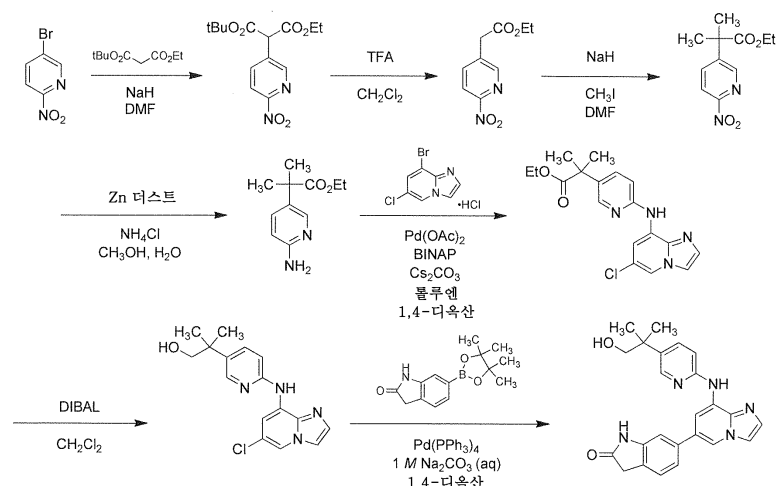
mp

$180\text{--}182^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.50 (s, 6H); ESI MS m/z 403.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, 4.30 min, >99% (AUC).

[0461]

[0462]

실시예 9



[0463]

[0464] 1-tert-부틸 3-에틸-2-(6-니트로피리딘-3-일)말로네이트의 제조.

[0465] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 tert-부틸 에틸 말로네이트 (1.11 g, 5.90 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 미네랄 오일 중에 분산된 60% 수소화나트륨 (565 mg, 14.1 mmol)으로 처리하고, 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 이어서, N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중의 5-브로모-2-니트로피리딘 (1.00 g, 4.93 mmol)의 용액을 10 min에 걸쳐 적가하고, 반응물을 실온에서 추가로 32 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물 (100 mL)과 에틸 아세테이트 (100 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 이어서 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헥탄 - 1:1 메틸렌 클로라이드/헥탄)에 의해 정제하여 1-tert-부틸 3-에틸 2-(6-니트로피리딘-3-일)말로네이트를 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0466]

[0467] 에틸 2-(6-니트로피리딘-3-일)아세테이트의 제조.

[0468] 트리플루오로아세트산 (20 mL) 및 메틸렌 클로라이드 (20 mL) 중의 1-tert-부틸 3-에틸 2-(6-니트로피리딘-3-일)말로네이트 (2.40 g, 7.73 mmol)의 용액을 환류에서 2 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (100 mL)로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨 (100 mL)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 에틸 2-(6-니트로피리딘-3-일)아세테이트를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.59

(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0469]

[0470] 에틸 2-메틸-2-(6-니트로피리딘-3-일)프로파노에이트의 제조.

[0471] N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중의 에틸 2-(6-니트로피리딘-3-일) 아세테이트 (926 mg, 4.41 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 0℃로 냉각시키고, 미네랄 오일 중에 분산된 60% 수소화나트륨 (186 mg, 4.65 mmol)으로 처리하고, 0℃에서 5 min 동안 교반하였다. 이어서, 아이오도메탄 (683 mg, 4.81 mmol)을 첨가하고, 반응물을 점차 실온으로 가온시켰다. 보라색이 소산되면, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 미네랄 오일 중에 분산된 60% 수소화나트륨 (186 mg, 4.65 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)로 처리하고, 이어서 0℃에서 5 min 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (683 mg, 4.81 mmol)의 두번째 첨가를 수행하고, 반응물을 2 h에 걸쳐 점차 실온으로 가온시키고, 이어서 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물 (100 mL)과 에틸 아세테이트 (100 mL) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 물 (100 mL), 이어서 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 에틸 2-메틸-2-(6-니트로피리딘-3-일)프로파노에이트를 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0472]

[0473] 에틸 2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트의 제조.

[0474] 2:1 메탄올/물의 혼합물 (30 mL) 중의 에틸 2-메틸-2-(6-니트로피리딘-3-일)프로파노에이트 (1.03 g, 4.32 mmol), 염화암모늄 (5.75 g, 107 mmol) 및 아연 더스트(dust) (2.81 g, 43.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 물 (100 mL)로 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 에틸 2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트를 오렌지색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.83 (bs, 2H), 4.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0475]

에틸 2-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트의 제조.

[0476]

톨루엔 (5 mL) 및 1,4-디옥산 (5 mL) 중의 에틸 2-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트 (775 mg, 3.72 mmol), 8-브로모-6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 히드로클로라이드 염 (831 mg, 3.10 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 (386 mg, 0.620 mmol) 및 탄산세슘 (2.02 g, 6.20 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (76 mg, 0.34 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 2.5 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:4 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (150 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헥산 - 2:3 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여, 불순한 에틸 2-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트를 갈색 고체로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)은 방향족 피크의 지정을 모호하게 하는 불순물 (25%)을 함유하였음.

[0477]

ESI MS m/z 359.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0478]

2-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올의 제조.

[0479]

무수 메틸렌 클로라이드 (15 mL) 중의 불순한 에틸 2-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트 (575 mg, 1.60 mmol로 가정됨)의 용액을 질소 분위기 하에 0°C로 냉각시키고, 15 min에 걸쳐 메틸렌 클로라이드 중의 1 M 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (8.0 mL, 8.0 mmol)로 적가 처리하였다. 첨가 완료시, 반응물을 2 h에 걸쳐 점차 실온으로 가온시키고, 실온에서 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 주의 깊게 물 (20 mL)로 처리하고 (주의: 서서히 첨가), 이어서 타르타르산칼륨나트륨 사수화물 (400 mg, 1.42 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가로 30 min 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헥산 - 4:1 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여, 2-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0480]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32-8.30 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.24 (s, 6H); ESI MS m/z 317.8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0481]

6-(8-(5-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온의 제조.

[0482]

1,4-디옥산 (2 mL) 중의 2-(6-(6-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-8-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올 (195 mg, 0.616 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인돌린-2-온 (176 mg, 0.679 mmol) 및 1 M 수성 탄산나트륨 (0.5 mL)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다.

[0483]

이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (107 mg, 0.0925 mmol)을 첨가하고, 반응물을 145°C에서 30 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:4 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (100 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 1:19 메탄올/메틸렌 클로라이드), 이어서 메탄올로의 연화처리에 의해 정제하여, 6-(8-(5-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온을 밝은 핑크색-오렌지색 고체로서 수득하였다.

[0484]

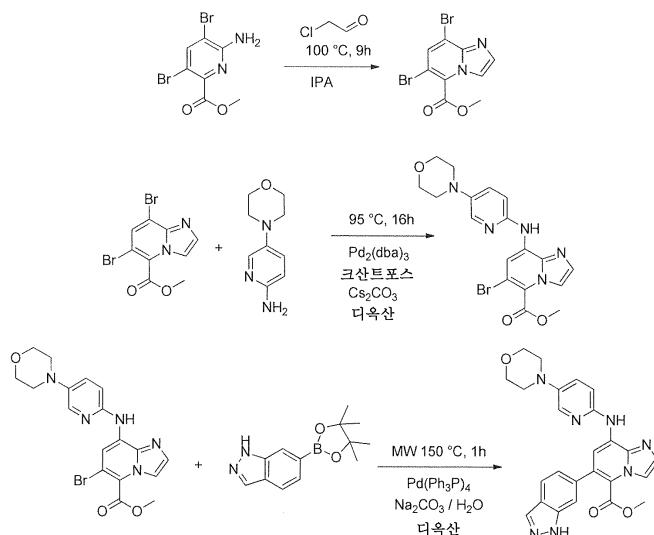
mp 260–266

°C dec; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.24 (s, 6H); ESI MS m/z 414.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, 4.07 min, >99% (AUC).

[0485]

[0486]

실시예 10



[0487]

[0488]

메틸 6,8-디브로모이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트.

[0489]

200 mL 둥근 바닥 플라스크를 메틸 6-아미노-3,5-디브로모피리디네이트 1 (8.6 g, 0.0277 mol), 2-클로로아세트알데히드 (19.93 mL, 0.139 mol, 물 중 45% w/w) 및 이소프로판올 (100 mL)로 충전시켰다. 혼합물을 100°C에서 9 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 회전 증발기에 의해 제거하여 메틸 6,8-디브로모이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0490]

메틸 6-브로모-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트.

[0491]

200 mL 둥근 바닥 플라스크를 메틸 6,8-디브로모이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트 (1.86 g, 0.0055 mol), 5-모르폴리노피리딘-2-아민 (1.0 g, 0.0055 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.25 g, 0.00027 mol), 크산트포스 (0.318, 0.00055 mol), Cs_2CO_3 (3.58 g, 0.011 mol), 및 디옥산 100 mL로 충전시켰다. 혼합물을 95°C에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 회전 증발기에 의해 제거하여, 메틸 6-브로모-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트를 고체로서 수득하였다.

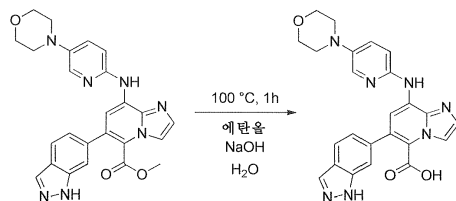
[0492]

메틸 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트.

[0493]

2 내지 5 mL 마이크로 튜브를 메틸 6-브로모-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트 (0.3 g, 0.00069 mol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (0.2 g, 0.00083 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.04 g, 0.000035 mol), $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (1.6 mL, 0.0016 mol), 및 디옥산 4.5 mL로 충전시켰다. 혼합물을 바이오티지 마이크로웨이브 내에서 150°C에서 1 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 회전 증발기에 의해 제거하여, 메틸 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트를 회백색 고체로서 수득하였다. MS 스캔 (ESI+) m/z : 470.3 (M+H).

[0494] 실시예 11

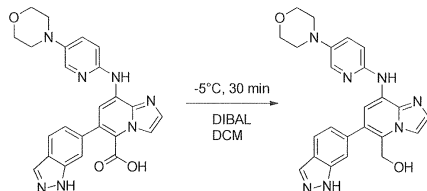


[0495]

[0496] 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산.

[0497] 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 메틸 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트 (0.15 g, 0.00032 mol), 에탄올 (20 mL) 및 1 M NaOH (3.2 mL, 0.0032 mol)로 충전시켰다. 혼합물을 100°C에서 1 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1 N HCl로 pH 3으로 산성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 회전 증발기에 의해 제거하여, 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산을 고체로서 수득하였다. MS 스캔 (ESI⁺)m/z:456.2(M+H).

[0498] 실시예 12

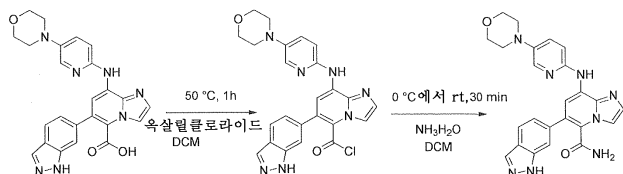


[0499]

[0500] (6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)메탄올 9.

[0501] 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산 (0.15 g, 0.00032 mol) 및 디클로로메탄 (30 mL)으로 충전시켰다. 용액을 -5°C로 냉각시키고, DIBAL (1.3 mL, 0.00128 mol, 디클로로메탄 중 1 M)을 시린지를 통해 적가하였다. 혼합물을 -5°C에서 30 min 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 메탄올 (1 mL)로 킨칭시키고, 포화 수성 Na/K 타르테이트 (15 mL)를 첨가하고, RT에서 30 min 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 회전 증발기에 의해 제거하여, (6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)메탄올을 회백색 고체로서 수득하였다. MS 스캔 (ESI⁺)m/z:442.3(M+H).

[0502] 실시예 13



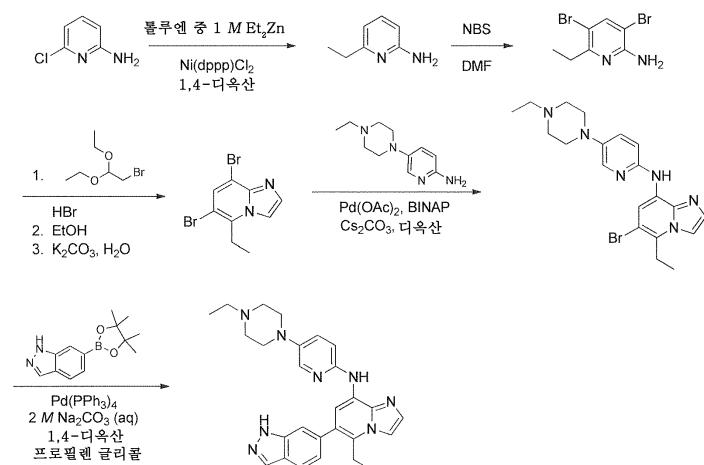
[0503]

[0504] 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드.

[0505] 200 mL 둥근 바닥 플라스크를 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산 (0.18 g, 0.0004 mol), 디클로로메탄 (80 mL), 옥살릴클로라이드 (2.4 mL, 0.0048 mol, 디클로로메탄 중 2 M), 및 1 액적의 DMF로 충전시켰다. 혼합물을 50°C에서 1 h 동안 교반하였다. 그 후, 용매를 회전 증발기에 의해 제거하여, 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복스아미드를 고체로서 수득하였고, 이를 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시키고, NH₃H₂O (20 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 30 min 동안 교반하였다. 그 후, 유기 층을 분리하고, 황산나트륨으로 건조시켰다.

다. 용매를 회전 증발기에 의해 제거하여, 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복사미드를 고체로서 수득하였다. MS 스캔 (ESI⁺)m/z:455.2(M+H).

[0506] 실시예 14



[0507]

[0508] 6-에틸피리딘-2-아민의 제조.

[0509] 무수 1,4-디옥산 (450 mL) 중의 6-클로로-2-아미노피리딘 (15.0 g, 116 mmol) 및 [1,3-비스(디페닐포스피노)프로판]니켈(II) 클로라이드 (5.70 g, 10.5 mmol)의 혼합물을 톨루엔 (225 mL) 중 디에틸아민의 1.1 M 용액으로 처리하고, 반응물을 질소 분위기 하에 환류에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 (200 mL)로 처리하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 염수 (500 L) 중에 희석하고, 9:1 메틸렌 클로라이드/메탄올의 혼합물 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 6-에틸피리딘-2-아민을 갈색 겔로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (bs, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0510]

[0511] 3,5-디브로모-6-에틸피리딘-2-아민의 제조.

[0512] 10°C에서 N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 6-에틸피리딘-2-아민 (2.00 g, 16.3 mmol)의 혼합물에 N-브로모숙신이미드 (5.80 g, 32.6 mmol)를 15 min의 시간에 걸쳐 일부분씩 나누어 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 h 동안 교반하였다.

[0513] 그 후, 반응물을 빙냉수 (100 mL) 중에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 25 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헥산 - 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 3,5-디브로모-6-에틸피리딘-2-아민을 황색 결정성 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H), 4.85 (bs, 2H), 2.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0514]

[0515] 6,8-디브로모-5-에틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.

[0516] 2-브로모-1,1-디에톡시에탄 (9.58 mL, 63.7 mmol) 및 48% 수성 브로민화수소산 (4.0 mL)의 혼합물을 환류에서 2 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 기체 발생이 중단될 때까지 중탄산나트륨 (3.50 g, 41.6 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 에탄올 (180 mL)로 희석하였다. 이어서, 3,5-디브로모-6-에틸피리딘-2-아민 (17.9 g, 63.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 대략 10 mL의 부피로 농축시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 저온 에탄올 (40 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 물 (250 mL) 중에 넣고, 혼합물을 탄산칼륨으로 pH 약 8로 조정하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 일정 중량으로 건조시켜, 6,8-디브

로모-5-에틸이미다조[1,2-a]피리딘을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0517]

[0518]

6-브로모-5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민의 제조.

[0519]

1,4-디옥산 (200 mL) 중의 5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-아민 (3.30 g, 16.0 mmol), 6,8-디브로모-5-에틸이미다조[1,2-a]피리딘 (5.00 g, 16.4 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (2.14 g, 3.44 mmol) 및 탄산세슘 (16.4 g, 50.5 mmol)의 혼합물을 10 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(II) (368 mg, 1.51 mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 18 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (200 mL)로 희석하고, 규조토 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 크로마토그래피 (실리카, 구배, 1:24 메탄올/메틸렌 클로라이드 - 2:23 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 6-브로모-5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0520]

[0521]

5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민의 제조.

[0522]

2 M 수성 탄산나트륨 (1.8 mL), 프로필렌 글리콜 (0.2 mL) 및 1,4-디옥산 (12 mL) 중의 6-브로모-5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민 (600 mg, 1.40 mmol) 및 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸 (580 mg, 2.38 mmol)의 혼합물을 30 min 동안 교반하면서 아르곤 살포하였다.

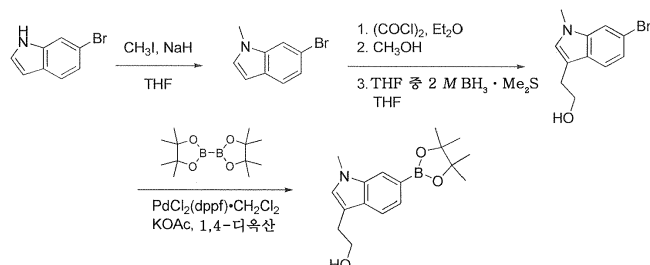
[0523]

이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (242 mg, 0.210 mmol)을 첨가하고, 반응물을 마이크로웨이브 조사 하에 145°C에서 20 min 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 (15 mL)로 희석하였다. 유기 상을 실리카 겔 상에 건조 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배, 메틸렌 클로라이드 - 19:1 메틸렌 클로라이드/메탄올), 이어서 헥산으로의 연화처리에 의해 정제하여, 5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0524]

[0525]

실시예 15



[0526]

[0527]

6-브로모-1-메틸-1H-인돌의 제조.

[0528]

테트라히드로푸란 (150 mL) 중의 60% 수소화나트륨 (4.88 g, 122 mmol)의 교반 현탁액에 6-브로모인돌 (15.0 g, 76.5 mmol)을 일부분씩 나누어 첨가한 후, 메틸 아이오다이드 (11.9 g, 83.8 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 빙냉수 중에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였

다. 합한 유기 층을 물, 이어서 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 6-브로모-1-메틸-1H-인돌을 옅은 적색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H).

[0529]

2-(6-브로모-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올의 제조.

[0530]

0℃에서 디에틸 에테르 (180 mL) 중의 6-브로모-1-메틸-1H-인돌 (18.0 g, 85.6 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (13.1 g, 103 mmol)를 질소 분위기 하에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1 h 동안 교반하였다. 그 후, 메탄올 (15 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 추가의 24 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 물 (20 mL), 이어서 저온 디에틸 에테르 (20 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중에 용해시키고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 메틸 2-(6-브로모-1-메틸-1H-인돌-3-일)-2-옥소아세테이트를 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0531]

테트라히드로푸란 (200 mL) 중의 메틸 2-(6-브로모-1-메틸-1H-인돌-3-일)-2-옥소아세테이트 (18.0 g, 60.8 mmol)의 현탁액을 테트라히드로푸란 (121 mL) 중의 2 M 보란 디메틸술피드 착체로 처리하고, 환류에서 5 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (100 mL)으로 희석하고, 디에틸 에테르 (3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 2-(6-브로모-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올을 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[0533]

2-(1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)에탄올의 제조.

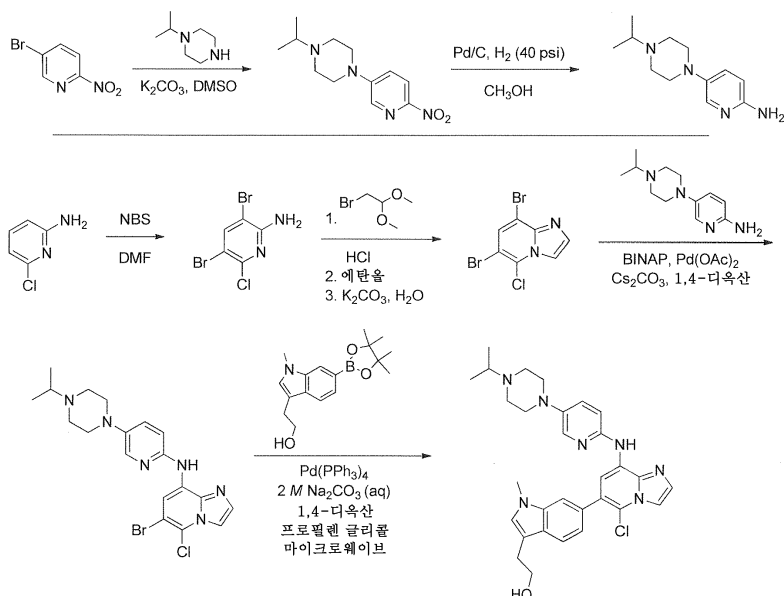
[0534]

1,4-디옥산 (160 mL) 중의 2-(6-브로모-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올 (13.0 g, 51.2 mmol), 비스(피나콜레이토)디보론 (16.8 g, 66.1 mmol) 및 아세트산칼륨 (14.9 g, 152 mmol)의 혼합물을 20 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 메틸렌 클로라이드 부가생성물 (9.17 g, 12.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90℃에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구배, 헥산 - 7:13 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 2-(1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)에탄올을 갈색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.30 (s, 12H).

[0536]

[0537] 실시예 16



[0538]

[0539] 1-이소프로필-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진의 제조.

[0540] 디메틸술폰 (200 mL) 중의 5-브로모-2-니트로피리딘 (18.0 g, 88.7 mmol), N-이소프로필피페라진 (17.1 g, 133 mmol) 및 탄산칼륨 (36.9 g, 267 mol)의 혼합물을 100℃에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 (500 mL) 중에 붓고, 15 min 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공 하에 일정 중량으로 건조시켜, 1-이소프로필-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.78–2.74 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 6H).

[0541]

[0542] 5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-아민의 제조.

[0543] 500-mL 파르 수소화 병을 질소로 퍼징하고, 1-이소프로필-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진 (14.0 g, 55.9 mmol), 메탄올 (140 mL) 및 10% 탄소 상 팔라듐 (50% 습윤, 4.67 g 건조 중량)으로 충전시켰다. 병을 배기시키고, 수소 기체로 40 psi의 압력으로 충전시키고, 파르 수소화 장치 상에서 5 h 동안 실온에서 진탕시켰다. 그 후, 수소 기체를 배기시키고, 병을 질소 충전시켰다. 촉매를 규조토 패드를 통해 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 메탄올 (50 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜, 5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.69 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H), NH₂ (m, 2H, 관찰되지 않음).

[0544]

[0545] 3,5-디브로모-6-클로로피리딘-2-아민의 제조.

[0546] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (500 mL) 중의 6-클로로피리딘-2-아민 (50.0 g, 388 mmol)의 교반 용액에 N-브로모숙신아미드 (175 g, 972 mmol)를 일부분씩 나누어 첨가하고, 그 동안 발열이 관찰되었다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 h 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 빙수 (2.0 L) 중에 붓고, 생성된 현탁액을 여과하였다. 필터 케이크를 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 진공 하에 일정 중량으로 건조시켜, 3,5-디브로모-6-클로로피리딘-2-아민을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.09

(s, 1H), 6.88 (bs, 2H); MM MS *m/z* 286.8 [M + 2 + H]⁺.

[0547]

6,8-디브로모-5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.

[0548]

2-브로모-1,1-디에톡시에탄 (117 mL, 782 mmol) 및 진한 염산 (71.0 mL)의 혼합물을 환류에서 2 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 기체 발생이 중단될 때까지 중탄산나트륨 (65.7 g, 782 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 에탄올 (600 mL)로 희석하였다. 이어서, 3,5-디브로모-6-클로로피리딘-2-아민 (112 g, 391 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 16 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 (500 mL)로 희석하고, 탄산칼륨 (108 g, 782 mmol)으로 처리하였다. 침전된 고체를 여과하고, 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜, 6,8-디브로모-5-클로로이미다조[1,2]피리딘을 갈색 고체로서 수득하였다.

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d,

J = 0.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H); MM MS *m/z* 310.8 [M + 2 + H]⁺.

[0550]

6-브로모-5-클로로-N-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민의 제조.

[0551]

1,4-디옥산 (100 mL) 중의 5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-아민 (1.42 g, 6.44 mmol), 6,8-디브로모-5-클로로이미다조[1,2-a]피리딘 (2.00 g, 6.44 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 (850 mg, 1.37 mmol) 및 탄산세슘 (6.50 g, 19.9 mmol)의 혼합물을 25 min 동안 교반하면서 질소로 퍼징하였다. 아세트산팔라듐(II) (140 mg, 0.572 mmol)을 첨가하고, 반응물을 추가의 5 min 동안 아르곤으로 퍼징하고, 이어서 환류에서 36 h 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 규조토 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 1:9 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구매, 1:49 메탄올/메틸렌 클로라이드 - 1:24 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 6-브로모-5-클로로-N-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민을 갈색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.20–3.18 (m, 4H), 2.79–2.72 (m, 5H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0553]

2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올의 제조.

[0554]

1,4-디옥산 (15.0 mL) 중의 2-(1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-3-일)에탄올 (570 mg, 1.89 mmol), 6-브로모-5-클로로-N-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민 (500 mg, 1.11 mmol), 프로필렌 글리콜 (0.1 mL) 및 2 M 수성 탄산나트륨 (1.6 mL)의 혼합물을 5 min 동안 교반하면서 질소 살포하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (256 mg, 0.222 mmol)을 첨가하고, 반응물을 145°C에서 30 min 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 메탄올/메틸렌 클로라이드의 혼합물 (20 mL)로 희석하였다. 유기 상을 실리카 겔 상에 건조로딩하고, 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 구매, 메틸렌 클로라이드 - 1:24 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의해 정제하여, 2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올을 회백색 고체로서 수득하였다.

mp 181.1 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89–7.88 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43–7.35 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70–3.65 (m, 2H), 3.09–3.08 (m, 4H), 2.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.72–2.67 (m, 5H), 1.11–1.06 (m, 6H); MM MS *m/z* 544.2 [M + H]⁺; HPLC 12.14 min, 97.0% (AUC).

[0556]

실시예 17

[0557]

상기에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다. 유기 합성 업계의 숙련자는 목적 화

[0558]

합물을 얻기 위해 출발 물질 또는 반응 조건을 변화시켜야 하는 경우를 인식할 것이다.

[0559]

본 실시예에서 기록된 MS 데이터는 하기와 같이 얻은 것이다: MS 조건: 정확한 질량 측정을 위해 전기분무 MS를 락스프레이(LockSpray) 공급원이 장착된 마이크로매스(MICROMASS) LCT 상에서 수행하였다. 스펙트럼은 0.1s 스캔간 지연으로 1 스펙트럼/0.9s의 획득 속도로 100 내지 1000 Da에서 양이온 방식으로 획득하였다. 기기는 분해능 5000 (FWHM)으로 조정되었다. 락스프레이 공급원의 기준 위치로부터 매 5번째 스캔을 얻었다. 류신 엔케팔린 ($556.2771 [M+H]^+$)을 기준물질로서, 또는 락 매스(lock mass)로서 사용하였다.

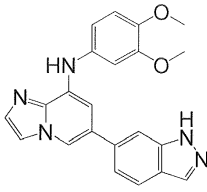
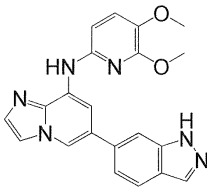
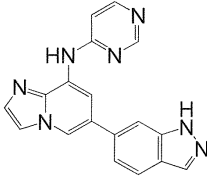
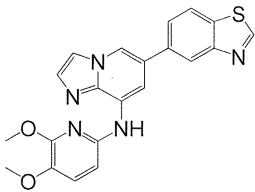
[0560]

실시예 18에 개시된 방법에 따라 Syk -40 μ M 데이터를 얻었고, 이는 40 μ M ATP 용액을 사용하여 계산된 IC_{50} 값을 따르고 이를 나타내는 것이다.

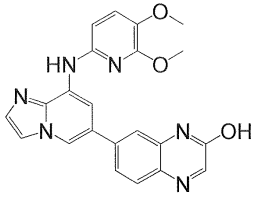
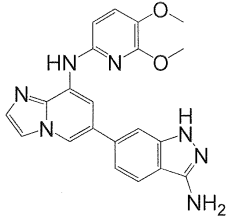
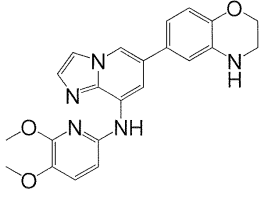
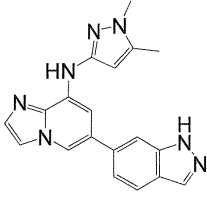
[0561]

<표 1>

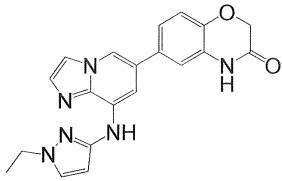
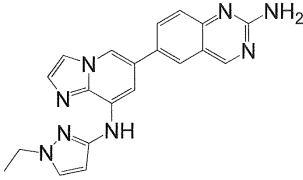
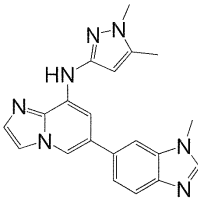
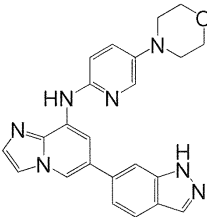
선택된 화합물에 대한 Syk IC_{50} 및 MS 데이터

구조	명칭	IC_{50} @ 40 μ M ATP	MH ⁺ m/z
	N-(3,4-디메톡시페닐)-6-((1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	1049.1	386.4
	N-[6-((1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5,6-디메톡시피리딘-2-아민	3.8	387.3
	N-[6-((1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)피리미딘-4-아민	297.2	328.3
	N-[6-((1,3-벤조티아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5,6-디메톡시피리딘-2-아민	18.2	404.6

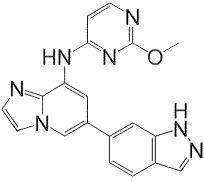
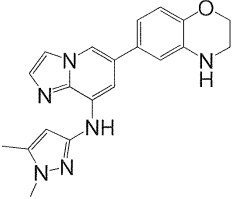
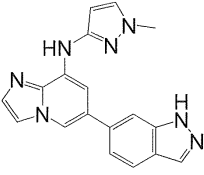
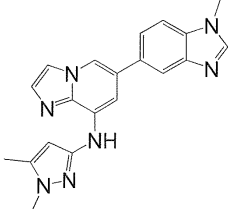
[0562]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	7-{8-[(5,6- 디메톡시피리딘-2- 일)아미노]이미다조[1,2- a]피리딘-6- 일}퀴녹살린-2-올	22.4	415.6
	6-{8-[(5,6- 디메톡시피리딘-2- 일)아미노]이미다조[1,2- a]피리딘-6-일}-1H- 인다졸-3-아민	13.3	402.4
	N-[6-(3,4-디하이드로- 2H-1,4-벤조자진-6- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-8-일]-5,6- 디메톡시피리딘-2-아민	23.7	404.7
	N-[6-(1H-인다졸-6- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-8-일]-1,5- 디메틸-1H-피라졸-3- 아민	6.2	343.9

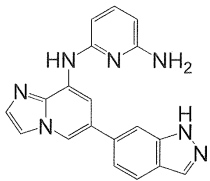
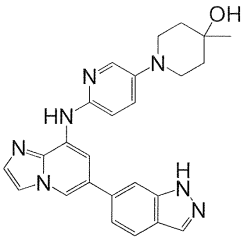
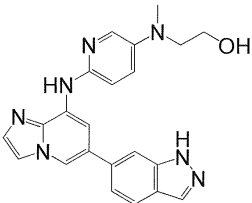
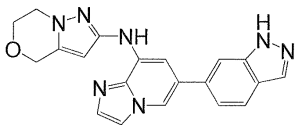
[0563]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	6-{8-[(1-에틸-1H-피라졸-3-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-3-온	548.1	375.2
	6-{8-[(1-에틸-1H-피라졸-3-일)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}퀴나졸린-2-아민	171.3	371.1
	1,5-디메틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1H-피라졸-3-아민	181.9	358.5
	N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민	6.6	412.4

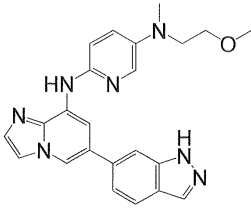
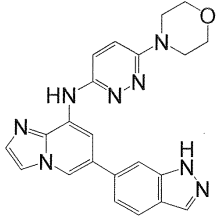
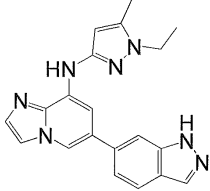
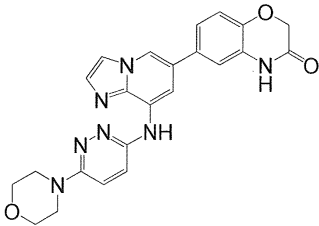
[0564]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-2-메톡시피리미딘-4-아민	40.5	358.2
	N-[6-(3,4-디히드로-2H-1,4-벤조사진-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-아민	153.7	361.8
	N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1-메틸-1H-피라졸-3-아민	35.5	330.1
	1,5-디메틸-N-[6-(1-메틸-1H-1,3-벤조디아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-1H-피라졸-3-아민	187.6	358.4

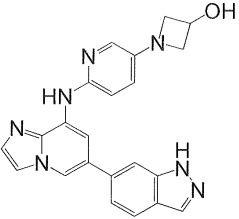
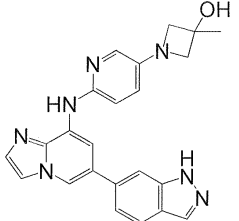
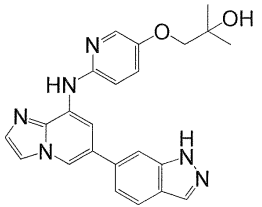
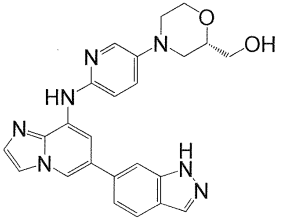
[0565]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	2-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]피리딘-2,6-디아민	23.1	342.3
	1-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-4-올	6	440.5
	2-[(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)(메틸)아미노]에탄-1-올	9	400.2
	6-(1H-인다졸-6-일)-N-{4H,6H,7H-피라졸로[3,2-c][1,4]옥사진-2-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	2	372.3

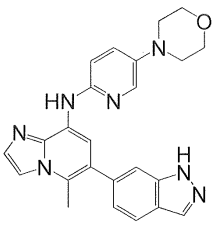
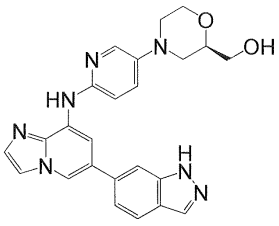
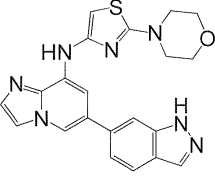
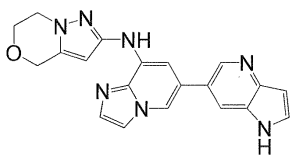
[0566]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	2-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-N-(2-메톡시에틸)-5-N-메틸피리딘-2,5-디아민	13	414.2
	N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-아민	5	413.4
	1-에틸-N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-메틸-1H-피라졸-3-아민	39	358.2
	6-(8-([6-(모르폴린-4-일)피리다진-3-일]아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤조작진-3-온	15	444.8

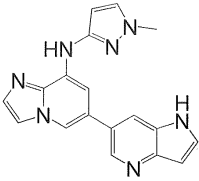
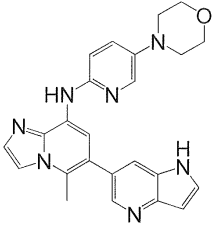
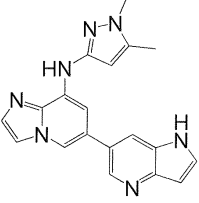
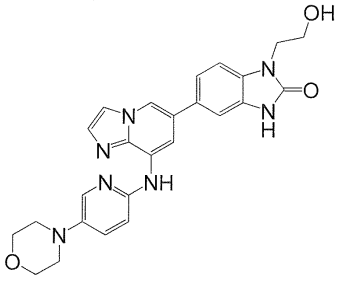
[0567]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	1-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)아세트딘-3-올	5	398.1
	1-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)-3-메틸아세트딘-3-올	20	412.4
	1-([6-([6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)옥시]-2-메틸프로판-2-올	8	415.6
	[(2S)-4-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)모르폴린-2-일]메탄올	8	442.4

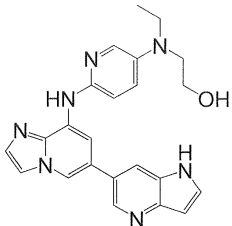
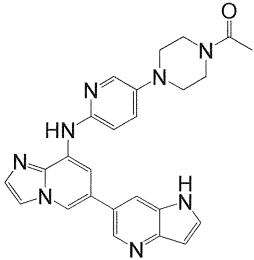
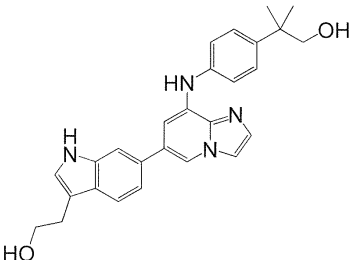
[0568]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	N-[6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-5-(모르폴린-4-일)피리딘-2-아민	15	426.2
	[(2R)-4-(6-{[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]아미노}피리딘-3-일)모르폴린-2-일]메탄올	5	442.6
	N-[6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일]-2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-4-아민	290.9	418.2
	N-{4H,6H,7H-피라졸로[3,2-c][1,4]옥사진-2-일}-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	4.5	372

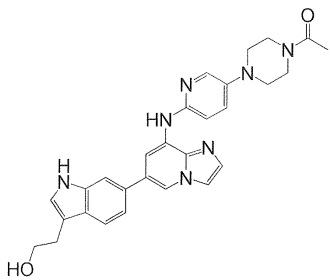
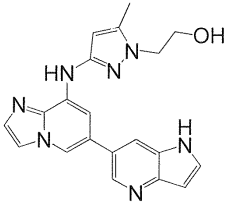
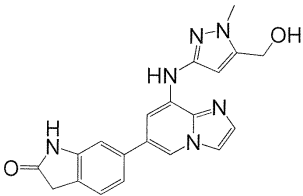
[0569]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	1-메틸-N-(6-{1H- 피롤로[3,2-b]피리딘-6- 일}이미다조[1,2- a]피리딘-8-일)-1H- 피라졸-3-아민	23.2	330.1
	N-(5-메틸-6-{1H- 피롤로[3,2- b]피리딘-6- 일}이미다조[1,2- a]피리딘-8-일)-5- (모르폴린-4- 일)피리딘-2-아민	38	426
	1,5-디메틸-N-(6- {1H-피롤로[3,2- b]피리딘-6- 일}이미다조[1,2- a]피리딘-8-일)-1H- 피라졸-3-아민	10.5	344.1
	1-(2-히드록시에틸)-5- (8-{[5-(모르폴린-4- 일)피리딘-2-일]아미노} 이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-2,3- 디히드로-1H-1,3- 벤조디아졸-2-온	25.2	472.1

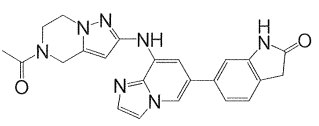
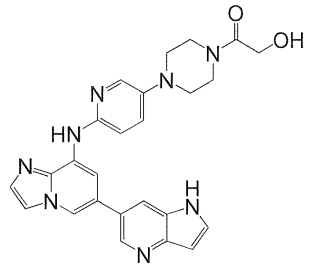
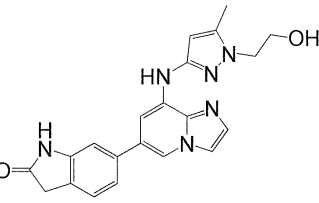
[0570]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	2-[에틸({6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아미노]피리딘-3-일})아미노]에탄-1-올	8.5	414.4
	1-(4-{6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아미노]피리딘-3-일}피페라진-1-일)에탄-1-온	4.29	453.1
	2-[4-({6-[3-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-6-일]이미다조[1,2-a]피리딘-8-일})아미노]페닐]-2-메틸프로판-1-올	138	441.4

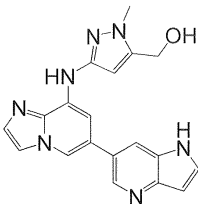
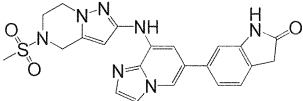
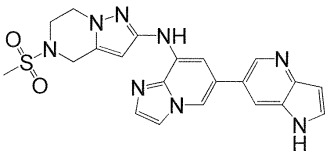
[0571]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	1-(4-[6-({6-[3-(2- 히드록시에틸)-1H- 인돌-6- 일]이미다조[1,2- a]피리딘-8- 일)아미노]피리딘-3- 일]피페라진-1- 일)에탄-1-온	25	496.8
	2-(5-메틸-3-[(6- {1H-피롤로[3,2- b]피리딘-6- 일]이미다조[1,2- a]피리딘-8- 일)아미노]-1H- 피라졸-1-일)에탄-1-올	54	374.2
	6-(8-([5- (히드록시메틸)-1- 메틸-1H-피라졸-3- 일]아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6- 일)-2,3-디히드로-1H- 인돌-2-온	13	375.1

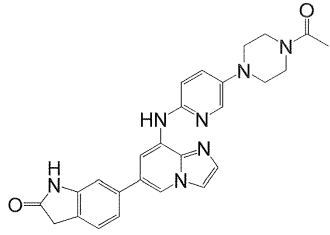
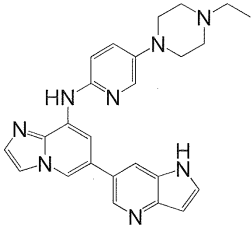
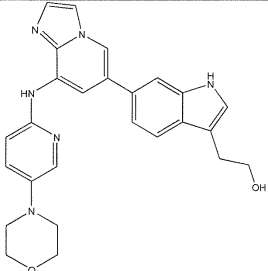
[0572]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	6-[8-({5-아세틸-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피리딘-2-일}아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온	18	428.2
	2-히드록시-1-(4-{6-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일}아미노)피리딘-3-일}피페라진-1-일)에탄-1-온	2.6	469.4
	6-(8-{[1-(2-히드록시에틸)-5-메틸-1H-피라졸-3-일]아미노}이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온	43.2	389.5

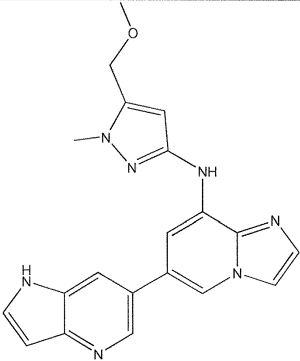
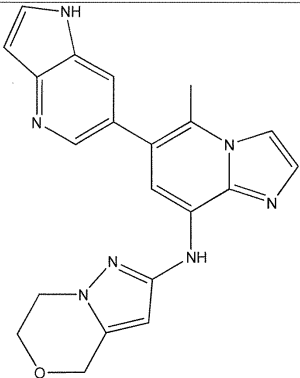
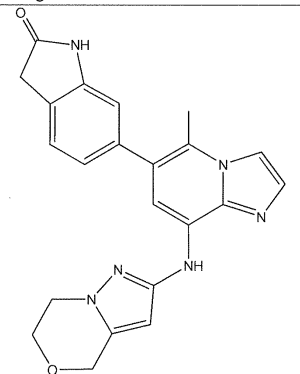
[0573]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	{1-메틸-3-[(6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}아미다조[1,2-a]피리딘-8-일)아미노]-1H-피라졸-5-일}메탄올	20.8	360.1
	6-[8-({5-메탄술폰닐-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일}아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온	10	464.2
	N-{5-메탄술폰닐-4H,5H,6H,7H-피라졸로[1,5-a]피라진-2-일}-6-{1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	3.7	449

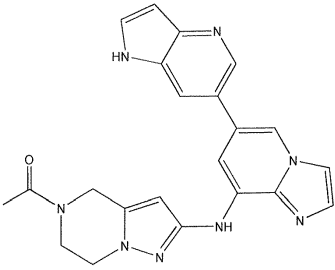
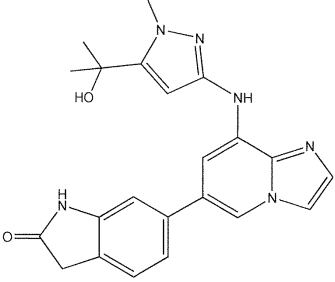
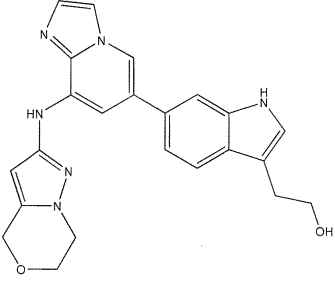
[0574]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	6-(8-({5-(4-아세틸페라진-1-일)피리딘-2-일}아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디히드로-1H-인돌-2-온	15.5	468.3
	5-(4-에틸페라진-1-일)-N-(6-({1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일}이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)피리딘-2-아민	11.3	439.6
	2-(6-(8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올	23.9	455.3

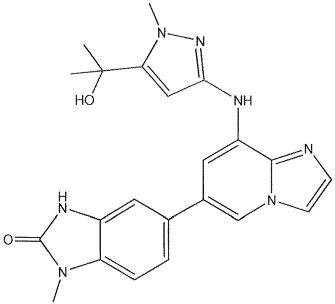
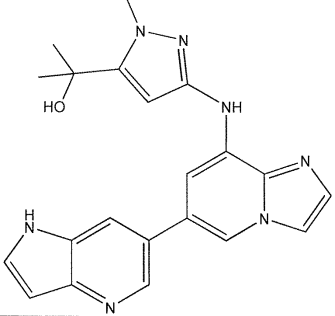
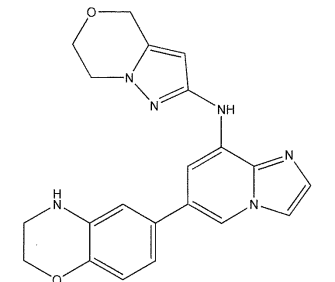
[0575]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	N-(5-(메톡시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	10.9	374.1
	N-(5-메틸-6-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민	7.7	386.2
	6-(8-(6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	10.8	455.3

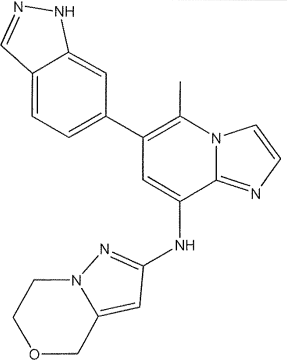
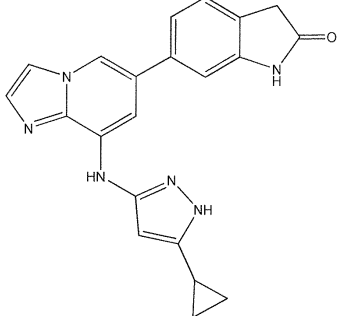
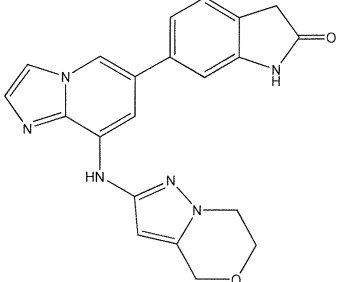
[0576]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	1-(2-(6-(1H- 피롤로[3,2-b]피리딘-6- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-8-일아미노)- 6,7- 디히드로피라졸로[1,5- a]피라진-5(4H)- 일)에탄올	2.8	374.1
	6-(8-(5-(2- 히드록시프로판-2- 일)-1-메틸-1H- 피라졸-3- 일아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)인돌린- 2-온	41.5	386.2
	2-(6-(8-(6,7- 디히드로-4H- 피라졸로[5,1- c][1,4]옥사진-2- 일아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-1H- 인돌-3-일)에탄올	7.1	401.2

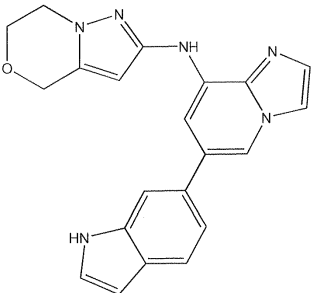
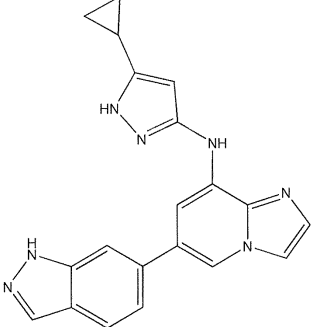
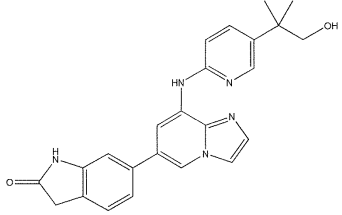
[0577]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	5-(8-(5-(2- 히드록시프로판-2- 일)-1-메틸-1H- 피라졸-3- 일아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-1- 메틸-1H- 벤조[d]이미다졸-2(3H)- 온	19.7	413.5
	2-(3-(6-(1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 6-일)이미다조[1,2- a]피리딘-8-일아미노)- 1-메틸-1H-피라졸-5- 일)프로판-2-올	44.8	403.1
	N-(6-(3,4-디히드로- 2H- 벤조[b][1,4]옥사진-6- 일)이미다조[1,2- a]피리딘-8-일)-6,7- 디히드로-4H- 피라졸로[5,1- c][1,4]옥사진-2-아민	49.3	415.6

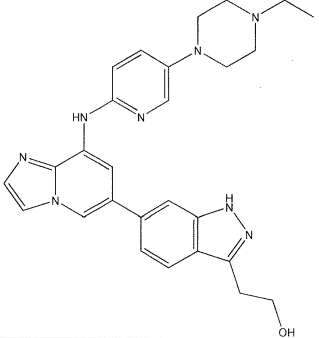
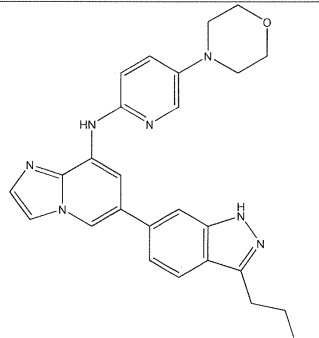
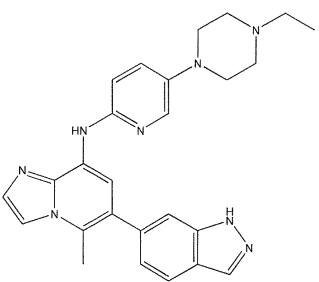
[0578]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	N-(6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민	12.8	418.1
	6-(8-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	26	388.1
	6-(8-(6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	34	389.7

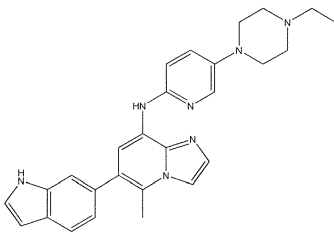
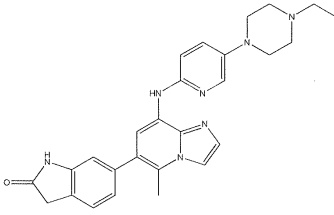
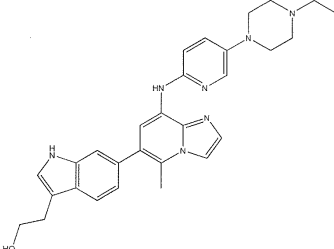
[0579]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	N-(6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사진-2-아민	13	386.1
	N-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	22	371
	6-(8-(5-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	19	387.4

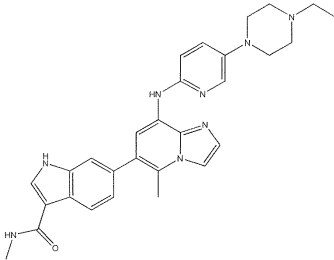
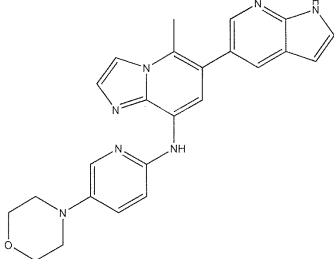
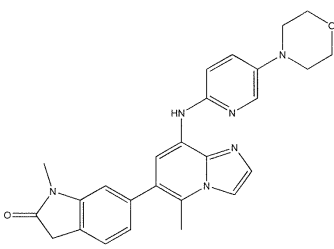
[0580]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	2-(6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인다졸-3-일)에탄올	92	371.2
	2-(6-(8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인다졸-3-일)에탄올	17	356.3
	N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	17	414.4

[0581]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인돌-6-일)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	42	483.6
	6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	71	456.2
	2-(6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올	301	453.2

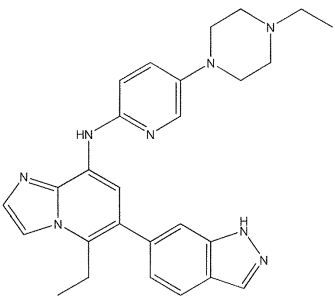
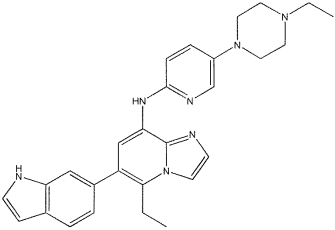
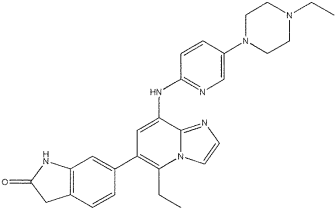
[0582]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	6-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-N-메틸-1H-인돌-3-카르복스아미드	883	452.3
	5-메틸-N-(5-모르폴리노피리딘-2-일)-6-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	166	468.3
	1-메틸-6-(5-메틸-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	1029	496.2

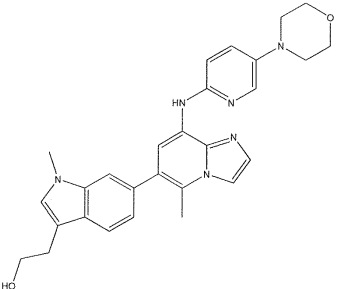
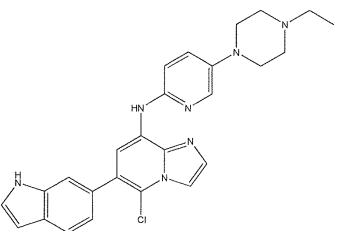
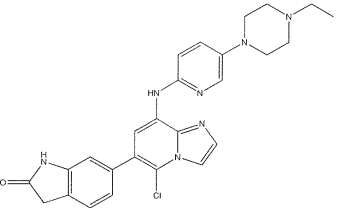
[0583]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	6-(1H-인다졸-6-일)-5-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	128	509.2
	5-(8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-5-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온	55	426.1
	N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-5-메틸-6-(2-메틸-1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	423	455.1

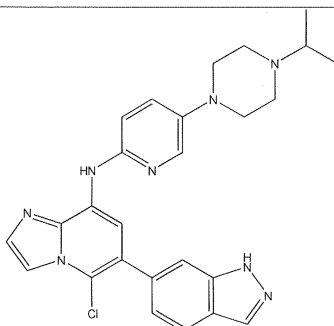
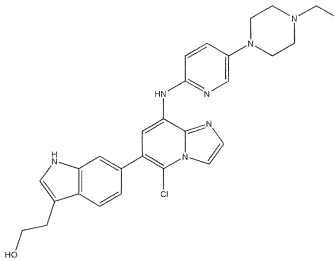
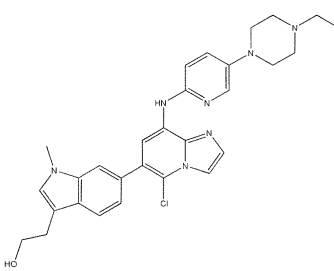
[0584]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	252	425.2
	5-에틸-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	272	527.2
	6-(5-에틸-8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	532	466.2

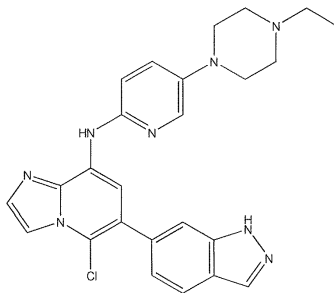
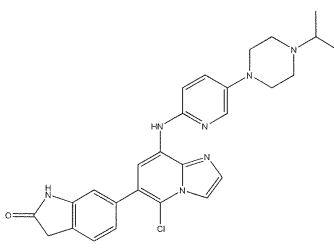
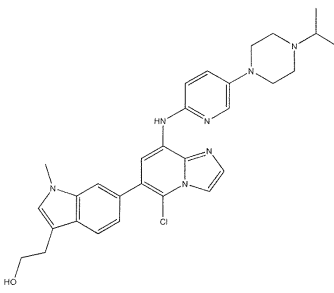
[0585]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40μM ATP	MH+ m/z
	2-(1-메틸-6-(5- 메틸-8-(5- 모르폴리노피리딘-2- 일아미노)이미다조[1,2- a]피리딘-6-일)-1H- 인돌-3-일)에탄올	320	467.2
	5-클로로-N-(5-(4- 에틸피페라진-1-일) 피리딘-2-일)-6-(1H- 인돌-6-일)이미다조 [1,2-a]피리딘-8-아민	271	466.2
	6-(5-클로로-8-(5- (4-에틸피페라진-1-일) 피리딘-2-일아미노) 이미다조[1,2-a] 피리딘-6-일)인돌린- 2-온	80	482.2

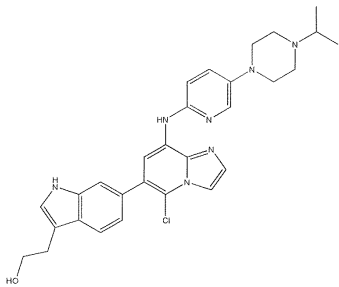
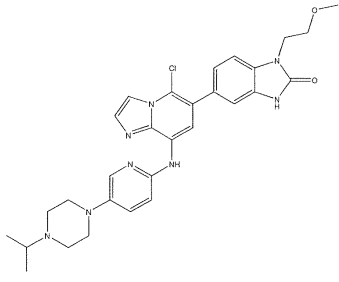
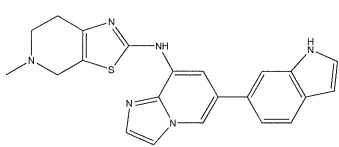
[0586]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	5-클로로-6-(1H-인다졸-6-일)-N-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	32	483.2
	2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올	215	472.1
	2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올	278	488.1

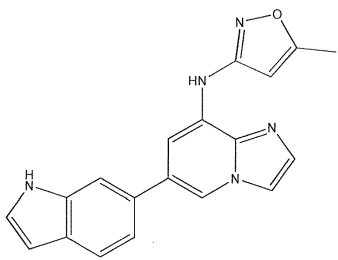
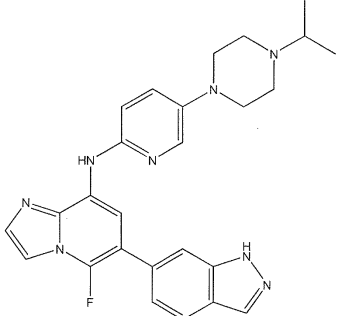
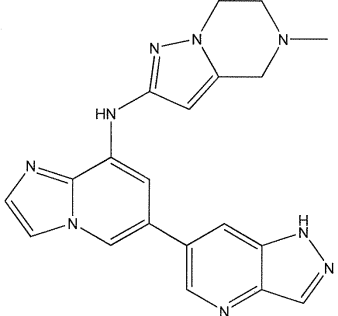
[0587]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH ⁺ m/z
	5-클로로-N-(5-(4-에틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-6-(1H-인다졸-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	14	487.1
	6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)인돌린-2-온	17	516.2
	2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-메틸-1H-인돌-3-일)에탄올	218	530.2

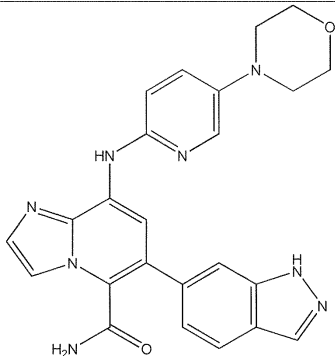
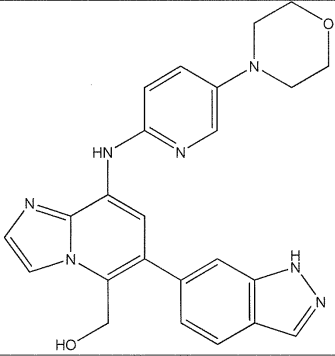
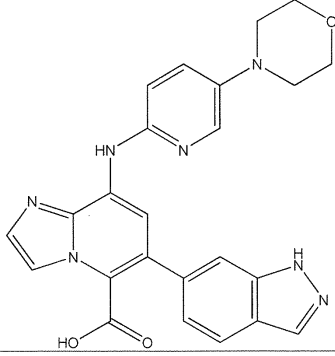
[0588]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	2-(6-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1H-인돌-3-일)에탄올	15	473.1
	5-(5-클로로-8-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-1-(2-메톡시에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온	12	502.1
	N-(6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-아민	72	544.2

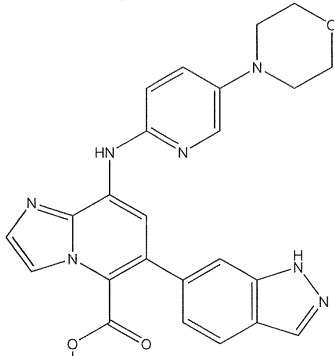
[0589]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	N-(6-(1H-인돌-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-메틸이소사졸-3-아민	49	530.2
	5-플루오로-6-(1H-인다졸-6-일)-N-(5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-아민	68	561.2
	N-(6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-6-일)이미다조[1,2-a]피리딘-8-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-아민	26.38	401.1

[0590]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복사미드	569.46	330.1
	(6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-일)메탄올	75.48	471.2
	6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실산	4227.2	386.2

[0591]

구조	명칭	IC ₅₀ @ 40uM ATP	MH+ m/z
	메틸 6-(1H-인다졸-6-일)-8-(5-모르폴리노피리딘-2-일아미노)이미다조[1,2-a]피리딘-5-카르복실레이트	43.29	455.2

[0592]

[0593] 실시예 18

[0594] 생화학적 Syk 검정

[0595] 본원에 개시된 화합물을 시험하기 위해 이용될 수 있는 하나의 표준 생화학적 Syk 키나제 검정에 대한 일반화된 절차는 하기와 같다:

[0596] 1X 세포 신호전달 키나제 완충제 (25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 5 mM 베타-글리세로포스페이트, 2 mM 디티오프레

이톨, 0.1 mM Na₃VO₄, 10 mM MgCl₂), 0.5 μM 프로메가(Promega) PTK 비오티닐화 펩티드 기질 1, 0.01% 카세인, 0.01% 트리톤(Triton)-X100, 및 0.25% 글리세롤을 함유하는 Syk 효소 비함유 마스터 믹스를 제조하였다. 1X 세포 신호전달 키나제 완충제, 0.5 μM PTK 비오티닐화 펩티드 기질 1, 0.01% 카세인, 0.01% 트리톤-X100, 0.25% 글리세롤 및 0.4 ng/웰 Syk 효소를 함유하는 Syk 효소 함유 마스터 믹스를 제조하였다. Syk 효소는 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technologies)로부터 구입하였고, 이는 바칼로바이러스에서 발현되는 것이며, N-말단 GST-표지된 전장 인간 야생형 Syk (등록 번호 NM-00377)이다.

[0597] Syk 단백질을 글루타티온-아가로스를 사용하여 한 단계로 정제하였다. 최종 단백질 제제의 순도를 SDS-PAGE 및 쿠마시(Coomassie) 염색에 의해 평가하였다. 200 μM ATP의 용액을 물 중에서 제조하고, 1 N NaOH로 pH 7.4로 조정하였다. 5% DMSO 중 1.25 μl 양의 화합물을 96-웰 1/2 면적 코스타(Costar) 폴리스티렌 플레이트로 옮겼다.

[0598] 화합물을 단독으로 또한 11-포인트 용량-반응 곡선 (출발 농도는 10 내지 1 μM임; 1:2 희석)으로 시험하였다. 18.75 μl 양의 효소 비함유 마스터 믹스 (음성 대조군) 및 효소 함유 마스터 믹스를 96-웰 1/2 면적 코스타 폴리스티렌 플레이트 내의 적절한 웰로 옮겼다. 5 μl의 200 μM ATP를 96-웰 1/2 면적 코스타 폴리스티렌 플레이트 내의 상기 혼합물에 최종 ATP 농도가 40 μM이 되도록 첨가하였다.

[0599] 반응물을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 30 mM EDTA, 80 nM SA-APC, 및 4 nM PT66 Ab를 함유하는 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) 1X 검출 완충제를 사용하여 반응을 중단시켰다. 여기 필터 330 nm, 방출 필터 665 nm 및 제2 방출 필터 615 nm를 사용하여 퍼킨 엘머 인비전(Perkin Elmer Envision)으로 시간-분해 형광을 이용하여 플레이트를 판독하였다. 이어서, 선형 회귀 알고리즘을 이용하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.

[0600] 실시예 19

[0601] 라모스(Ramos) 세포 pBLNK (Y96) 검정

[0602] 본원에 개시된 화합물을 시험하기 위해 이용될 수 있는 표준 세포 Syk 키나제 검정에 대한 또 다른 일반화된 절차는 하기와 같다:

[0603] 라모스 세포를 직립형 T175 팔콘(Falcon) TC 플라스크에서 1시간 동안 무혈청 RPMI 중의 2 x 10⁶ 개 세포/ml로 혈청 결핍시켰다. 세포를 원심분리 (1100 rpm x 5 min)하고, 1 hr 동안 37°C에서 시험 화합물 또는 DMSO 대조군의 존재 하에 0.5x10⁷ 개 세포/ml의 밀도로 인큐베이션시켰다. 이어서, 세포를 37°C에서 5분 동안 10 μg/ml 항-인간 IgM F(ab)₂로 인큐베이션시킴으로써 자극하였다. 세포를 펠릿화하고, 40 μl의 세포 용해 완충제 중에서 용해시키고, 인비트로젠(Invitrogen) SDS-PAGE 로딩 완충제와 혼합하였다. 각각의 샘플에 대해 20 μl의 세포 용해물을 항-포스포BLNK(Tyr96) 항체 (셀 시그널링 테크놀로지 #3601)를 사용하여 SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯팅에 적용하여 Syk 활성화 및 항-Syk 항체 (BD 트랜스덕션 랩스(BD Transduction Labs) #611116)를 각각의 용해물 중의 전체 단백질 로드와 대한 대조군에 대해 평가하였다. 형광 2차 검출 시스템 및 리코르 오디세이(LiCor Odyssey) 소프트웨어를 이용하여 영상을 검출하였다.

[0604] 실시예 20

[0605] B-세포 증식 검정

[0606] 본원에 개시된 화합물을 시험하기 위해 이용될 수 있는 표준 세포성 B-세포 증식 검정에 대한 일반화된 절차는 하기와 같다:

[0607] B-세포 단리 키트 (밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotech), Cat # 130-090-862)를 사용하여 8 내지 16주령의 Balb/c 마우스의 비장으로부터 B-세포를 정제하였다. 시험 화합물을 0.25% DMSO 중에 희석하고, 30 min 동안 2.5 x 10⁵ 개의 정제된 마우스 비장 B-세포와 함께 인큐베이션시킨 후, 10 μg/ml의 항-마우스 IgM 항체 (사우던 바이오테크놀로지 어소시에이츠(Southern Biotechnology Associates) Cat # 1022-01)를 100 μl의 최종 부피로 첨가하였다. 24 hr 인큐베이션 후, 1 μCi ³H-티미딘을 첨가하고, 플레이트를 추가의 36 hr 동안 인큐베이션시킨 후, SPA[³H] 티미딘 흡수 검정 시스템에 대한 제조업체의 프로토콜 (아머삼 바이오사이언시즈(Amersham Biosciences) # RPNQ 0130)을 이용하여 수확하였다. SPA-비드를 기초로 한 형광을 마이크로베타 카운터 (월레스 트리플렉스(Wallace Triplex) 1450, 퍼킨 엘머)에서 계수하였다.

- [0608] 실시예 21
- [0609] T 세포 증식 검정
- [0610] 본원에 개시된 화합물을 시험하기 위해 이용될 수 있는 표준 T 세포 증식 검정에 대한 일반화된 절차는 하기와 같다:
- [0611] 판(Pan) T 세포 단리 키트 (밀테니 바이오텍, Cat # 130-090-861)를 사용하여 8 내지 16주령의 Balb/c 마우스의 비장으로부터 T 세포를 정제하였다. 시험 화합물을 0.25% DMSO 중에 희석하고, 항-CD3 (BD # 553057) 및 항-CD28 (BD # 553294) 항체 각각 10 μ g/ml로 37°C에서 90 min 동안 예비코팅된 편평한 투명 바닥 플레이트 내에서 100 μ l의 최종 부피로 2.5×10^5 개의 정제된 마우스 비장 T 세포와 함께 인큐베이션시켰다. 24 hr 인큐베이션 후, 1 μ Ci 3 H-티미딘을 첨가하고, 플레이트를 추가의 36 hr 동안 인큐베이션시킨 후, SPA[3 H] 티미딘 흡수 검정 시스템에 대한 제조업체의 프로토콜 (아머삼 바이오사이언시스 # RPNQ 0130)을 이용하여 수확하였다. SPA-비드를 기초로 한 형광을 마이크로베타 카운터 (월레이스 트리플렉스 1450, 퍼킨 엘머)에서 계수하였다.
- [0612] 실시예 22
- [0613] CD69 억제 검정
- [0614] 본원에 개시된 화합물을 시험하기 위해 이용될 수 있는 B-세포 활성화의 억제에 대한 표준 검정의 일반화된 절차는 하기와 같다:
- [0615] 전체 마우스 비장세포를 적혈구 용해 (BD 파밍겐(BD Pharmingen) #555899)에 의해 8 내지 16주령의 Balb/c 마우스의 비장으로부터 정제하였다. 시험 화합물을 0.5% DMSO로 희석하고, 37°C에서 60 min 동안 편평한 투명 바닥 플레이트 (팔콘 353072) 내에서 200 μ l의 최종 부피로 1.25×10^6 개 비장세포와 함께 인큐베이션시켰다. 이어서, 15 μ g/ml IgM (잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch) 115-006-020)을 첨가하여 세포를 자극하고, 5% CO₂를 함유하는 분위기 하에 37°C에서 16 hr 동안 인큐베이션시켰다. 16 hr 인큐베이션 후, 세포를 원뿔형 바닥 투명 96-웰 플레이트로 옮기고, 1200 x g x 5 min으로 원심분리에 의해 펠렛화하였다. 세포를 CD16/CD32 (BD 파밍겐 #553142)에 의해 예비차단한 후, CD19-FITC (BD 파밍겐 #553785), CD69-PE (BD 파밍겐 #553237), 및 7AAD (BD 파밍겐 #51-68981E)로 삼중 염색하였다. 세포를 BD 팩스칼리부르(FACSCalibur) 상에서 분류하고, CD19⁺/7AAD⁻ 집단 상에서 게이팅하였다. 시험 화합물 농도에 대해 게이팅된 집단 상의 CD69 표면 발현의 수준을 측정하였다.
- [0616] 실시예 23
- [0617] BMMC 탈과립화
- [0618] 본원에 개시된 화합물을 시험하기 위해 이용될 수 있는 골수 유래의 마우스 비만 세포 (BMMC) 탈과립화에 대한 표준 검정의 일반화된 절차는 하기와 같다:
- [0619] 골수 유래의 비만 세포를 IL-3 (10 ng/ml) 및 SCF (10 ng/ml)와 함께 > 4주 동안 배양하였다. 세포는 사용시 FACS 분석에 의해 > 90% cKit⁺/FceRI⁺인 것으로 측정되었다. 세포 (6×10^7 개 세포/50 ml)를 1 μ g/ml로 IL-3 및 SCF 함유 IgEa-DNP의 부재 하에 16 h 동안 T150 조직 배양 플라스크에서 혈청-결핍시켰다. 밤새 감작된 세포를 티로드(Tyrod) 완충제 중에서 2회 세척하고, 5×10^6 개 세포/ml로 재현탁시켰다. 5×10^5 개 세포 (100 μ l)를 96 웰 마이크로타이터 플레이트 (팔콘 353072) 중에 플레이팅하고, 시험 화합물을 5% CO₂를 함유하는 분위기 하에 37°C에서 1 hr 동안 플레이트 내에서 0.25% DMSO의 최종 농도로 순차적으로 희석하였다. 웰을 DNP-BSA 항원 투여물 (50 ng/ml)로 처리하고, 37°C에서 추가의 30 min 동안 인큐베이션시켰다. 상청액을 대조군 웰에 대한 핵소사미니다제 방출에 대해 검정하였다. 세포 펠렛을 동시에 용해시키고 총 핵소사미니다제 방출에 대해 검사하여 특이적 방출을 계산하였다. 4-파라미터 로지스틱 피트를 이용하여 용량-반응 곡선을 생성하였고, IC₅₀을 계산하였다.
- [0620] 실시예 24
- [0621] 수동적 피부 아나필락시스 (PCA)
- [0622] 마우스 귀의 염증 영역으로의 에반스 블루 염료(Evan's blue dye)에 의해 모니터링되는 급성 혈관 투과성을 초

래하는 비만 세포 탈과립화 및 면역 조절제의 방출을 촉발하기 위한 생체내 IgE 항-DNP Ab 감작 및 DNP-BSA 항원을 측정하기 위해 사용되는 표준 PCA 모델에 대한 절차는 하기와 같다.

- [0623] 시약: 항-DNP IgE: 추가의 단백질을 위한 BSA 및 멸균성을 위한 아지드와 함께 포스페이트 완충 용액 중의 1.2 mg/ml로서 공급되었다. 이를 12 μ g/ml 작업 모액으로서의 멸균 PBS 중에 1:100 희석하고, 이를 주사를 위해 적절한 농도로 PBS 중에 추가로 희석하였다. 추가의 1:5 희석은 2.4 ng/ μ l로 최종 1:500 용액 (10 μ l/귀 = 24 ng)을 제공하였다. 멸균 PBS 단독을 음성 대조군으로서 사용하였다.
- [0624] 에반스 블루 염료: 염수 중 2% 모액을 멸균 여과하고, 주사를 위해 1%의 최종 농도로 DNP-BSA 염수 용액으로 1:1 희석하였다.
- [0625] DNP-BSA: 멸균 ddH₂O 중에서 4 mg/mL로 제조하였다. 이를 사용 전에 추가로 멸균 염수로 1:1 희석하였다. 이 용액 또는 추가의 염수 중 희석액을 0.02 μ m 필터를 통해 여과하고 재여과한 후 주사되는 멸균 염수 중 2% 에반스 블루로 1:1 희석하였다. 이들 실험에서, 1% 에반스 블루 중 0.5 mg/ml의 DNP-BSA의 최종 용액을 사용하였고, 200 μ l의 분취량을 꼬리 정맥에 주사하였다.
- [0626] 피내 귀 감작을 이용한 일반적 PCA 프로토콜
- [0627] 1) 제0일에, 이소플루오린으로 마취된 동물을 29-게이지 인슐린 시린지를 사용하여 IgE 항-DNP의 피내 주사에 의해 수동 감작시켰다. 관례에 따라, 우측 귀는 항-DNP IgE 10 μ l의 피내 주사를 수용하였으며, 좌측 귀는 PBS를 수용하였다. 2) 감작 후 20 hr에, 항원 투여물을 염수 중 1% 에반스 블루 염료 용액 200 μ l 중에서 DNP-BSA의 꼬리 i.v. 주사에 의해 투여하였다. 꼬리를 온수에 침적시킨 후 iv 주사를 수행하였다. 3) 이 항원 투여 30분 내지 2 hr 전에, 약물을 10% EtOH/20% 크레마포르/70% 염수 중에서 sc 또는 po 전달하였다. 4) 동물을 항원 투여 30 내지 60 min 후에 CO₂ 흡입에 의해 희생시키고, 65°C에서 밤새 포름아미드 500 μ l 중에서의 에반스 블루 염료의 추출을 위해 귀를 절제하였다. 5) 최종 경부 탈구 직전에 심장 천자에 의해 혈액을 얻고, 혈장에 대해 처리하여 PK 분석을 제공하였다. 6) 620 nm에서 마이크로타이터 플레이트 중의 추출 용액 200 μ l의 흡광도를 판독함으로써 에반스 블루 염료를 정량하였다.
- [0628] 실험의 연구 설계
- [0629] 각각의 동물은 하나의 항-DNP IgE 감작 귀 (관례에 따라 우측 귀) 및 하나의 PBS 대조군 귀 (관례에 따라 좌측 귀)를 가졌다. 그룹 1 내지 8: 비히클 및 화합물 시험 아암(arm)을 나타냄; 그룹 9: 비-항원 음성 대조군을 나타냄; 그룹 10: 비-감작된 투여된 음성 대조군을 나타냄; 그룹 11: 비-항원 투여, 비-감작된 음성 대조군 그룹을 나타냄 (그룹 9 내지 11은 단지 배경 수준에 대한 음성 대조군을 나타내고, 이는 단지 그룹 당 최소수의 동물만을 필요로 함).
- [0630] 상기 실시예에 개시된 화합물을 본원에 기재된 Syk 생화학적 검정 (실시예 18)에서 시험하였고, 이들 중 특정 화합물은 1 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 이들 중 특정 화합물은 100 nM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 이들 중 특정 화합물은 10 nM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 이들 중 특정 화합물은 1 nM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다.
- [0631] 실시예 16에 개시된 화합물의 일부를 B-세포 증식 검정 (실시예 20에 기재된 바와 같음)에서 시험하였고, 이는 10 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 이들 중 특정 화합물은 1 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다.
- [0632] 이들 중 특정 화합물은 T-세포 증식을 억제하지 않았고, 본원에 기재된 조건 (실시예 20에 기재된 바와 같음) 하에 검정시 5 μ M 이상의 IC₅₀ 값을 나타내었다.
- [0633] 본원에 기재된 특정 화합물은 B-세포 증식의 억제에 대한 이들 화합물의 IC₅₀ 값보다 적어도 3배, 또한 일부 경우에는 5배 더 큰 T-세포 증식 억제에 대한 IC₅₀ 값을 나타내었다.
- [0634] 본원에 기재된 화합물의 일부를 B-세포 활성의 억제에 대한 검정 (실시예 22에 기재된 조건 하에)에서 시험하였고, 이는 10 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 이들 중 특정 화합물은 1 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다.
- [0635] 본원에 기재된 개시 화합물 중 일부는 생화학적 및 세포-기반 활성 둘 다를 나타내었다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물의 일부는 본원에 기재된 Syk 생화학적 검정 (실시예 18)에서 10 μ M 이하의 IC₅₀ 값을, 또한 본원에 기재된 하나 이상의 세포-기반 검정 (T-세포 검정 이외의 것) (실시예 19, 20, 22 또는 23)에서 10 μ M 이하의

IC₅₀ 값을 나타내었다. 이들 중 특정 화합물은 본원에 기재된 Syk 생화학적 검정 (실시예 19)에서 1 μ M 이하의 IC₅₀ 값을, 또한 본원에 기재된 하나 이상의 세포-기반 검정 (T-세포 검정 이외의 것) (실시예 19, 20, 22 또는 23)에서 10 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 이들 중 특정 화합물은 0.1 μ M 이하의 IC₅₀ 값을, 또한 본원에 기재된 하나 이상의 세포-기반 검정 (T-세포 검정 이외의 것) (실시예 19, 20, 22 또는 23)에서 10 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 나타내었다.

[0636]

일부 실시양태를 나타내고 기재하였지만, 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않는 이에 대한 다양한 변형 및 대체가 이루어질 수 있다. 예를 들어, 특허청구범위 구성 목적상, 하기에 기재되는 특허청구범위는 어떠한 방식으로든 그의 문자상 언어보다 좁게 해석되도록 의도되지 않으며, 따라서 명세서로부터의 예시적 실시양태가 특허청구범위에 도입되도록 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 예시적으로 기재된 것이며 특허청구범위의 범주에 대해 제한적이지 않음을 이해하여야 한다.