



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0049102
(43) 공개일자 2023년04월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7006438
(22) 출원일자(국제) 2021년08월05일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/044673
(87) 국제공개번호 WO 2022/031928
국제공개일자 2022년02월10일
- (30) 우선권주장
63/061,515 2020년08월05일 미국(US)
- (71) 출원인
더 제너럴 하스피탈 코퍼레이션
미국, 메사추세츠 02114, 보스턴 프룻트 스트리트 55
- (72) 발명자
웨인, 마크 네이썬
미국 02482 메사추세츠 웰즐리 베인 스트리트 10
그린리, 윌리엄 제이.
미국 07666-4106 뉴저지 티넥 헤릭 애비뉴 115
- (74) 대리인
양영준, 김영

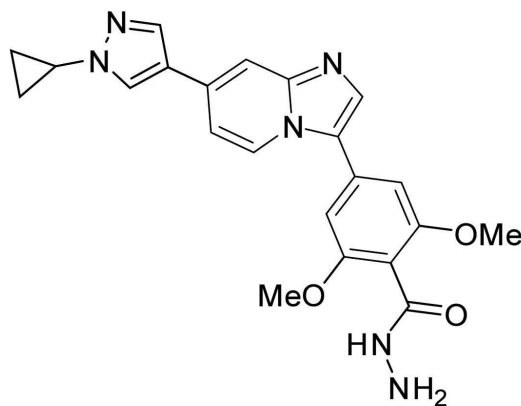
전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 발명의 명칭 염 유도성 키나제 억제제

(57) 요약

본 출원은 하나 이상의 염 유도성 키나제(SIK)의 활성을 조절하는 화합물을 제공한다. 하나 이상의 SIK의 비정상적인 발현 및/또는 활성과 관련된 질환을 치료하기 위한 약학 조성물 및 방법이 또한 제공된다.

대표도 - 도17



화합물 55A 시험관내 IC₅₀ 값:
SIK2: <76 pM
c-키트(c-Kit): 33.0 nM

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/497 (2013.01)

A61K 31/501 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

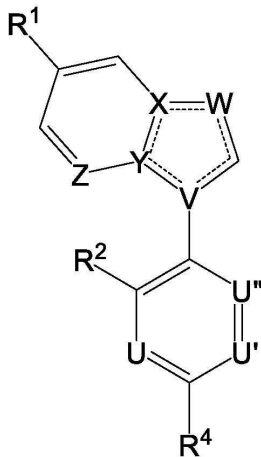
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 I]



(식 중, V, W, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

여기서 V, W, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이고, V, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

U는 CR³ 또는 N이고;

U'은 CR⁵ 또는 N이고;

U''은 CR⁶ 또는 N이고;

R¹은 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬-, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, 및 NR^{c1}C(O)OR^{a1}로부터 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬-, 및 (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, 및 R^{d1}은 각각 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬-, 및 (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

R^{c1} 및 R^{d1}은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고, 여

기서 10-14원 헤테로시클로알킬 및 10-14원 헤테로아릴기는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{1A} 는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, NO_2 , CN으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되고;

R^2 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

R^3 은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

R^4 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, NO_2 , CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)N(R^{c4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, 및 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{4A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;

R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성하고;

R^6 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^7 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, NO_2 , CN, 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{a7} 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환됨).

청구항 2

제1항에 있어서, R^{a4} 가 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, NO_2 , CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, 및 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{a4} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, V, X 및 Z가 각각 C이고, W 및 Y가 각각 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, X, Y 및 Z가 각각 C이고, V 및 W가 각각 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, V, Y 및 Z가 각각 C이고, W 및 X가 각각 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, V 및 Y가 각각 C이고, W, X 및 Z가 각각 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 이 5-10원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1a} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 이 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1a} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 이 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1a} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

R^{c1} 및 R^{d1} 이 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 이 각각 H, 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸,

옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐, 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤족사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

R^{c1} 및 R^{d1} 이 이들이 부착된 질소와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라지닐을 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1A} 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1A} 가 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 시클로프로필, 옥세타닐 및 CN으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H 및 메톡시로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, U가 CR^3 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H, 플루오로, 클로로 및 메톡시로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, U가 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, U"이 CR^6 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로

로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 H인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, U'' 이 N인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H, 5-10원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^{c4} 및 R^{d4} 가 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^{c4} 및 R^{d4} 가 각각 H, 에틸 및 트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 27

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H, CN, 옥사디아졸릴 및 $C(O)NHCH_2CF_3$ 로부터 선택되며, 여기서 옥사디아졸릴은 1 또는 2개의 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4A} 가 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4A} 가 에틸인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, U' 이 CR^5 인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되는, 화합물 또는

는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H, 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, U'이 N인, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제1항 내지 제22항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7 이 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제1항 내지 제22항 및 제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a7} 이 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제1항 내지 제22항 및 제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{a7} 이 아제티디닐인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 39

제1항 내지 제22항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^7 이 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 및 아제티디닐옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐 및 디아자스피로[4.4]노나닐은 각각 1 또는 2개의 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제1항 내지 제22항 및 제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7A} 가 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕

시로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 41

제1항 내지 제22항 및 제34항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7A} 가 메틸, 메톡시에틸, 아미노메틸, 아미노, 시클로프로필 및 옥세타닐로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제1항 또는 제2항에 있어서,

V, X 및 Z가 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;

X, Y 및 Z가 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;

V, Y 및 Z가 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;

V 및 Y가 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;

R^1 이 5-10원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 이 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

R^{c1} 및 R^{d1} 이 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고;

각각의 R^{1A} 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되고;

R^2 가 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

U가 CR^3 또는 N이고;

U'이 CR^5 또는 N이고;

U''이 CR^6 또는 N이고;

R^3 이 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;

R^4 가 H, 5-10원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{c4} 및 R^{d4} 가 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{4A} 가 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;

R^5 가 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;

R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로

치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성하고;

R^6 이 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;

각각의 R^7 이 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{a7} 이 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이고;

각각의 R^{7A} 가 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

제1항 또는 제2항에 있어서,

V, X 및 Z가 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;

X, Y 및 Z가 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;

V, Y 및 Z가 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;

V 및 Y가 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;

R^1 이 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 이 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

R^{c1} 및 R^{d1} 이 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고;

각각의 R^{1A} 가 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되고;

R^2 가 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

U가 CR^3 또는 N이고;

U'이 CR^5 또는 N이고;

U''이 CR^6 또는 N이고;

R^3 이 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;

R^4 가 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{c4} 및 R^{d4} 가 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{4A} 가 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;

R^5 가 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;

R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성하고;

각각의 R^7 이 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{a7} 이 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이고;

각각의 R^{7A} 가 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 44

제1항 또는 제2항에 있어서,

V, X 및 Z가 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;

X, Y 및 Z가 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;

V, Y 및 Z가 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;

V 및 Y가 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;

R^1 이 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 이 각각 H, 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐, 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

R^{c1} 및 R^{d1} 이 이들이 부착된 질소와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라지닐을 형성하고;

각각의 R^{1A} 가 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 가 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

U가 CR^3 또는 N이고;

U'이 CR^5 또는 N이고;

U''이 CR^6 또는 N이고;

R^3 이 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;

R^4 가 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{c4} 및 R^{d4} 가 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{4A} 가 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;

R^5 가 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;

R^4 및 R^5 가 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성하고;

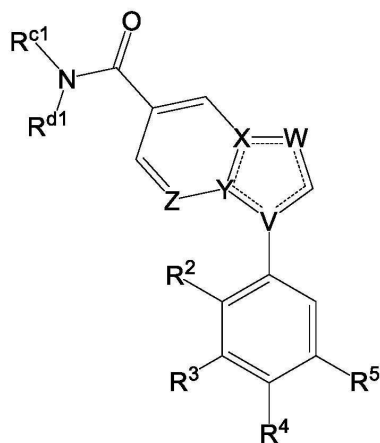
각각의 R^7 이 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 및 아제티디닐옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐 및 디아자스피로[4.4]노나닐은 각각 1 또는 2개의 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{7A} 가 메틸, 메톡시에틸, 아미노메틸, 아미노, 시클로프로필 및 옥세타닐로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 45

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

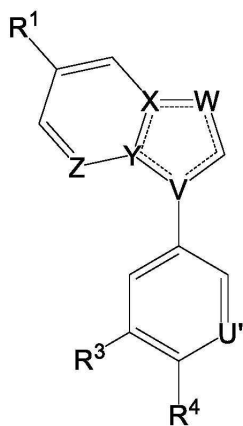
[화학식 II]



청구항 46

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

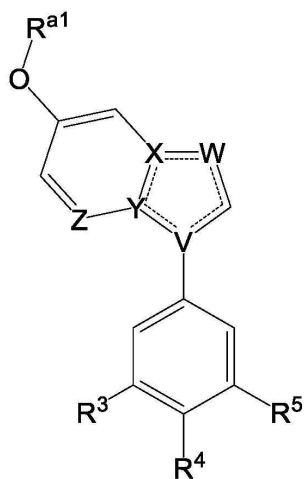
[화학식 III]



청구항 47

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

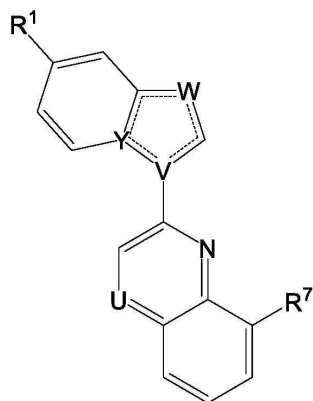
[화학식 IV]



청구항 48

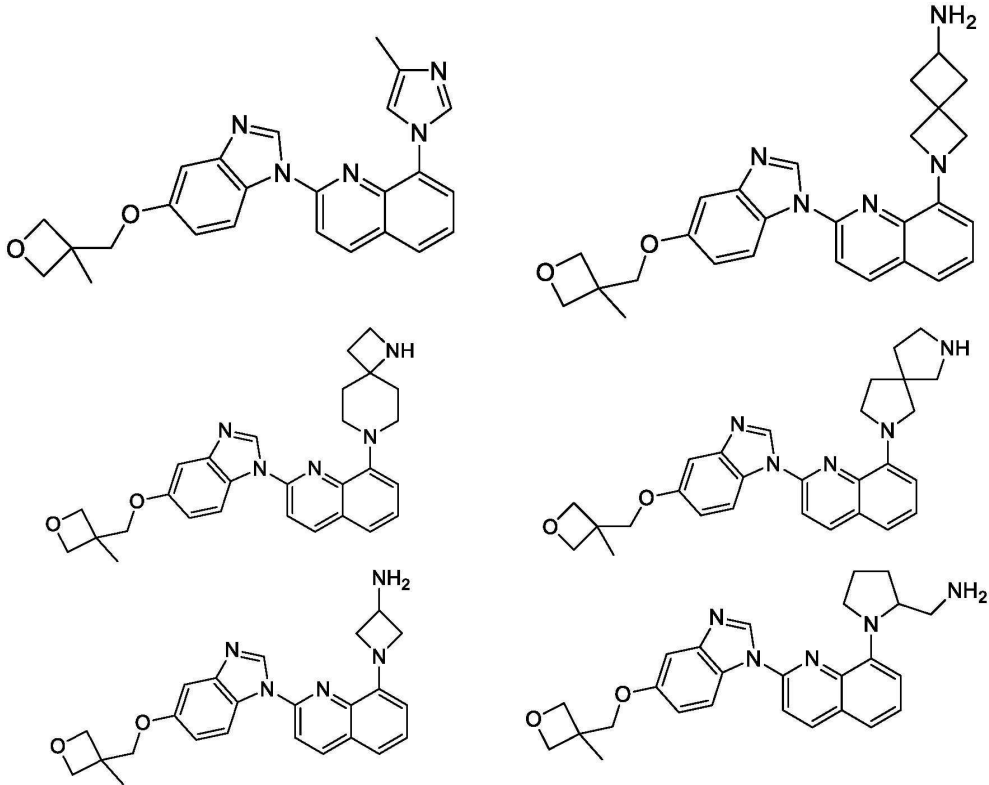
제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:

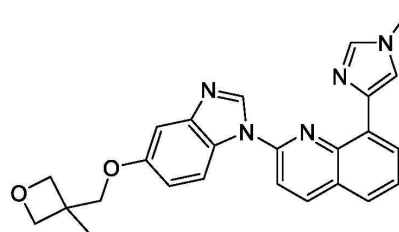
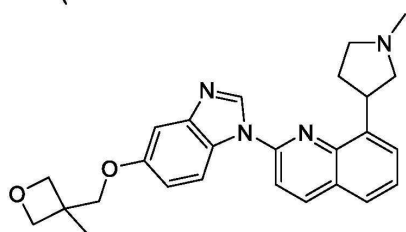
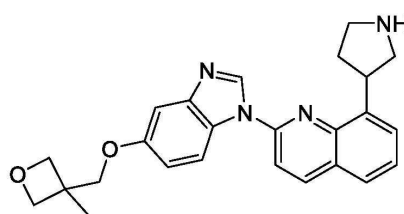
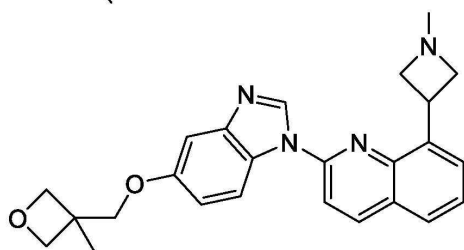
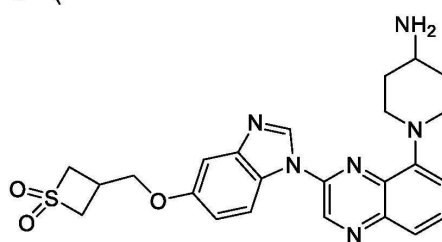
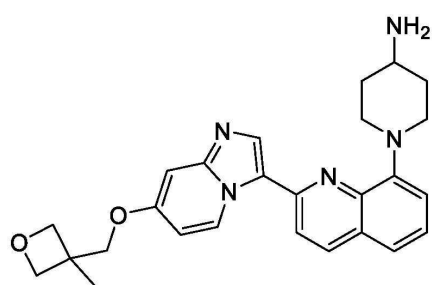
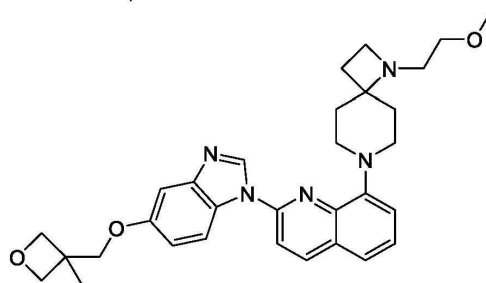
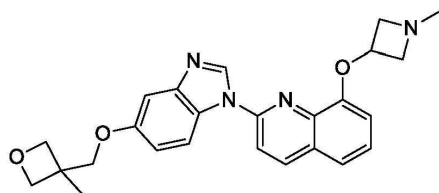
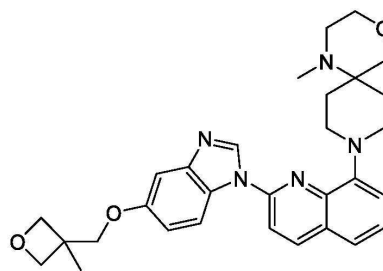
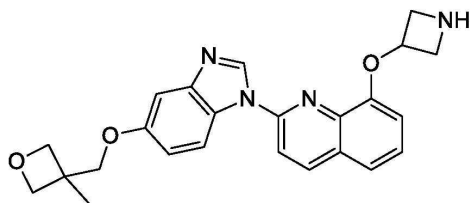
[화학식 V]

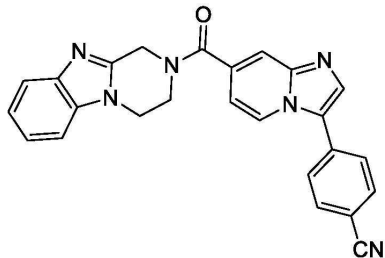
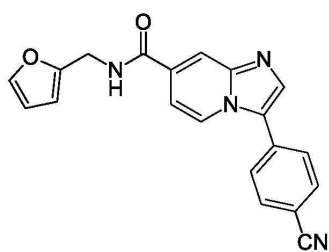
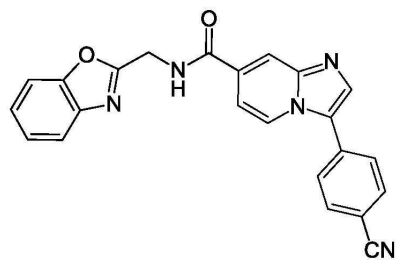
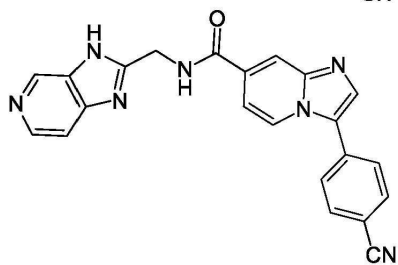
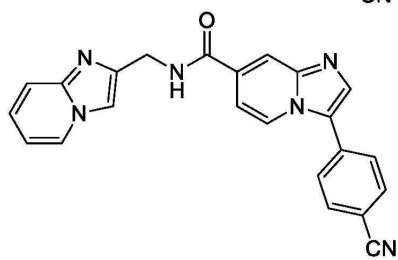
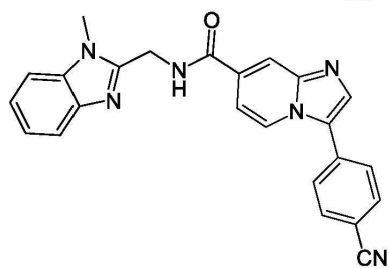
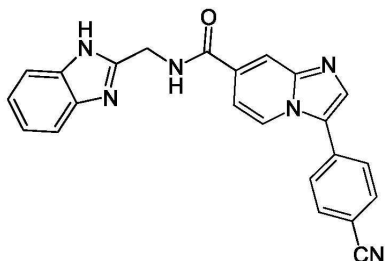
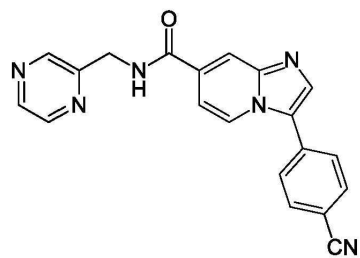
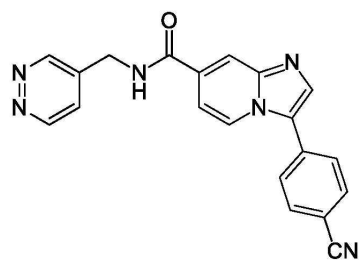
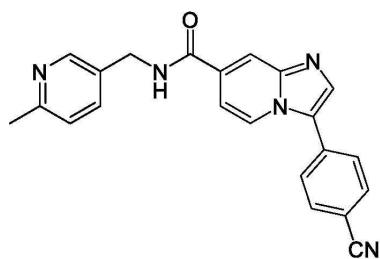


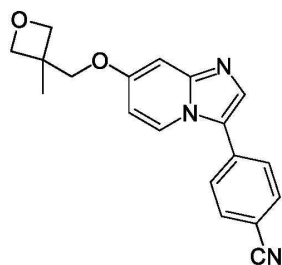
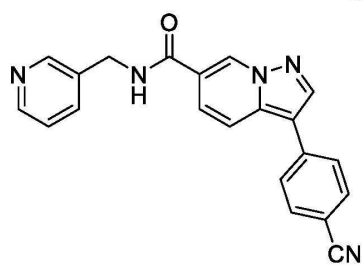
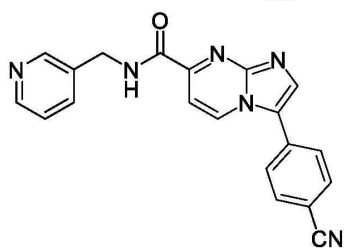
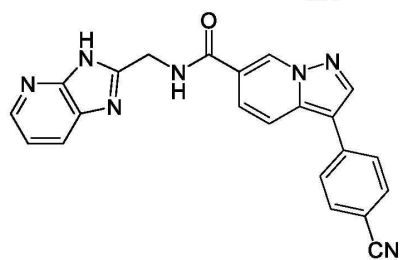
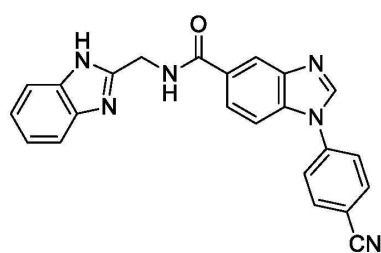
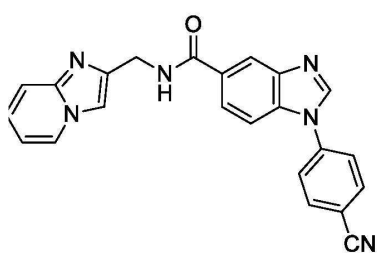
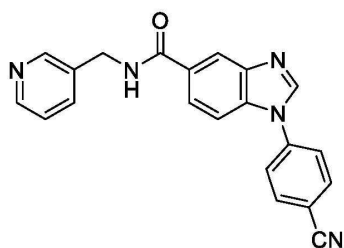
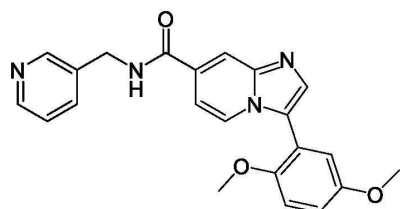
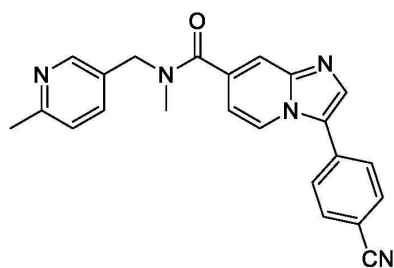
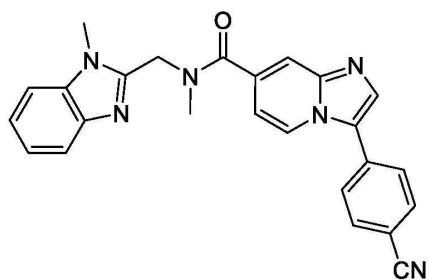
청구항 49

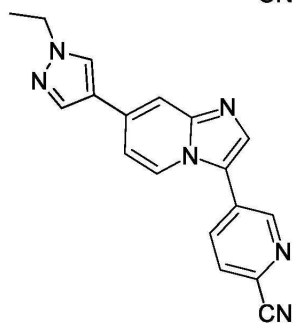
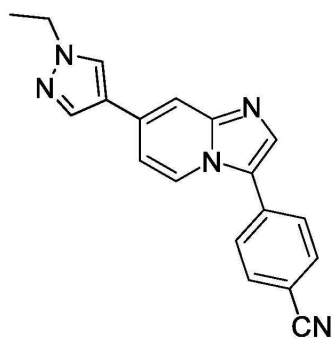
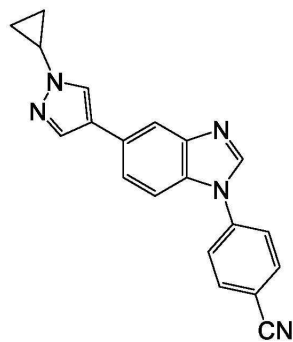
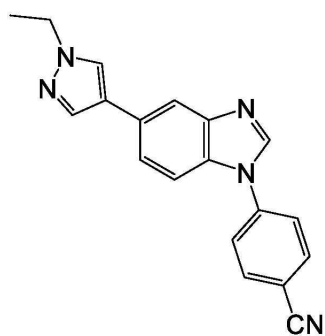
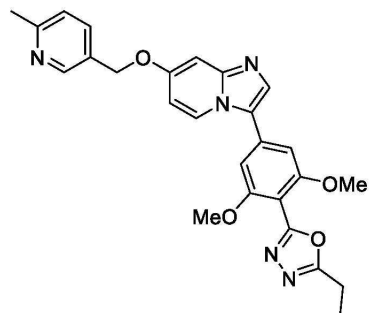
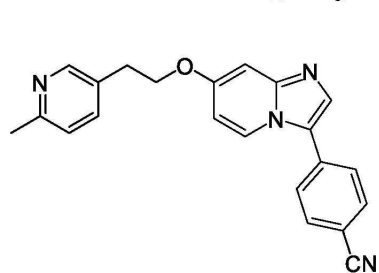
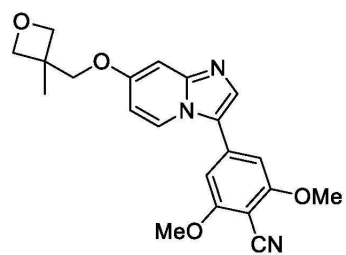
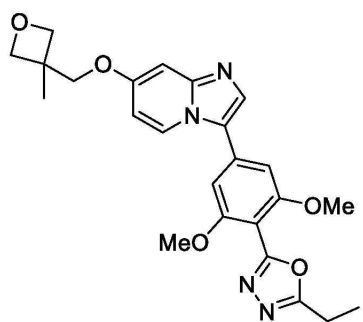
제1항 또는 제2항에 있어서, 다음으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

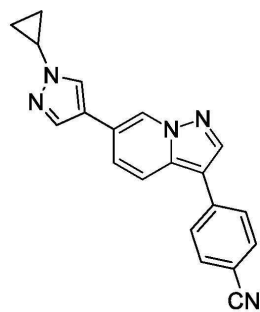
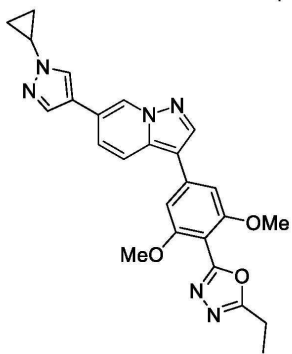
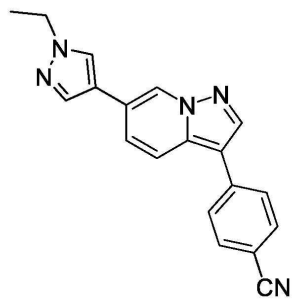
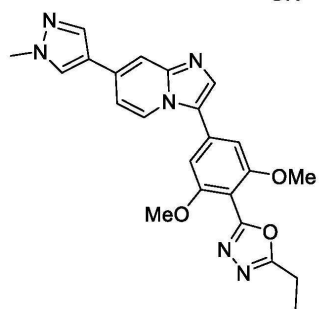
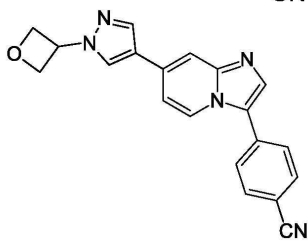
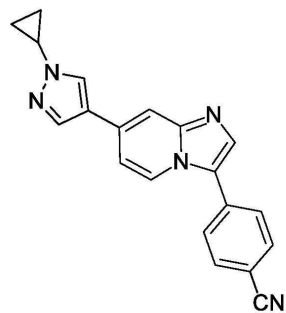
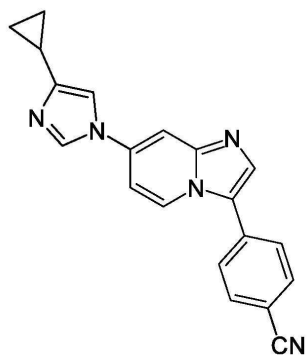
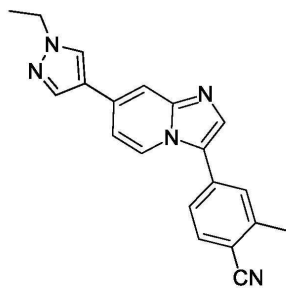


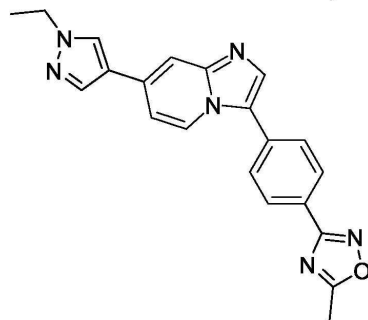
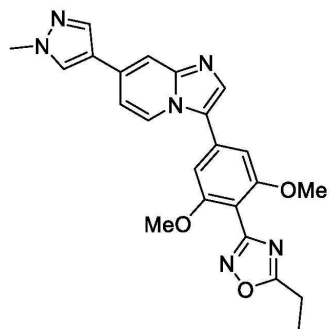
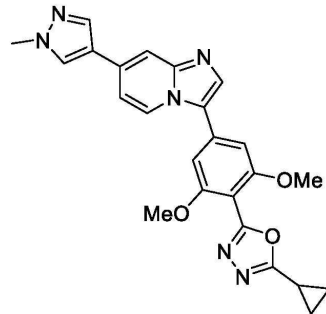
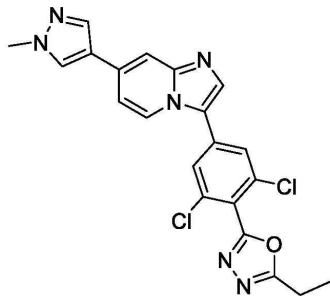
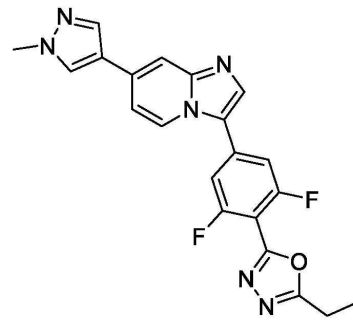
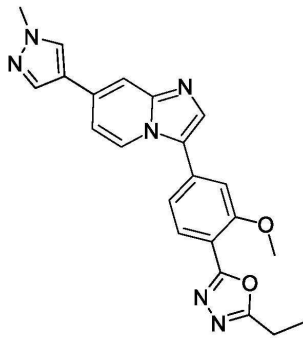
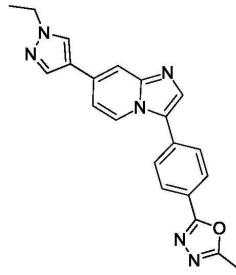
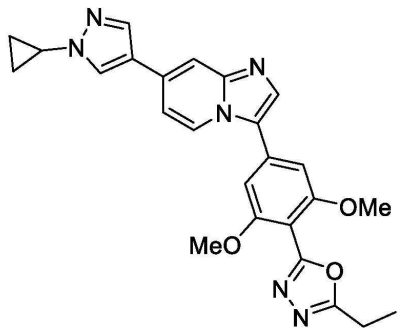


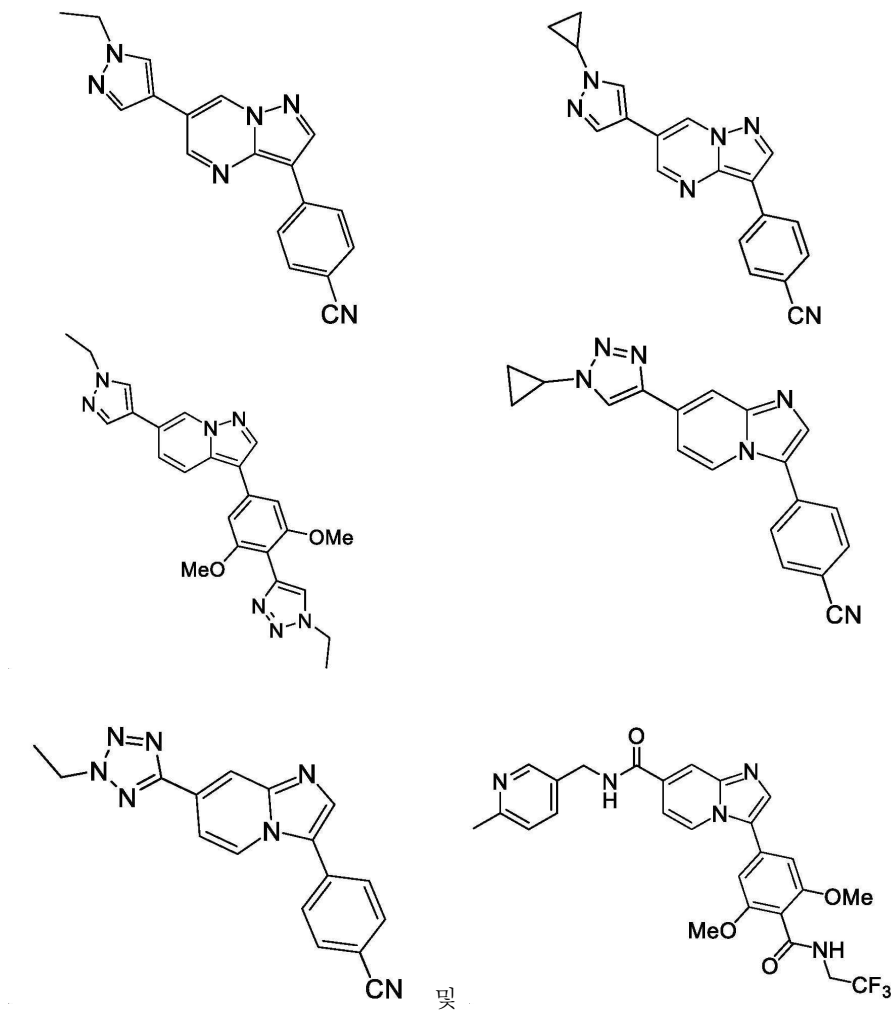






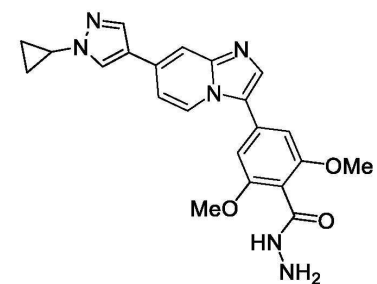






청구항 50

제1항에 있어서, 다음 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 52

염 유도성 키나제(SIK)의 활성을 억제하는 방법으로서, 상기 키나제를 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 화합물이 하나의 염 유도성 키나제 1(SIK1)에 비해 염 유도성 키나제 2(SIK2) 및 염 유도성

키나제 3(SIK3)의 선택적 억제제인, 방법.

청구항 54

치료 유효량의 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 질환을 치료하는 방법으로서, 질환이 염 유도성 키나제의 비정상적인 발현 또는 활성과 관련되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 염 유도성 키나제가 염 유도성 키나제 2(SIK2) 및 염 유도성 키나제 3(SIK3) 중 하나 이상인, 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 암, 염증성 대장 질환, 당뇨병, 피부 색소침착 질환, 골다공증 및 근골격계 질환으로부터 선택되는, 방법.

청구항 57

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 암인, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 암이 난소암, 유방암, 급성 골수성 백혈병 및 다발성 골수종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 59

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 염증성 대장 질환인, 방법.

청구항 60

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 당뇨병인, 방법.

청구항 61

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 피부 색소침착 질환인, 방법.

청구항 62

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 골다공증인, 방법.

청구항 63

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 골관절염인, 방법.

청구항 64

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 근골격계 질환인, 방법.

청구항 65

제54항 또는 제55항에 있어서, 질환이 염증성 관절염인, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 염증성 관절염이 류마티스성 관절염인, 방법.

청구항 67

제54항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 치료가 환자에서 뼈 형성 증가, 뼈 동화작용 증가 및 뼈 질량 증가 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2020년 8월 5일에 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 63/061,515에 대한 우선권을 주장하며, 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 연방 정부 지원 연구 또는 개발

[0004] 본 발명은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 보조금 번호 AR067285, DK116716 및 AR072150 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0005] 기술 분야

[0006] 본 출원은 하나 이상의 염 유도성 키나제(SIK)의 활성을 조절하고 SIK와 관련된 질환의 치료에 유용한 화합물을 제공한다.

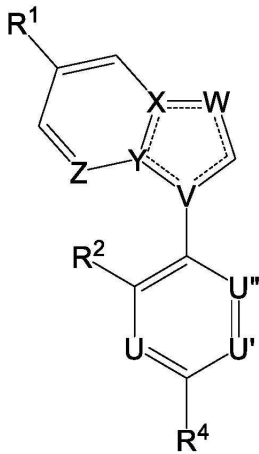
배경 기술

[0007] 현재, 부갑상샘 호르몬(PTH)의 유사체는 골다공증이 있는 고위험 환자에 대해 가장 일반적으로 사용되는 뼈 동화 치료 옵션이다. 효과적이지만, 이들 제제의 광범위한 사용은 매일 피하 주사의 필요 그리고 고칼슘혈증 및 골육종의 위험에 의해 제한된다(예를 들어, Compston et al, *Lancet*, 2019, 393(10169):364-376; 및 Ardura et al, *Trends Endocrinol. Metab.* 2019, 30(10):756-766 참고).

발명의 내용

[0008] 본 발명은 특히 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0009] [화학식 I]



[0010] V, W, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0012] 여기서 V, W, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이고, V, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0013] U는 CR³ 또는 N이고;

[0014] U'은 CR⁵ 또는 N이고;

[0015] U''은 CR⁶ 또는 N이고;

[0016] R¹은 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시

클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬-, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1,d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1,d1}, 및 NR^{c1}C(O)OR^{a1}로부터 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬-, 및 (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0017] R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, 및 R^{d1}은 각각 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

[0018] R^{c1} 및 R^{d1}은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고, 여기서 10-14원 헤테로시클로알킬 및 10-14원 헤테로아릴기는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0019] 각각의 R^{1A}는 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, NO₂, CN으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 C₁₋₄ 알콕시로 선택적으로 치환되고;

[0020] R²는 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되고;

[0021] R³은 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되고;

[0022] R⁴는 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬, (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬, NO₂, CN, OR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4,d4}, C(O)N(R^{c4})NR^{c4,d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4,d4}, 및 NR^{c4}C(O)OR^{a4}로부터 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0023] R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, 및 R^{d4}는 각각 H, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0024] 각각의 R^{4A}는 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;

[0025] R⁵는 H, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되거나;

[0026] R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R⁷ 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성하고;

- [0027] R^6 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;
- [0028] 각각의 R^7 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, NO_2 , CN, 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0029] 각각의 R^{a7} 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0030] 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0031] 상기 실시양태의 일부 측면에서, R^4 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, NO_2 , CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, 및 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0032] 일부 실시양태에서, V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이다.
- [0033] 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이다.
- [0034] 일부 실시양태에서, V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이다.
- [0035] 일부 실시양태에서, V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이다.
- [0036] 일부 실시양태에서, R^1 은 5-10원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3, 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 은 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0037] 일부 실시양태에서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;
- [0038] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성한다.
- [0039] 일부 실시양태에서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세

타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐, 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사피로[3.3]헵타닐 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

- [0040] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라지닐을 형성한다.
- [0041] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 시클로프로필, 옥세타닐 및 CN으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0042] 일부 실시양태에서, R^2 는 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^2 는 H 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0043] 일부 실시양태에서, U는 CR^3 이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H, 플루오로, 클로로 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0044] 일부 실시양태에서, U는 N이다.
- [0045] 일부 실시양태에서, U"은 CR^6 이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^6 은 H이다.
- [0046] 일부 실시양태에서, U"은 N이다.
- [0047] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 5-10원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0048] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0049] 일부 실시양태에서, R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0050] 일부 실시양태에서, R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, 에틸 및 트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0051] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, CN, 옥사디아졸릴 및 $C(O)NHCH_2CF_3$ 로부터 선택되며, 여기서 옥사디아졸릴은 1 또는 2개의 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 에틸이다.
- [0053] 일부 실시양태에서, U'은 CR^5 이다. 일부 실시양태에서, R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^5 는 H, 플루오로, 클로로, 메틸 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0054] 일부 실시양태에서, U'은 N이다.
- [0055] 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성한다.

- [0056] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 아제티디닐이다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 및 아제티디닐옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐 및 디아자스피로[4.4]노나닐은 각각 1 또는 2개의 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0059] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7A} 는 메틸, 메톡시에틸, 아미노메틸, 아미노, 시클로프로필 및 옥세타닐로부터 독립적으로 선택된다.
- [0060] 일부 실시양태에서:
- [0061] V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;
- [0062] X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;
- [0063] V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;
- [0064] V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;
- [0065] R^1 은 5-10원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0066] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;
- [0067] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고;
- [0068] 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되고;
- [0069] R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0070] U는 CR^3 또는 N이고;
- [0071] U'은 CR^5 또는 N이고;
- [0072] U''은 CR^6 또는 N이고;
- [0073] R^3 은 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;
- [0074] R^4 는 H, 5-10원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개

의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0075] R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0076] 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;

[0077] R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;

[0078] R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성하고;

[0079] R^6 은 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;

[0080] 각각의 R^7 은 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0081] 각각의 R^{a7} 은 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이고;

[0082] 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.

[0083] 일부 실시양태에서:

[0084] V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;

[0085] X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;

[0086] V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;

[0087] V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;

[0088] R^1 은 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0089] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

[0090] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고;

[0091] 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되고;

[0092] R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

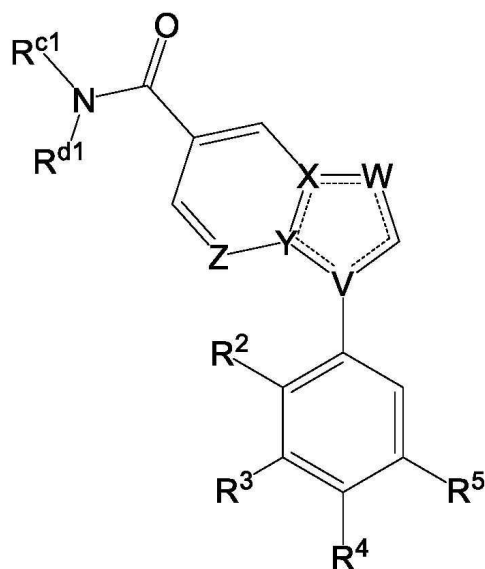
[0093] U는 CR^3 또는 N이고;

[0094] U'은 CR^5 또는 N이고;

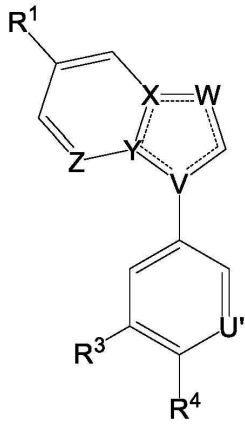
[0095] U''은 CR^6 또는 N이고;

- [0096] R^3 은 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;
- [0097] R^4 는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0098] R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0099] 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;
- [0100] R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;
- [0101] R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성하고;
- [0102] 각각의 R^7 은 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0103] 각각의 R^{a7} 은 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이고;
- [0104] 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0105] 일부 실시양태에서:
- [0106] V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;
- [0107] X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;
- [0108] V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;
- [0109] V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;
- [0110] R^1 은 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0111] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤족사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐, 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤족사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;
- [0112] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라지닐을 형성하고;
- [0113] 각각의 R^{1A} 는 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0114] R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0115] U는 CR^3 또는 N이고;

- [0116] U'은 CR⁵ 또는 N이고;
- [0117] U''은 CR⁶ 또는 N이고;
- [0118] R³은 H, 할로 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되며;
- [0119] R⁴는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 C(O)NR^{c4}R^{d4}로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0120] R^{c4} 및 R^{d4}는 각각 H, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0121] 각각의 R^{4A}는 독립적으로 선택되는 C₁₋₆ 알킬기이고;
- [0122] R⁵는 H, 할로, C₁₋₆ 알킬 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되거나;
- [0123] R⁴ 및 R⁵는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R⁷ 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성하고;
- [0124] 각각의 R⁷은 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 및 아제티디닐옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐 및 디아자스피로[4.4]노나닐은 각각 1 또는 2개의 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0125] 각각의 R^{7A}는 메틸, 메톡시에틸, 아미노메틸, 아미노, 시클로프로필 및 옥세타닐로부터 독립적으로 선택된다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:
- [0127] [화학식 II]



- [0128]
- [0129] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:
- [0130] [화학식 III]



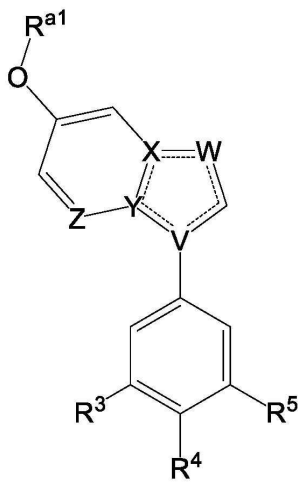
[0131]

[0132]

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0133]

[화학식 IV]



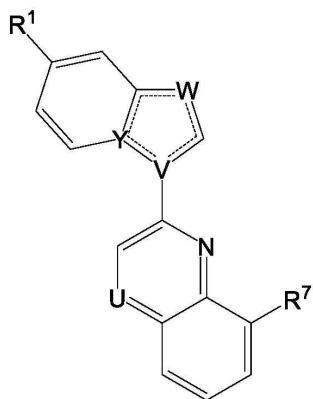
[0134]

[0135]

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

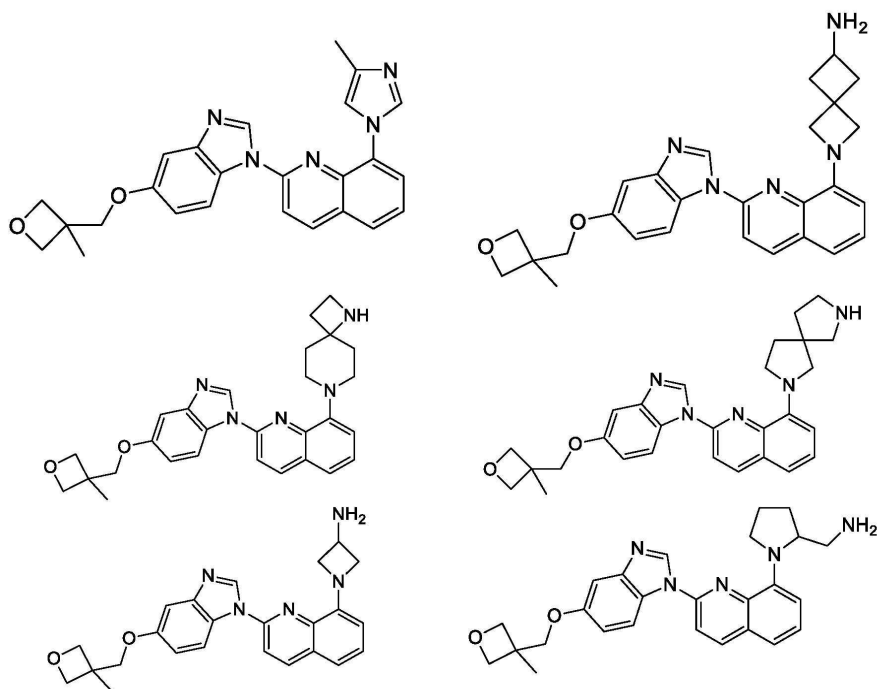
[0136]

[화학식 V]

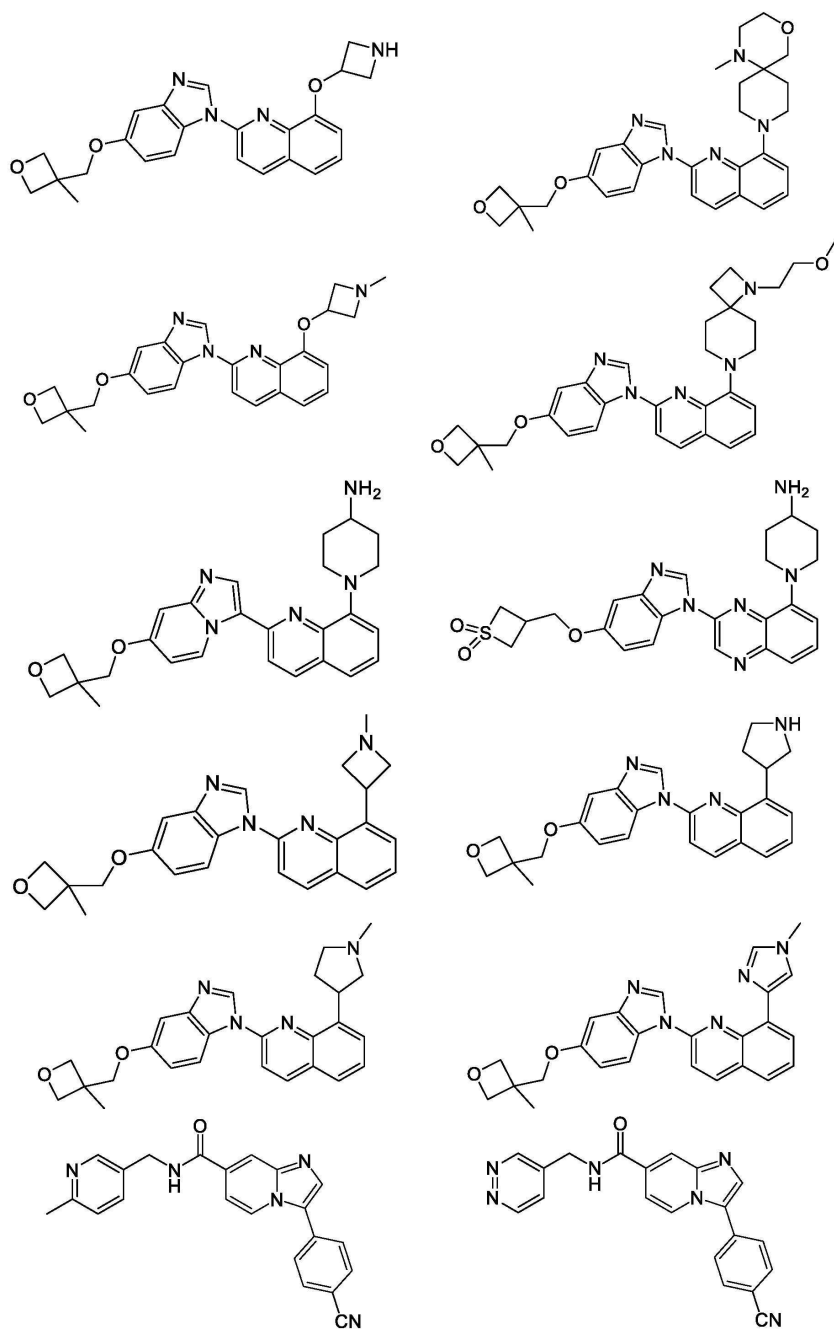


[0137]

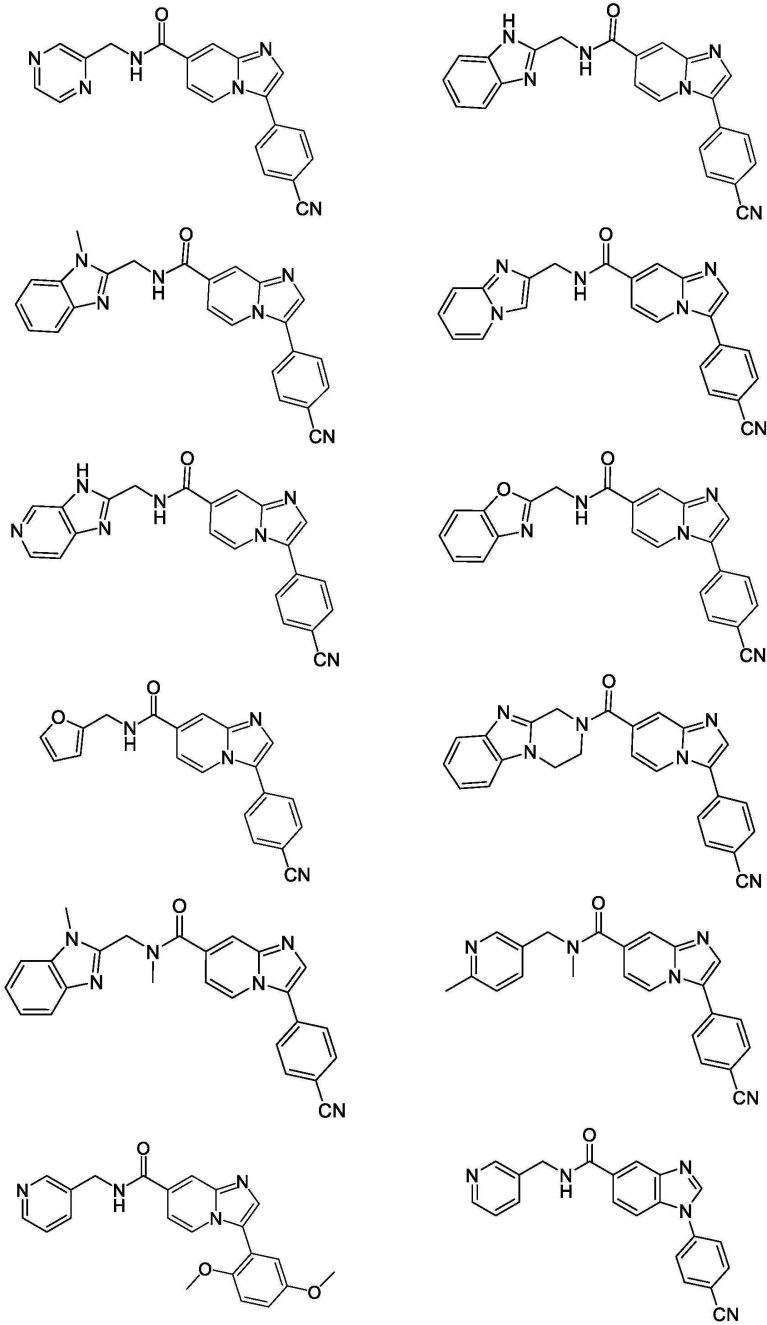
[0138] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 다음 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다:



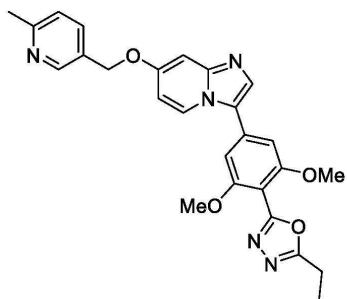
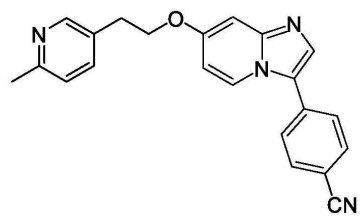
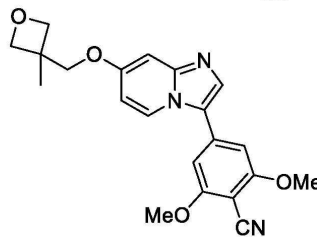
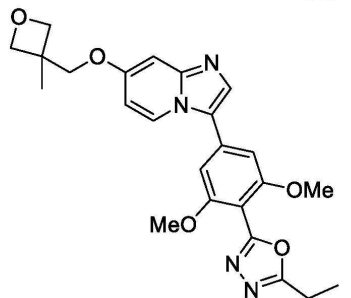
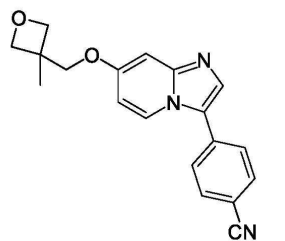
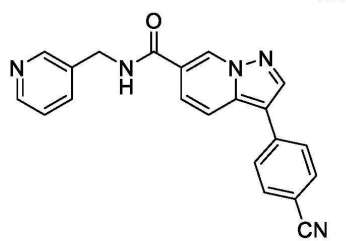
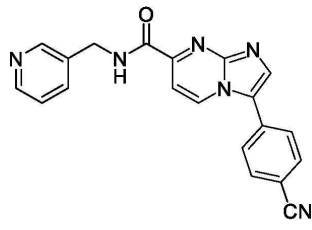
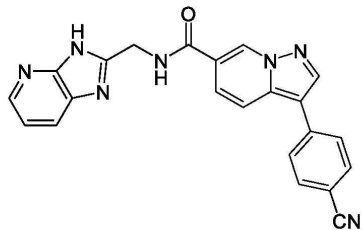
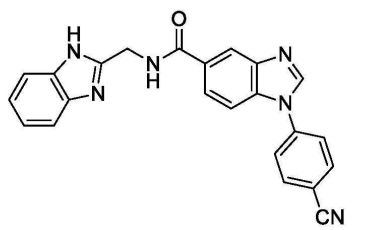
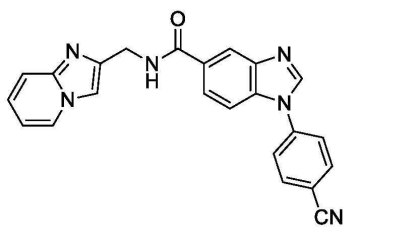
[0139]



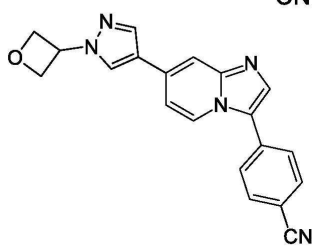
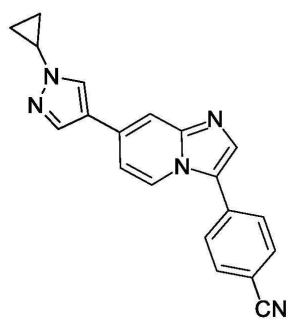
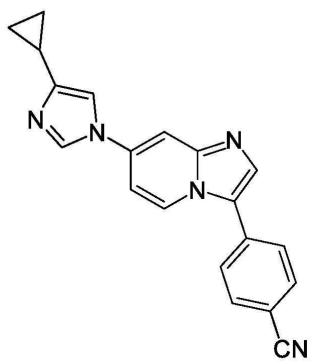
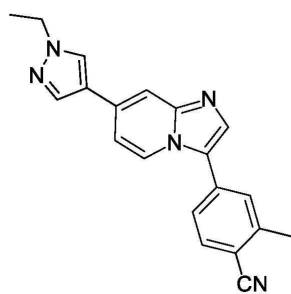
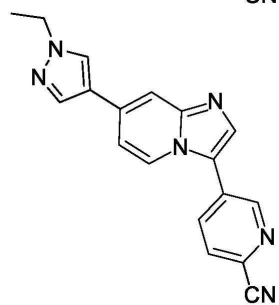
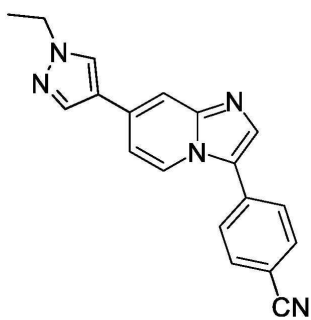
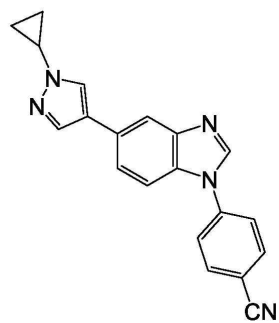
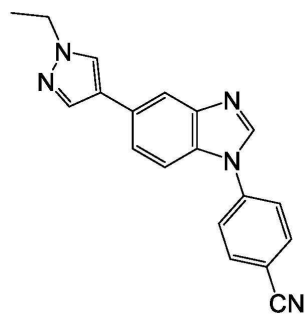
[0140]



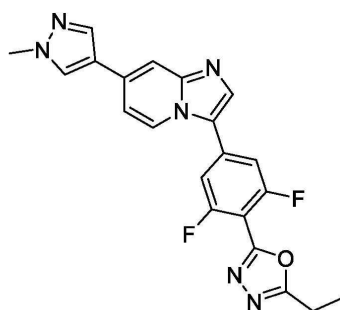
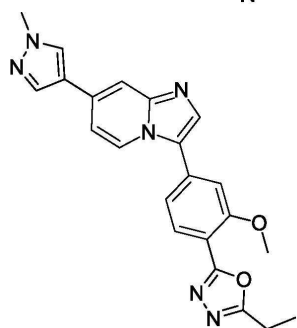
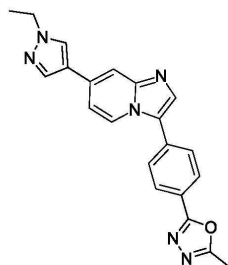
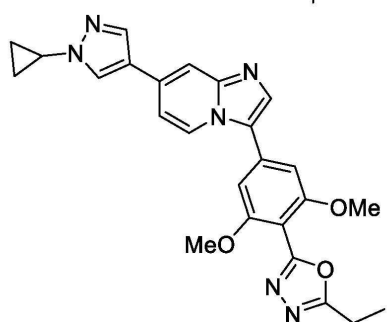
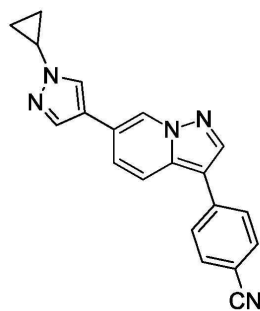
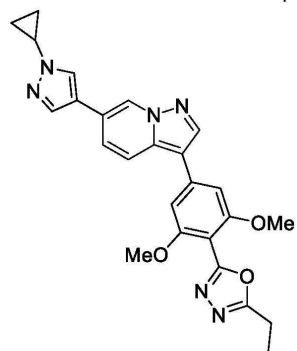
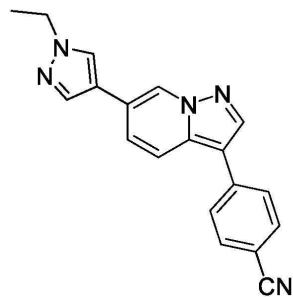
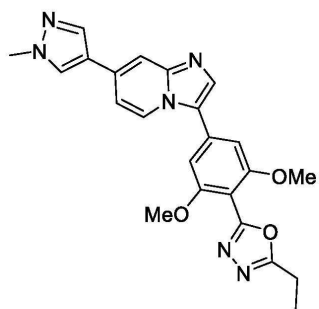
[0141]



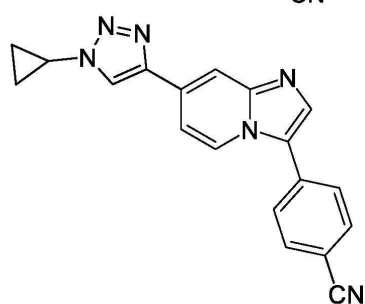
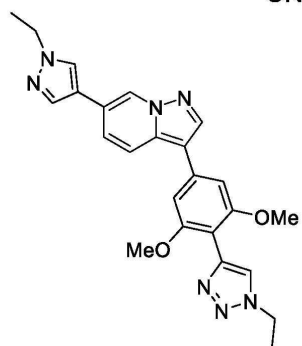
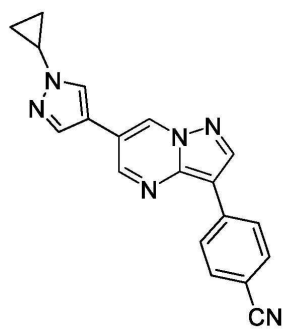
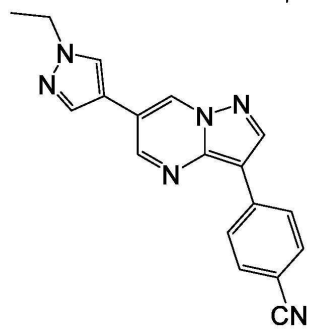
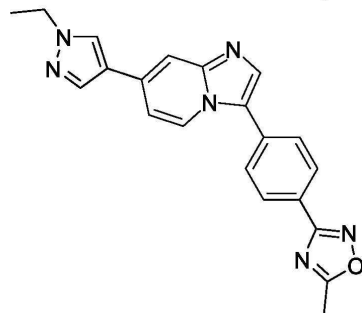
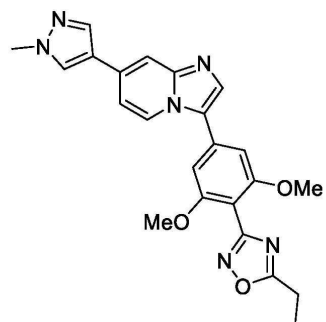
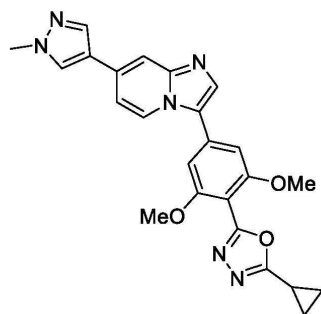
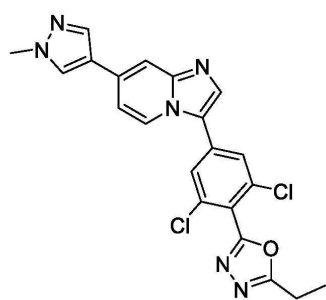
[0142]



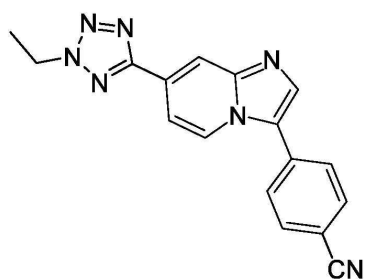
[0143]



[0144]

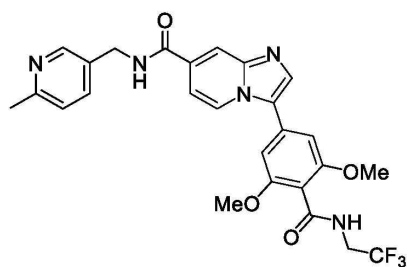


[0145]



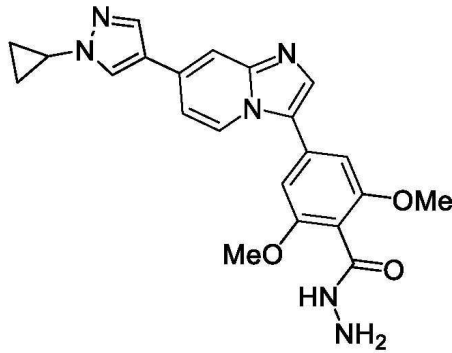
[0146]

및



[0147]

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0148]

[0149]

본 출원은 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 추가로 제공한다.

[0150]

본 출원은 키나제를 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 염 유도성 키나제(SIK)의 활성을 억제하는 방법을 추가로 제공한다.

[0151]

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나의 염 유도성 키나제 1(SIK1)에 비해 염 유도성 키나제 2(SIK2) 및 염 유도성 키나제 3(SIK3)의 선택적 억제제이다.

[0152]

본 출원은 또한 환자에 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 질환은 염 유도성 키나제의 비정상적인 발현 또는 활성과 관련된다.

[0153]

일부 실시양태에서, 염 유도성 키나제는 염 유도성 키나제 2(SIK2) 및 염 유도성 키나제 3(SIK3) 중 하나 이상이다.

[0154]

일부 실시양태에서, 질환은 암, 염증성 대장 질환, 당뇨병, 피부 색소침착 질환, 골다공증 및 근골격계 질환으로부터 선택된다.

[0155]

일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 유방암, 급성 골수성 백혈병 및 다발성 골수종으로부터 선택된다.

[0156]

일부 실시양태에서, 질환은 염증성 대장 질환이다.

[0157]

일부 실시양태에서, 질환은 당뇨병이다.

[0158]

일부 실시양태에서, 질환은 피부 색소침착 질환이다.

[0159]

일부 실시양태에서, 질환은 골다공증이다.

[0160]

일부 실시양태에서, 질환은 골관절염이다.

[0161]

일부 실시양태에서, 질환은 근골격계 질환이다.

[0162]

일부 실시양태에서, 질환은 염증성 관절염이다. 일부 실시양태에서, 염증성 관절염은 류마티스성 관절염이다.

[0163]

일부 실시양태에서, 치료는 환자에서 뼈 형성 증가, 뼈 동화작용 증가 및 뼈 질량 증가 중 하나 이상을 포함한다.

[0164]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 방법 및 물질은 본 발명에서 사용하기 위해 본원에 기재되어 있으며; 당분야에 알려진 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 물질, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 엔트리 및 다른 참고문헌은 이의 전체가 참조로 포함된다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0165]

도 1a는 PTH 및 SIKi 처리가 뼈 밀도 및 뼈 형성 속도를 증가시킨다는 것을 나타낸다. 12주령 암컷 C57B6 마우스로 모의 또는 난소절제술(OVX) 수술을 거쳤다. 5주 후, 마우스를 비히클, PTH(100 mcg/d) 또는 YKL-05-

099(18 mg/kg)로 4주 동안 매일 1회 처리했다.

도 1b는 마우스에서 4주의 YKL-05-099 처리에 반응하여 공복 혈당 및 BUN 수준이 증가되었음을 나타낸다. 12주령 암컷 C57B6 마우스로 모의 또는 난소절제술(OVX) 수술을 거쳤다. 5주 후, 마우스를 비히클, PTH(100 mcg/d) 또는 YKL-05-099(18 mg/kg)로 4주 동안 매일 1회 처리했다.

도 2a는 전반적인/유도성 SIK2/3 결실 후 증가된 뼈 질량을 나타내는 대퇴골 마이크로-CT를 나타낸다. SIK2/3 플록싱된(floxed) 마우스를 유비퀴틴-Cre^{ERT2} 동물과 교배하였다. 6주령 마우스를 타목시펜으로 처리하고 3주 후 분석하였다. 대조군(SIK2/3 플록싱되었지만 유비퀴틴-Cre^{ERT2} 트랜스유전자에 대해 음성임)도 타목시펜으로 처리했다.

도 2b는 SIK2/3 돌연변이체에서 증가된 뼈 형성(P1NP)을 나타내지만 변화하지 않은 BUN 및 글루코스를 나타내는 혈청 마커를 나타낸다. SIK2/3 플록싱된 마우스를 유비퀴틴-Cre^{ERT2} 동물과 교배하였다. 6주령 마우스를 타목시펜으로 처리하고 3주 후 분석하였다. 대조군(SIK2/3 플록싱되었지만 유비퀴틴-Cre^{ERT2} 트랜스유전자에 대해 음성임)도 타목시펜으로 처리했다.

도 3은 80개의 대표적인 화합물에 걸친 시험관내 SIK2 억제와 세포 활성 사이의 관계를 나타낸다. CRTC2는 탈인산화 시 핵으로 전위하는 SIK2/3 기질이다. 강력한 SIK2 억제제가 또한 세포에서 CRTC2 전위를 자극하는 관계가 관찰되었다.

도 4a는 표시된 용량의 실시예 51의 화합물로 처리된 U2OS CRTC2(TORC2) PathHunter 세포에서 핵 CRTC2 전위(양성 대조군(폴스콜린) 신호%로 제시함)를 나타낸다.

도 4b는 표시된 용량의 실시예 51의 화합물로 처리된 Ocy454 세포에서 RT-qPCR에 의해 측정된 SOST 및 RANKL 발현을 나타낸다.

도 4c는 표시된 용량의 실시예 51의 화합물로 처리된 Ocy454 세포에서의 HDAC4/5 인산화를 나타낸다.

도 5a는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 37°C에서 7일 동안 성장시킨 Ocy454 세포를 표시된 용량의 SK-124로 2시간 동안 처리한 후, 인산화된 HDAC4/5(S246/S259, 상부) 및 전체 HDAC5(하부)에 대해 면역블로팅하였다. 화합물 51 처리는 이러한 SIK 기질의 전체 단백질 수준에 영향을 미치지 않으면서 인산화된 HDAC4/5 수준을 감소시켰다.

도 5b는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 37°C에서 14일 동안 성장시킨 Ocy454 세포를 표시된 용량의 화합물 51로 4시간 동안 처리한 후, SOST(파란색, 왼쪽 축) 및 RANKL(흑색, 오른쪽 축)에 대해 RT-qPCR하였다. 화합물은 RANKL을 증가시키고 SOST 발현을 억제했다.

도 6a는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 화합물 51에 반응하여 HEK293T 세포에서의 반응 생물학에서 SIK 이소형 나노BRET 검정을 수행하였다.

도 6b는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 화합물 55에 반응하여 HEK293T 세포에서의 반응 생물학에서 SIK 이소형 나노BRET 검정을 수행하였다.

도 6c는 화합물 51에 반응하여 EuroFins에서 수행한 CRTC2(TORC2) 핵 전위 검정의 결과를 나타낸다.

도 7은 뼈 및 미네랄 대사 종결점에 대한 화합물 51의 효과를 시험하기 위한 생체내 연구 설계를 나타내는 흐름도를 포함한다. 경구 위관영양법을 위해, 화합물 51을 멸균수 중 15% 하이드록시-프로필 베타-시클로덱스트린의 비히클 용액에 용해시켰다.

도 8a는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 표시된 처리군의 마우스를 주 2회 체중을 잴다. 상이한 처리군 사이에 체중 차이는 나타나지 않았다.

도 8b는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 혈청을 연구 제13일에 경구 위관영양법 2시간 후 수집하고 화합물 51 수준을 질량 분광법으로 측정하였다. 화합물 51 수준의 용량 의존적 증가가 3개 처리군에서 관찰되었다.

도 9a는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 화합물 51로의 처리 21일 후(최종 투약 2시간 후) 혈청을 수집하고 표시된 매개변수를 분석하였다. 화합물 51 처리는 혈청 칼슘 및 1,25-비타민 D를 증가시킨 반면 PTH 수치를 억제하였다. SK-124 처리는 혈청 인 또는 BUN 수준에 영향을 미치지 않는다.

도 9b는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 화합물 51로의 처리 21일 후(최종 투약 2시간 후) 혈청을 수집하고 표시된 매개변수를 분석하였다. 화합물 51 처리는 혈청 인 수준에 영향을 미치지 않았다.

도 9c는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 화합물 51로의 처리 21일 후(최종 투약 2시간 후) 혈청을 수집하고 표시된 매개변수를 분석하였다. 화합물 51 처리는 혈청 BUN 수준에 영향을 미치지 않았다.

도 9d는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 화합물 51로의 처리 21일 후(최종 투약 2시간 후) 혈청을 수집하고 표시된 매개변수를 분석하였다. 화합물 51 처리는 혈청 1,25-비타민 D를 증가시켰다.

도 9e는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 화합물 51로의 처리 21일 후(최종 투약 2시간 후) 혈청을 수집하고 표시된 매개변수를 분석하였다. 화합물 51 처리는 PTH 수준을 억제했다.

도 10a는 하기 실험의 결과를 나타낸다: P1NP(뼈 형성 마커)를 도 9a-9e에서와 같이 수집한 혈청에서 측정하였다. 화합물 51 처리는 40 mg/kg 처리군에서 이 뼈 리모델링 마커를 증가시켜 PTH 유사 효과를 나타내었다.

도 10b는 하기 실험의 결과를 나타낸다: CTX(뼈 흡수 마커)를 도 9a-9e에서와 같이 수집한 혈청에서 측정하였다. 화합물 51 처리는 40 mg/kg 처리군에서 이 뼈 리모델링 마커를 증가시켜 PTH 유사 효과를 나타냈다.

도 11a는 표시된 바와 같이 3주 동안 처리된 마우스의 대퇴골 데이터를 나타낸다(VEH, 화합물 51 40 mg/kg, 및 PTH 80 mcg/kg). 마이크로CT 스캔의 대표적인 이미지를 나타내고, 화살표 머리는 원위 대퇴골의 1차 해면체 영역에서 소주골이 증가했음을 실증한다.

도 11b는 원위 대퇴골의 일차 해면체(PS)에서의 소주골 분석을 나타낸다. 분석은 화합물 51 처리가 이 골격 부위에서 뼈 부피 분율(BV/TV)을 증가시켰음을 실증한다.

도 11c는 원위 대퇴골의 일차 해면체(PS)에서의 소주골 분석을 나타낸다. 분석은 화합물 51 처리가 이 골격 부위에서 뼈 미네랄 밀도(BMD)를 증가시켰음을 실증한다.

도 11d는 중간축 피질골 조직 미네랄 밀도(TMD) 분석을 나타낸다. 분석은 이 골격 부위에서 화합물 51에 반응한 뼈 질량의 획득을 드러내었다.

도 12는 하기 실험의 결과를 보여주는 이미지를 포함한다: 실험용 마우스로부터의 경골을 파라핀-포매 절편에 대해 탈석회화하였다. 상부 열은 화합물 51(40 mg/kg) 및 PTH-처리 마우스에서 증가된 소주골 및 증가된 조골세포를 실증하는 헤마톡실린 및 에오신 염색을 나타낸다. 하부 열은 화합물 51 및 PTH 처리에 반응하여 소주 표면에서 증가된 파골세포(질은 색)를 실증하는 TRAP 염색 이미지를 나타낸다.

도 13a는 원위 대퇴골 골간단의 조직형태계측 결과를 나타낸다. 화합물 51 및 PTH 처리는 뼈 부피 분율(BV/TV)을 증가시켰다.

도 13b는 원위 대퇴골 골간단의 조직형태계측 결과를 나타낸다. 화합물 51 및 PTH 처리는 일차 해면체에서 파골세포 수(N.Oc/B.Pm)를 증가시켰다.

도 13c는 원위 대퇴골 골간단의 조직형태계측 결과를 나타낸다. 화합물 51 및 PTH 처리는 조골세포 표면(Ob.S.BS)을 증가시켰다.

도 13d는 원위 대퇴골 골간단의 조직형태계측 결과를 나타낸다. 화합물 51 또는 PTH 처리는 이 골격 부위에서 미네랄화 표면(MS/BS)을 증가시켰다.

도 13e는 원위 대퇴골 골간단의 조직형태계측 결과를 나타낸다. 화합물 51 및 PTH 처리는 기질 병치율(MAR)을 증가시켰다.

도 13f는 원위 대퇴골 골간단의 조직형태계측 결과를 나타낸다. 화합물 51 및 PTH 처리는 뼈 형성 속도(BFR/B.S)를 증가시켰다.

도 14는 화합물 51(40 mg/kg) 및 PTH로 처리된 마우스에서 칼세인/테메클로사이클린 염료 전면 사이의 증가된 거리를 실증하는 대표적인 이미지를 포함한다.

도 15a는 다음 실험의 결과를 나타낸다: 피질골 RNA를 화합물 처리 3주 후 마우스로부터 단리한 후 RT-qPCR하였다. Spp1(오스테오펀틴)은 그 발현이 화합물 51 및 PTH 처리에 의해 증가된 잘 확립된 조골세포 마커 유전자이다.

도 15b는 하기 실험의 결과를 나타낸다: 피질골 RNA를 화합물 처리 3주 후 마우스로부터 분리한 후 RT-qPCR하였다. Ctsk(카텝신 K)는 그 발현이 화합물 51 및 PTH 처리에 의해 증가된 잘 확립된 파골세포 마커 유전자이다.

도 16a는 Sost mRNA가 RT-qPCR에 의해 피질골에서 측정되었음을 나타낸다. 화합물 51 및 PTH는 둘 다 스크레로스틴 유전자 발현을 감소시켰다.

도 16b는 스크레로스틴 단백질이 면역조직화학에 의해 뼈 절편에서 평가되었음을 나타낸다. 막대 그래프는 표시된 처리군에서 스크레로스틴 양성 골세포의 정량을 나타낸다.

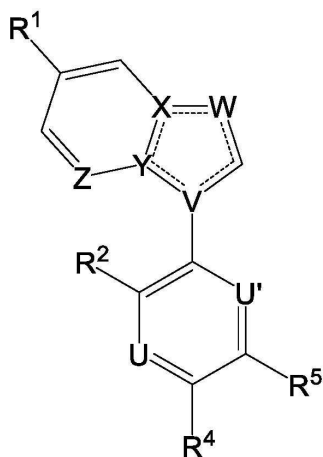
도 16c는 스크레로스틴 단백질이 면역조직화학에 의해 뼈 절편에서 평가되었음을 나타낸다. 이미지는 스크레로스틴 양성(짙은 색) 골세포를 나타낸다.

도 17은 화합물 55A에 대한 화학 구조 및 인트로 IC₅₀ 값을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0166] 최근 보고는 뼈의 표적 세포에서 PTH에 의해 사용되는 신호전달 경로를 설명했다(예를 들어, Wein et al, *Nature Communications*, 2016, 7:13176; Wein et al, *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 및 Nishimori et al, *J. Clin. Invest.* 2019참고). 이 캐스케이드의 한 단계는 PTH 신호전달이 염 유도성 키나제(SIK)의 PKA-의존적 억제제를 야기한다는 것이다. YKL-05-099와 같은 소분자 SIK 억제제(예를 들어, Sundberg et al, *ACS chemical biology*, 2016; 및 Tarumoto et al, *Blood*, 2019 참고)는, 3가지 SIK 이소형 모두를 억제하는 도구 화합물로, PTH의 작용을 모방한다(예를 들어, Wein et al, *Nature Communications*, 2016, 7:13176 참고). YKL-05-099의 유효성은 폐경-후 골다공증의 모델인 난소의 외과적 제거에 의해 성선-기능저하가 된 마우스에서 시험되었다. 1 일 1회 PTH 주사와 비교하여, YKL-05-099는 도 1a에 나타난 바와 같이, 뼈 형성 및 뼈 질량 향상에 대해 필적하는/더 우수한 유효성을 나타내었다. 그러나, 도 1b에 나타난 바와 같이, 이 비특이적 도구 SIK 억제제로 처리된 마우스에서는 고혈당증 및 손상된 신장 기능이 관찰되었다. 마우스 유전학은 특정 SIK2/3 억제제가 뼈 형성 및 뼈 질량을 향상시키기 충분할 수 있음을 제시했다(예를 들어, Nishimori et al, *J. Clin. Invest.* 2019 참고). 따라서, 성체 동물에서 선택적 SIK2/3 결실의 안전성 및 골격 유효성을 평가하기 위해 타목시펜 의존적 방식으로 SIK2/3이 도처에서 결실될 수 있는 마우스가 생성되었다. 유도성 SIK2/3 결실은 도 2에 나타난 바와 같이, 혈당 또는 BUN에 대한 효과 없이 증가된 뼈 동화작용을 야기하는 것으로 밝혀졌다.
- [0167] 본 출원은 개선된 효능, 선택성 및 약물 유사 특성을 갖는 새로운 SIK2/3 억제제를 제공한다. 화합물은 도 3에 나타난 바와 같이, SIK 억제, CRTC2 핵 전위의 자극, 그리고 조골세포 유전자 발현 및 분화의 조절에 대해 시험되었다. SIK1보다 더 큰 정도로 SIK2/3를 억제하는 세포 유효성을 가진 선택된 화합물은 키놈(kinome) 선택성, 마이크로솜 안정성, CYP 이소형 억제, 동적 용해도, 혈장 단백질 결합, Caco2 유출 및 단일 용량 마우스 PK에 대해 시험되었고, 유리한 결과가 관찰되었다(예를 들어, SIK2/3에 대한 nM 미만의 효능 및 유리한 키놈 선택성).
- [0168] 골다공증 이외에, SIK 억제제는 암(예를 들어, Miranda et al, *Cancer Cell*, 2016, 30(2):273-289; Zhou et al, *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2016; Tarumoto et al, *Molecular Cell*, 2018, 69(6):1017-1027 e6; 및 Maxfield et al, *Mol. Cell Biol.* 2016, 36(24):3048-3057 참고), 염증성 대장 질환(예를 들어, Sundberg et al, *ACS chemical biology*, 2016 참고), 당뇨병(예를 들어, Sakamoto et al, *Trends Endocrinol. Metab.* 2018, 29(12):827-840 참고), 및 피부 색소침착(예를 들어, Mujahid et al, *Cell Reports*, 2017, 19(11):2177-2184 참고)에 대한 연구 도구 및 잠재적인 치료제로서 연구되었다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 상기 적응증 및 하나 이상의 SIK(예를 들어, SIK2 및/또는 SIK3)와 관련된 다른 적응증의 치료에 유용할 수 있다.
- [0169] 화합물
- [0170] 본 출원은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0171] [화학식 I]



[0172]

[0173] 식 중, V, W, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;

[0174] 여기서 V, W, X, Y 및 Z 중 적어도 2개는 N이고, V, W, X, Y 및 Z를 포함하는 고리는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0175] U는 CR³ 또는 N이고;

[0176] U'은 CR⁵ 또는 N이고;

[0177] U''은 CR⁶ 또는 N이고;

[0178] R¹은 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬-, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, 및 NR^{c1}C(O)OR^{a1}로부터 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬-, 및 (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬-은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0179] R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, 및 R^{d1}은 각각 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알킬-, C₃₋₁₀ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)-C₁₋₆ 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)-C₁₋₆ 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;

[0180] R^{c1} 및 R^{d1}은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고, 여기서 10-14원 헤테로시클로알킬 및 10-14원 헤테로아릴기는 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0181] 각각의 R^{1A}는 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₆₋₁₀ 아릴, C₃₋₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, NO₂, CN으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 및 C₂₋₆ 알키닐은 각각 C₁₋₄ 알콕시로 선택적으로 치환되고;

- [0182] R^2 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;
- [0183] R^3 은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;
- [0184] R^4 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, NO_2 , CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)N(R^{c4})NR^{c4,d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4,d4}$, 및 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0185] R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;
- [0186] 각각의 R^{4A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고;
- [0187] R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;
- [0188] R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성하고;
- [0189] R^6 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되고;
- [0190] 각각의 R^7 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, NO_2 , CN, 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0191] 각각의 R^{a7} 은 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0192] 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0193] 일부 실시양태에서, V, W, X, Y 및 Z 중 2개는 N이다.
- [0194] 일부 실시양태에서, V, W, X, Y 및 Z 중 3개는 N이다.
- [0195] 일부 실시양태에서, V, W, X, Y 및 Z 중 4개는 N이다.
- [0196] 일부 실시양태에서, V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이다.
- [0197] 일부 실시양태에서, X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이다.

- [0198] 일부 실시양태에서, V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이다.
- [0199] 일부 실시양태에서, V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이다.
- [0200] 일부 실시양태에서, R^1 은 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클로알킬, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 로부터 선택되고, 여기서 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 및 4-10원 헤테로시클로알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0201] 일부 실시양태에서, R^1 은 5-10원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0202] 일부 실시양태에서, R^1 은 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0203] 일부 실시양태에서, R^1 은 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0204] 일부 실시양태에서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;
- [0205] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성한다.
- [0206] 일부 실시양태에서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0207] 일부 실시양태에서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0208] 일부 실시양태에서, R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬기를 형성한다.
- [0210] 일부 실시양태에서, R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로아릴기를 형성한다.
- [0211] 일부 실시양태에서, R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} 및 R^{d1} 은 각각 H, 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐, 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로

선택적으로 치환되거나;

- [0212] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라지닐을 형성한다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 C_{2-6} 알키닐은 각각 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 메톡시로 선택적으로 치환된다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 C_{1-4} 알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-4} 알킬은 메톡시로 선택적으로 치환된다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{1A} 는 메틸, 에틸, 메톡시메틸, 시클로프로필, 옥세타닐 및 CN으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0220] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0221] 일부 실시양태에서, R^2 는 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0222] 일부 실시양태에서, R^2 는 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0223] 일부 실시양태에서, R^2 는 H 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다.
- [0224] 일부 실시양태에서, R^2 는 H 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0225] 일부 실시양태에서, R^2 는 H이다.
- [0226] 일부 실시양태에서, R^2 는 메톡시이다.
- [0227] 일부 실시양태에서, U는 CR^3 이다.
- [0228] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0229] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0230] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0231] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, 할로 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다.

- [0232] 일부 실시양태에서, R^3 은 H, 플루오로, 클로로 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0233] 일부 실시양태에서, R^3 은 H이다.
- [0234] 일부 실시양태에서, R^3 은 플루오로이다.
- [0235] 일부 실시양태에서, R^3 은 클로로이다.
- [0236] 일부 실시양태에서, R^3 은 메톡시이다.
- [0237] 일부 실시양태에서, U는 N이다.
- [0238] 일부 실시양태에서, U"은 CR^6 이다.
- [0239] 일부 실시양태에서, R^6 은 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0240] 일부 실시양태에서, R^6 은 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0241] 일부 실시양태에서, R^6 은 H 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다.
- [0242] 일부 실시양태에서, R^6 은 H 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0243] 일부 실시양태에서, R^6 은 H이다.
- [0244] 일부 실시양태에서, U"은 N이다.
- [0245] 일부 실시양태에서, U는 CR^3 이고 U"은 CR^6 이다.
- [0246] 일부 실시양태에서, U는 N이고 U"은 CR^6 이다.
- [0247] 일부 실시양태에서, U는 CR^3 이고 U"은 N이다.
- [0248] 일부 실시양태에서, U는 N이고 U"은 N이다.
- [0249] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, CN, OR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, 및 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 로부터 선택되고, 여기서 C_{6-10} 아릴, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0250] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되고, 여기서 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0251] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 5-10원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0252] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0253] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, 및 $C(O)N(R^{c4})NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.

- [0254] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되고, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0255] 일부 실시양태에서, R^4 는 $C(O)N(R^{c4})NR^{c4}R^{d4}$ 이다.
- [0256] 일부 실시양태에서, R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0257] 일부 실시양태에서, R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0258] 일부 실시양태에서, R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0259] 일부 실시양태에서, R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0260] 일부 실시양태에서, R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , 및 R^{d4} 는 각각 H, 에틸 및 트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0261] 일부 실시양태에서, R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, 에틸 및 트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0262] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, CN, 옥사디아졸릴 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 옥사디아졸릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0263] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, CN, 옥사디아졸릴 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되고, 여기서 옥사디아졸릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고; R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0264] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, CN, 옥사디아졸릴 및 $C(O)NHCH_2CF_3$ 로부터 선택되며, 여기서 옥사디아졸릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0265] 일부 실시양태에서, R^4 는 H, CN, 옥사디아졸릴 및 $C(O)NHCH_2CF_3$ 로부터 선택되며, 여기서 옥사디아졸릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0266] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이다.
- [0270] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 할로알킬기이다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-4} 알킬기이다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-4} 할로알킬기이다.
- [0273] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{4A} 는 에틸이다.
- [0274] 일부 실시양태에서, U'은 N이다.

- [0275] 일부 실시양태에서, U' 은 CR^5 이다.
- [0276] 일부 실시양태에서, U , U' 및 U'' 중 하나는 N 이다.
- [0277] 일부 실시양태에서, U , U' 및 U'' 중 2개는 N 이다.
- [0278] 일부 실시양태에서, R^5 는 H , 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0279] 일부 실시양태에서, R^5 는 H , 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0280] 일부 실시양태에서, R^5 는 H , 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된다.
- [0281] 일부 실시양태에서, R^5 는 H , 할로, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다.
- [0282] 일부 실시양태에서, R^5 는 H , 할로 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된다.
- [0283] 일부 실시양태에서, R^5 는 H , 플루오로, 클로로 및 메톡시로부터 선택된다.
- [0284] 일부 실시양태에서, R^5 는 H 이다.
- [0285] 일부 실시양태에서, R^5 는 플루오로이다.
- [0286] 일부 실시양태에서, R^5 는 클로로이다.
- [0287] 일부 실시양태에서, R^5 는 메톡시이다.
- [0288] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 선택되는 할로이다.
- [0289] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^5 는 각각 플루오로이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^5 는 각각 클로로이다.
- [0290] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알콕시이다.
- [0291] 일부 실시양태에서, R^3 및 R^5 는 각각 메톡시이다.
- [0292] 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성한다.
- [0293] 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성한다.
- [0294] 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5원 아릴 고리를 형성한다.
- [0295] 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성한다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 페닐, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 페닐, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.

- [0297] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 페닐, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬, 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 페닐, C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-10} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0298] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 페닐, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬, 5-6원 헤테로아릴, 페닐- C_{1-6} 알킬-, C_{3-6} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬-, (4-6원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬, 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 4-10원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 4-6원 헤테로시클로알킬 및 5-6원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 독립적으로 선택되는 4-6원 헤테로시클로알킬기이다.
- [0305] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{a7} 은 아제티디닐이다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 및 아제티디닐옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐 및 디아자스피로[4.4]노나닐은 각각 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7 은 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 및 아제티디닐옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐 및 디아자스피로[4.4]노나닐은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환된다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 디(C_{1-6} 알킬)아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적

으로 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.

- [0310] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 메톡시로 선택적으로 치환된다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7A} 는 메틸, 에틸, 아미노, 시클로프로필 및 옥세타닐로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 메틸 및 에틸은 아미노 또는 메톡시로 선택적으로 치환된다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{7A} 는 메틸, 메톡시에틸, 아미노메틸, 아미노, 시클로프로필 및 옥세타닐로부터 독립적으로 선택된다.
- [0313] 일부 실시양태에서:
- [0314] V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;
- [0315] X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;
- [0316] V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;
- [0317] V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;
- [0318] R^1 은 5-10원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0319] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;
- [0320] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고;
- [0321] 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되고;
- [0322] R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0323] U는 CR^3 또는 N이고;
- [0324] U'은 CR^5 또는 N이고;
- [0325] U''은 CR^6 또는 N이고;
- [0326] R^3 은 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;
- [0327] R^4 는 H, 5-10원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0328] R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0329] 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;
- [0330] R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;

- [0331] R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1, 2, 3 또는 4개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 5-6원 아릴 고리를 형성하고;
- [0332] R^6 은 H 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;
- [0333] 각각의 R^7 은 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0334] 각각의 R^{a7} 은 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이고;
- [0335] 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0336] 일부 실시양태에서:
- [0337] V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;
- [0338] X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;
- [0339] V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;
- [0340] V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;
- [0341] R^1 은 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0342] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 4-10원 헤테로시클로알킬, (4-10원 헤테로시클로알킬)- C_{1-6} 알킬 및 (5-10원 헤테로아릴)- C_{1-6} 알킬은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;
- [0343] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 10-14원 헤테로시클로알킬 또는 10-14원 헤테로아릴기를 형성하고;
- [0344] 각각의 R^{1A} 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 4-6원 헤테로시클로알킬 및 CN으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환되고;
- [0345] R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0346] U는 CR^3 또는 N이고;
- [0347] U'은 CR^5 또는 N이고;
- [0348] U''은 CR^6 또는 N이고;
- [0349] R^3 은 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;
- [0350] R^4 는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0351] R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

- [0352] 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;
- [0353] R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;
- [0354] R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성하고;
- [0355] 각각의 R^7 은 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬, 5-10원 헤테로아릴 및 OR^{a7} 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_{3-10} 시클로알킬, 4-14원 헤테로시클로알킬 및 5-10원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0356] 각각의 R^{a7} 은 독립적으로 선택되는 4-10원 헤테로시클로알킬기이고;
- [0357] 각각의 R^{7A} 는 C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{3-6} 시클로프로필 및 4-6원 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 C_{1-6} 알킬은 아미노 또는 C_{1-4} 알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0358] 일부 실시양태에서:
- [0359] V, X 및 Z는 각각 C이고, W 및 Y는 각각 N이거나;
- [0360] X, Y 및 Z는 각각 C이고, V 및 W는 각각 N이거나;
- [0361] V, Y 및 Z는 각각 C이고, W 및 X는 각각 N이거나;
- [0362] V 및 Y는 각각 C이고, W, X 및 Z는 각각 N이며;
- [0363] R^1 은 5-6원 헤테로아릴, OR^{a1} , $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, 및 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0364] R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , 및 R^{d1} 은 각각 H, 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐, 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 메틸, 피라졸릴, 피리디닐메틸, 피리디닐에틸, 이미다조[1,2-a]피리디닐메틸, 벤조이미다졸릴메틸, 이미다조[4,5-c]피리디닐메틸, 벤조사졸릴메틸, 옥세타닐메틸, 옥세타닐에틸, 티에타닐-(1,1-디옥시드)메틸, 2-옥사스피로[3.3]헵타닐 및 2-옥사스피로[3.5]노나닐은 각각 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^{1A} 치환기로 선택적으로 치환되거나;
- [0365] R^{c1} 및 R^{d1} 은 이들이 부착된 질소와 함께 1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라지닐을 형성하고;
- [0366] 각각의 R^{1A} 는 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 CN으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0367] R^2 는 H 또는 C_{1-6} 알콕시이고;
- [0368] U는 CR^3 또는 N이고;
- [0369] U'은 CR^5 또는 N이고;
- [0370] U''은 CR^6 또는 N이고;
- [0371] R^3 은 H, 할로 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되며;
- [0372] R^4 는 H, 5-6원 헤테로아릴, CN 및 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 로부터 선택되며, 여기서 5-6원 헤테로아릴은 1 또는 2개의 독립적

으로 선택되는 R^{4A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0373] R^{c4} 및 R^{d4} 는 각각 H, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0374] 각각의 R^{4A} 는 독립적으로 선택되는 C_{1-6} 알킬기이고;

[0375] R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시로부터 선택되거나;

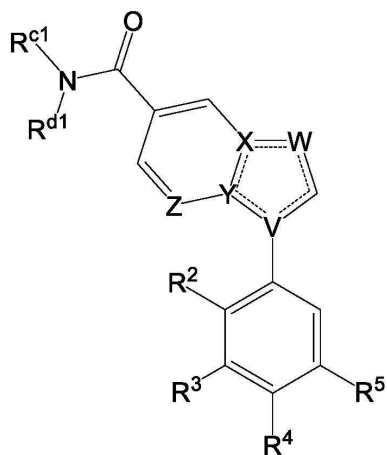
[0376] R^4 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 R^7 치환기로 선택적으로 치환되는 6-원 아릴 고리를 형성하고;

[0377] 각각의 R^7 은 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐, 디아자스피로[4.4]노나닐, 및 아제티디닐옥시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 바이시클로[1.1.1]펜타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴, 아자스피로[3.3]헵타닐, 디아자스피로[3.5]노나닐, 옥사디아자스피로[5.5]운데카닐 및 디아자스피로[4.4]노나닐은 각각 1 또는 2개의 R^{7A} 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0378] 각각의 R^{7A} 는 메틸, 메톡시에틸, 아미노메틸, 아미노, 시클로프로필 및 옥세타닐로부터 독립적으로 선택된다.

[0379] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0380] [화학식 II]

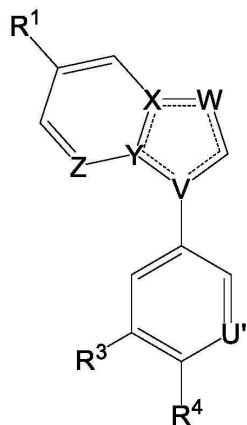


[0381]

[0382] 식 중, 변수 V, W, X, Y, Z, R^{c1} , R^{d1} , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

[0383] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0384] [화학식 III]

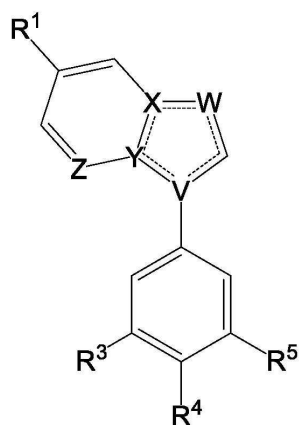


[0385]

[0386] 식 중, R¹은 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R^{1A} 치환기를 갖는, 5-10원 헤테로아릴이고, 여기서 변수 U', V, W, X, Y, Z, R^{1A}, R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

[0387] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0388] [화학식 IIIa]

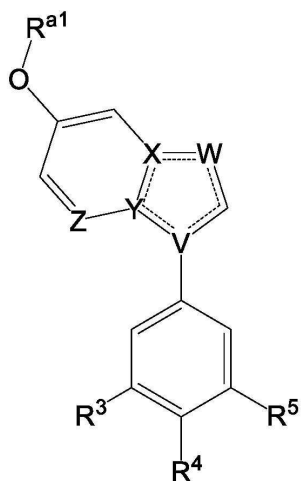


[0389]

[0390] 식 중, R¹은 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개의 R^{1A} 치환기를 갖는, 5-10원 헤테로아릴이고, 여기서 변수 V, W, X, Y, Z, R^{1A}, R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

[0391] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0392] [화학식 IV]

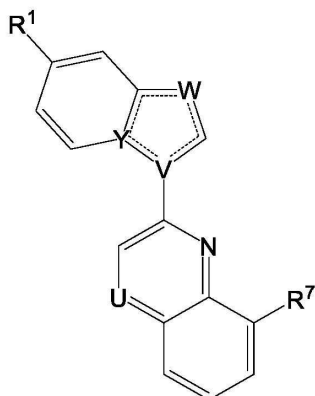


[0393]

[0394] 식 중, 변수 V, W, X, Y, Z, R^{a1}, R³, R⁴ 및 R⁵는 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

[0395] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

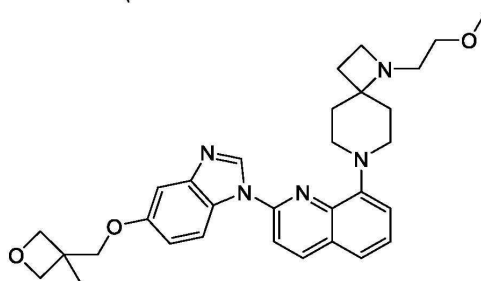
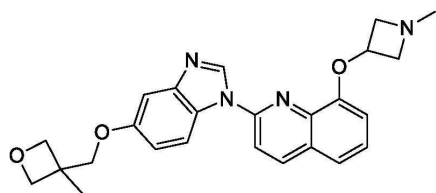
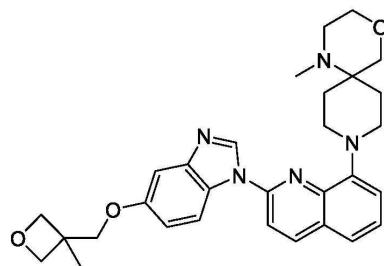
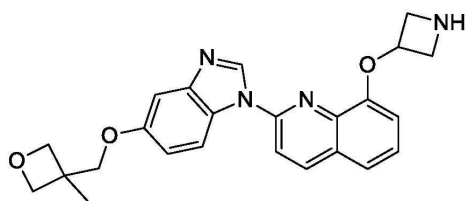
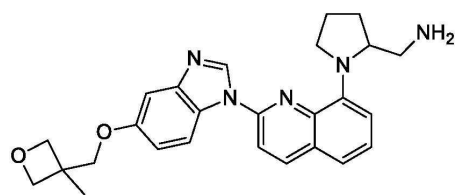
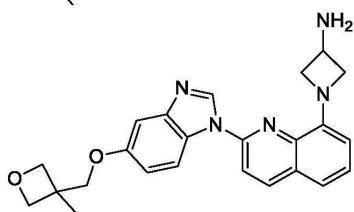
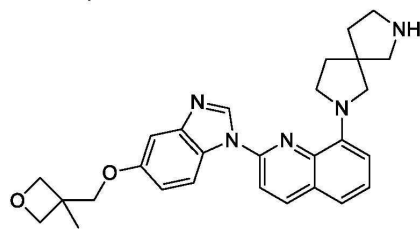
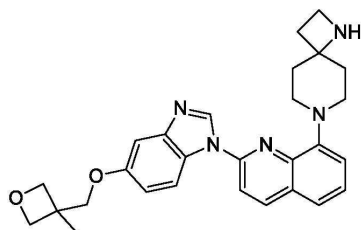
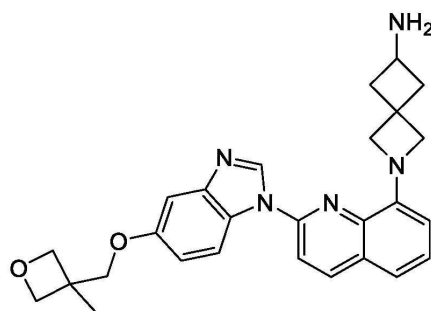
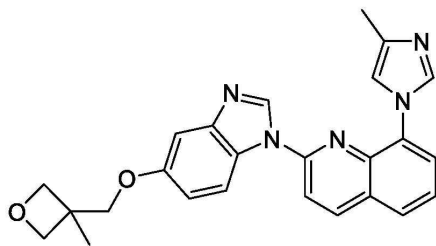
[0396] [화학식 V]



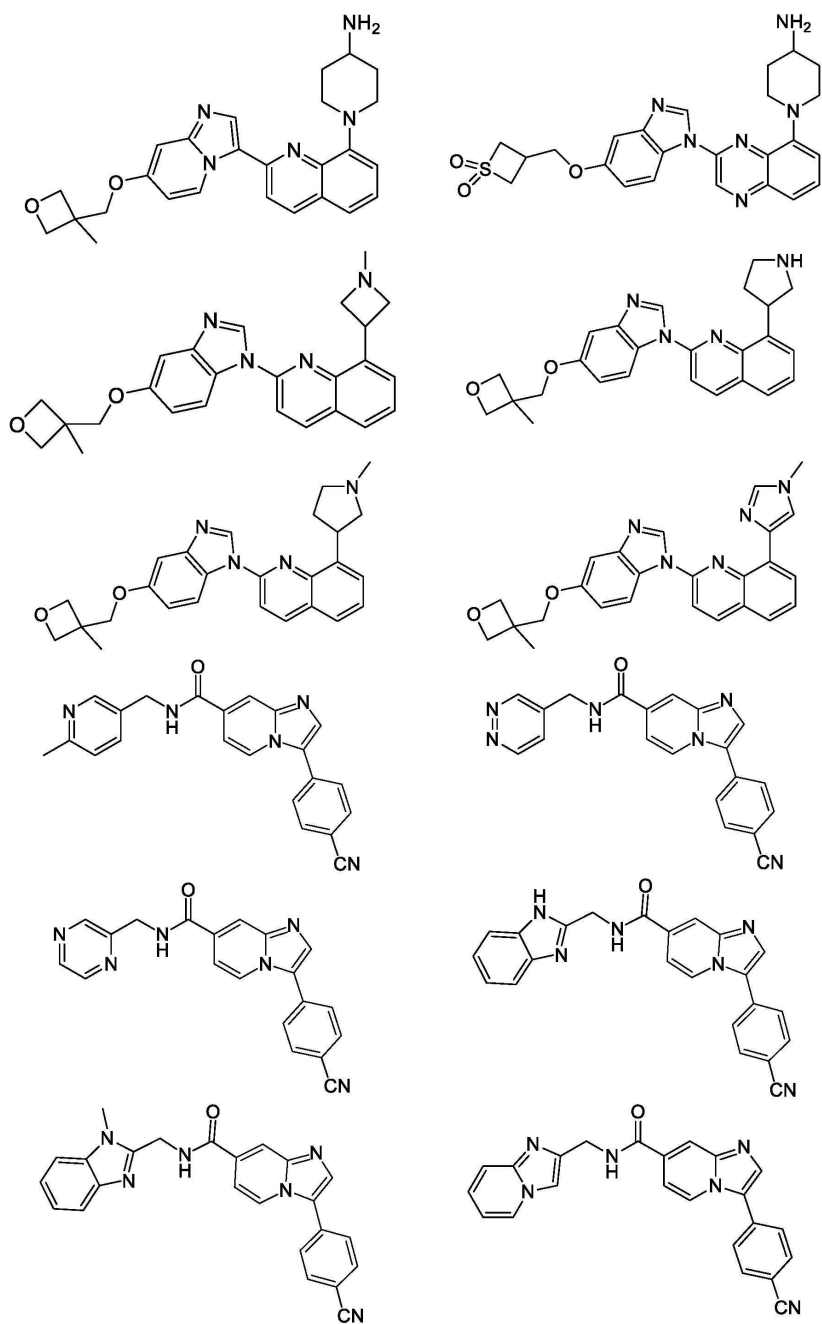
[0397]

[0398] 식 중, 변수 U, V, W, Y, R¹ 및 R⁷은 화학식 I의 화합물에 대해 본원에 제공된 정의에 따라 정의된다.

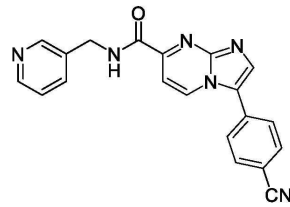
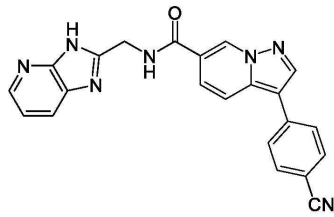
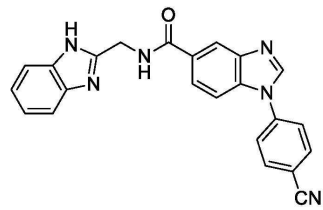
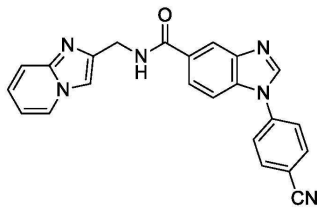
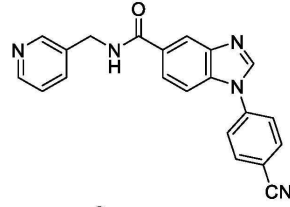
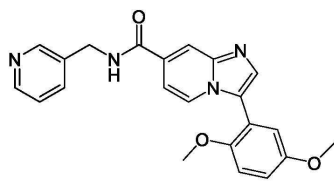
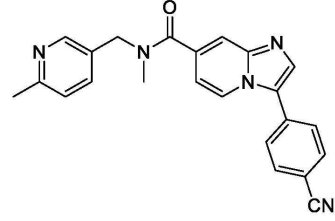
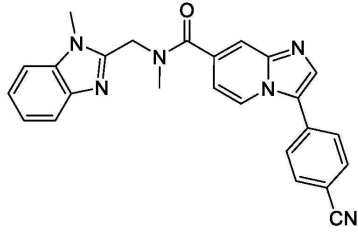
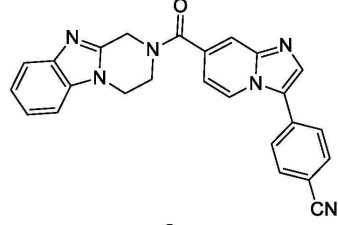
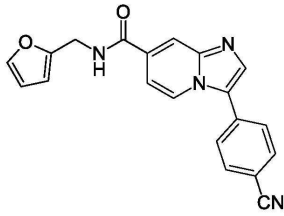
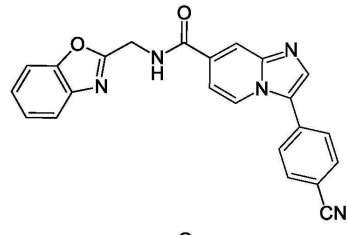
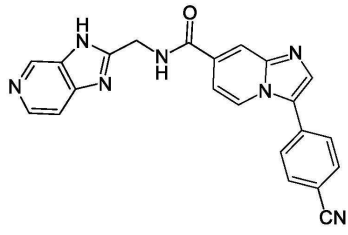
[0399] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 다음 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다:



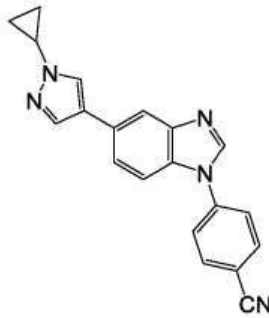
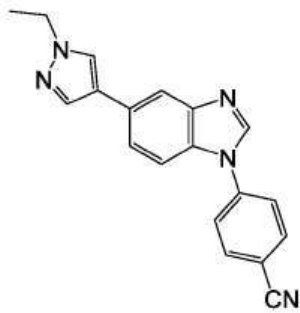
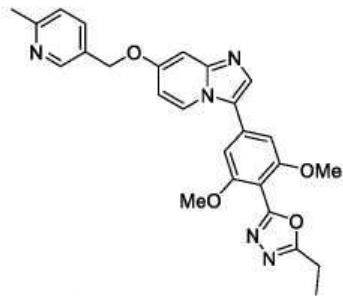
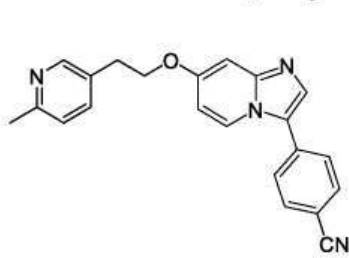
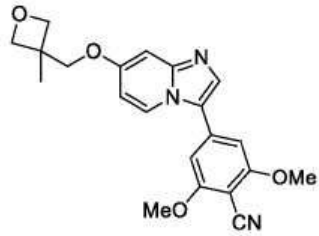
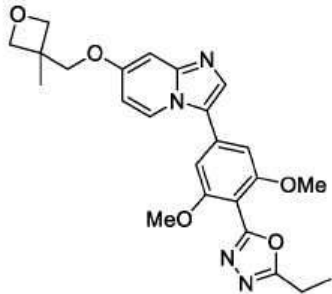
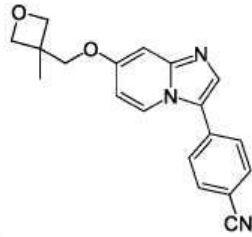
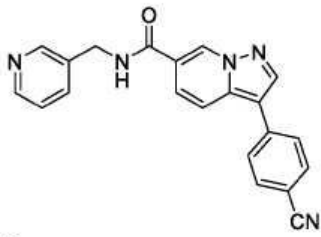
[0400]



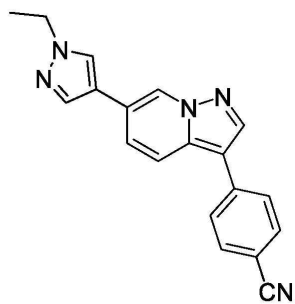
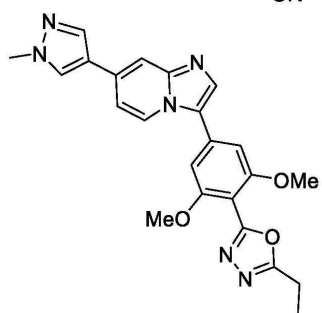
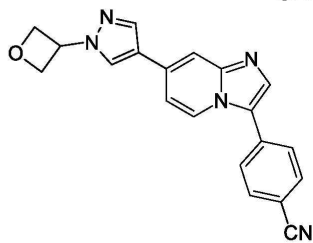
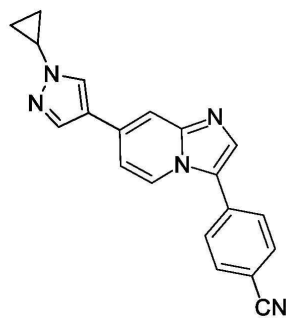
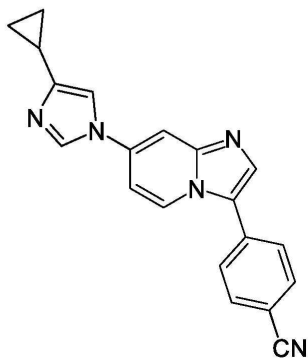
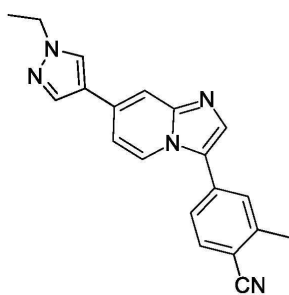
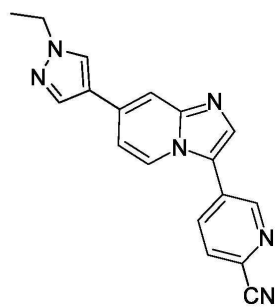
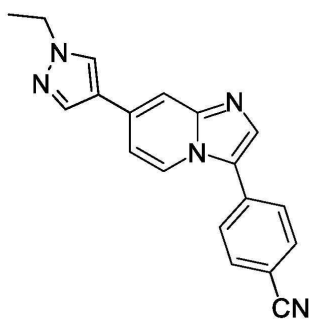
[0401]



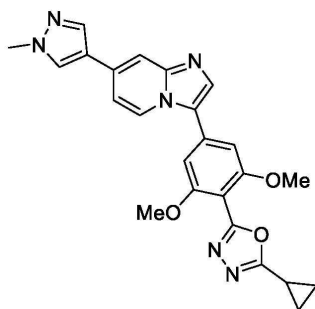
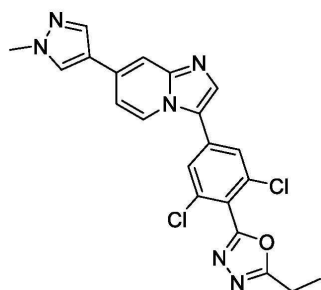
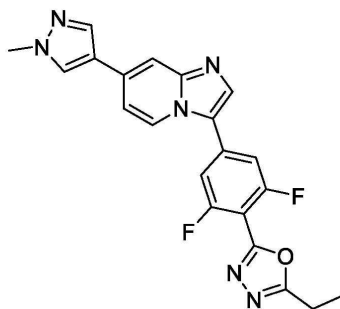
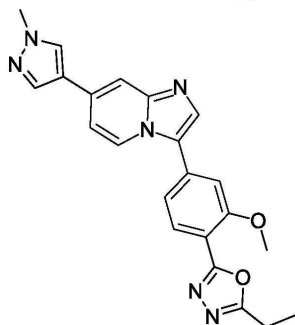
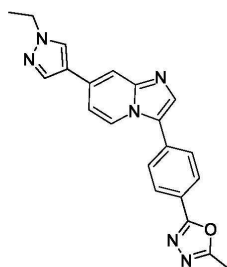
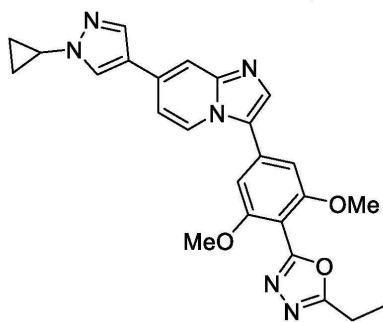
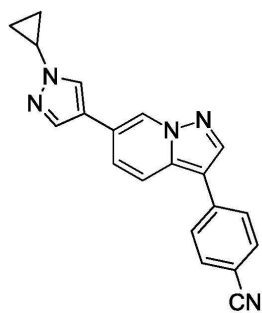
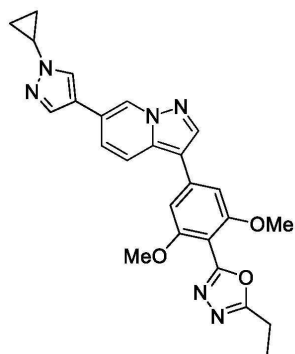
[0402]



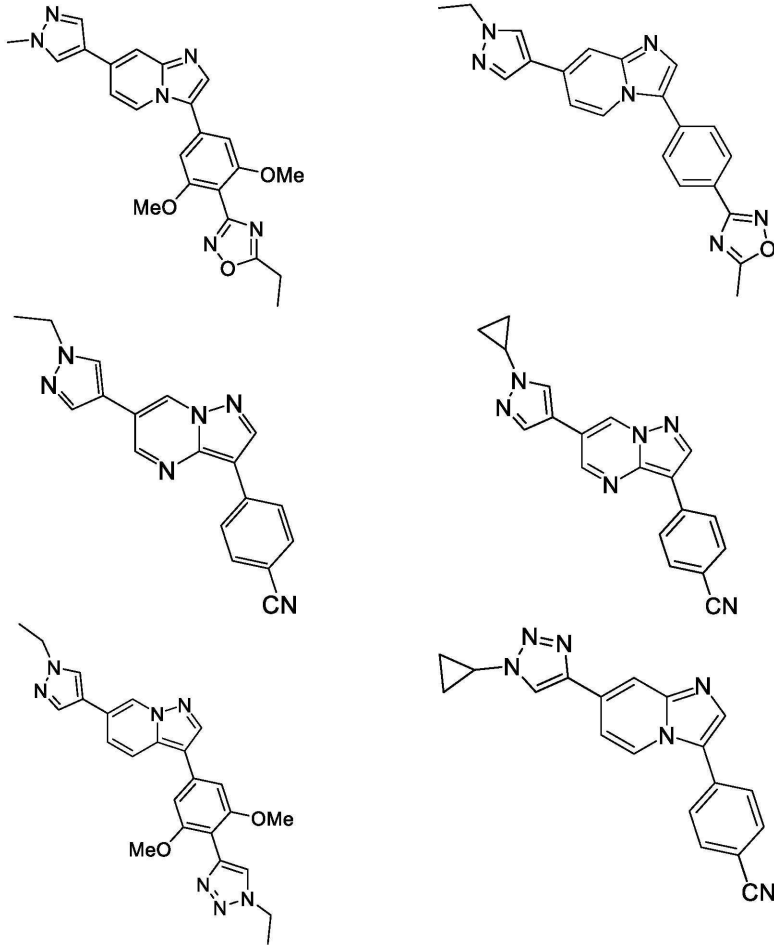
[0403]



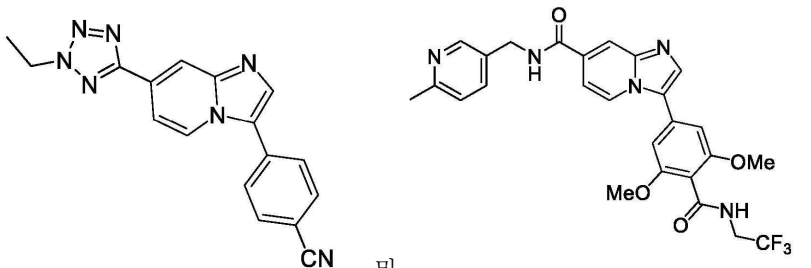
[0404]



[0405]

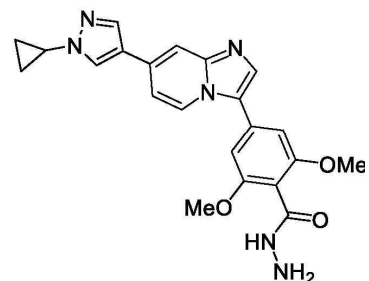


[0406]



[0407]

[0408] 일부 실시양태에서, 화합물은 다음 화학식을 갖거나 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0409]

[0410] 명료성을 위해 별도의 실시양태의 맥락에서 설명된 본 발명의 특정 특징이 또한 단일 실시양태로 조합되어 제공될 수 있음이 추가로 이해된다. 역으로, 간결성을 위해 단일 실시양태의 맥락에서 설명된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다.

[0411] 본 명세서의 다양한 위치에서, 2가 연결 치환기가 기재되어 있다. 각각의 2가 연결 치환기는 연결 치환기의 정방향 및 역방향 형태를 모두 포함하는 것으로 구체적으로 의도된다. 예를 들어, $-NR(CR'R'')_n-$ 은 $-NR(CR'R'')_n-$

및 $-(CR'R')_nNR-$ 을 모두 포함한다. 구조에 명확히 연결기가 필요한 경우, 해당 기에 대해 나열된 마쿠시(Markush) 변수가 연결기로 이해된다.

- [0412] n 이 정수인 " n 원"이라는 용어는 전형적으로 고리 형성 원자의 수가 n 인 모이어티에서 고리 형성 원자의 수를 설명한다. 예를 들어, 피페리딘은 6원 헤테로시클로알킬 고리의 한 예이고, 피라졸린은 5원 헤테로아릴 고리의 한 예이며, 피리딘은 6원 헤테로아릴 고리의 한 예이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10원 시클로알킬기의 한 예이다.
- [0413] 본원에 사용된 어구 "선택적으로 치환된"은 비치환 또는 치환을 의미한다. 치환기는 독립적으로 선택되며 치환은 화학적으로 접근 가능한 임의의 위치에 있을 수 있다. 본원에 사용된 용어 "치환된"은 수소 원자가 제거되고 치환기로 대체됨을 의미한다. 단일 2가 치환기, 예를 들어 옥소는 2개의 수소 원자를 대체할 수 있다. 주어진 원자에서의 치환은 원자가에 의해 제한됨이 이해되어야 한다.
- [0414] 본원에 사용된 어구 "각각의 '변수'가 ~로부터 독립적으로 선택된다"는 "각각의 경우 '변수'가 ~로부터 선택된다"와 실질적으로 동일한 것을 의미한다.
- [0415] 정의에 걸쳐, " C_{n-m} "이라는 용어는 종점을 포함하는 범위를 표시하며, 여기서 n 및 m 은 정수이며 탄소의 수를 표시한다. 예는 C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-6} 등을 포함한다.
- [0416] 본원에 사용된 용어 " C_{n-m} 알킬"은 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 직쇄 또는 분지형일 수 있는 포화 탄화수소기를 지칭한다. 알킬 모이어티의 예는 메틸(Me), 에틸(Et), n -프로필(n -Pr), 이소프로필(iPr), n -부틸, $tert$ -부틸, 이소부틸, sec -부틸과 같은 화학기; 2-메틸-1-부틸, n -펜틸, 3-펜틸, n -헥실, 1,2,2-트리메틸프로필 등과 같은 고급 동족체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0417] 본원에 사용된 바와 같은 " C_{n-m} 알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알케닐기의 예는 에테닐, n -프로페닐, 이소프로페닐, n -부테닐, sec -부테닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알케닐 모이어티는 2 내지 6, 2 내지 4, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0418] 본원에 사용된 바와 같은 " C_{n-m} 알키닐"은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖고 n 내지 m 개의 탄소를 갖는 알킬기를 지칭한다. 알키닐기의 예는 에티닐, 프로핀-1-일, 프로핀-2-일 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알키닐 모이어티는 2 내지 6개, 2 내지 4개, 또는 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0419] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는, 본원에 사용된 용어 " C_{n-m} 알콕시"는 화학식 $-O$ -알킬의 기를 지칭하며, 여기서 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소를 갖는다. 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시(예를 들어, n -프로톡시 및 이소프로톡시), 부톡시(예를 들어, n -부톡시 및 $tert$ -부톡시) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0420] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 화학식 $-NH_2$ 의 기를 지칭한다.
- [0421] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예를 들어, 2개 이상의 융합된 고리를 가짐)일 수 있는 방향족 탄화수소기를 지칭한다. " C_{n-m} 아릴"이라는 용어는 n 내지 m 개의 고리 탄소 원자를 갖는 아릴기를 지칭한다. 아릴기는 페닐, 나프틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 아릴기는 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는다(즉, C_{6-14} 아릴). 일부 실시양태에서, 아릴기는 6 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다(즉, C_{6-10} 아릴). 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다.
- [0422] 본원에 사용된 바와 같은 "할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로는 F 또는 Cl이다. 일부 실시양태에서, 할로는 F이다.
- [0423] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 본원에 사용된 용어 " C_{n-m} 할로알킬"은 동일하거나 상이할 수 있는 1개의 할로젠 원자 내지 $2s + 1$ 개의 할로젠 원자를 갖는 알킬기를 지칭하며, 여기서 " s "는 알킬기 내의 탄소 원자의 수이고, 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 할로알킬기는 단지 플루오르화된 다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시양태

에서, 할로알킬기는 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로에틸이다.

[0424] 본원에 사용된 용어 " C_{n-m} 알킬아미노"는 화학식 $NH(알킬)_n$ 의 기를 지칭하며, 여기서 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다.

[0425] 본원에 사용된 용어 "디(C_{n-m} 알킬)아미노"는 화학식 $N(알킬)_2$ 의 기를 지칭하며, 여기서 각각의 알킬기는 n 내지 m 개의 탄소 원자를 독립적으로 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 알킬기는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 독립적으로 갖는다.

[0426] 본원에 사용된 "시클로알킬"은 고리화된 알킬 및 알케닐기를 포함하는 비방향족 고리형 탄화수소를 지칭한다. 시클로알킬기는 모노- 또는 폴리시클릭(예를 들어, 2개 이상의 융합된 고리를 갖는)기, 스피로사이클 및 가교된 고리(예를 들어, 가교된 바이시클로알킬기)를 포함할 수 있다. 시클로알킬기의 고리 형성 탄소 원자는 옥소(즉, $=O$)에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 또한 시클로알킬의 정의에는 시클로알킬 고리에 융합된(즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 시클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리 형성 원자를 포함하는 임의의 고리 형성 원자를 통해 부착될 수 있다. 시클로알킬기는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 고리 형성 탄소(즉, C_{3-14})를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{3-14} 모노시클릭 또는 바이시클릭 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{3-10} 모노시클릭 또는 바이시클릭 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{3-7} 모노시클릭 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{4-7} 모노시클릭 시클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{4-14} 스피로사이클 또는 가교된 시클로알킬(예를 들어, 가교된 바이시클로알킬기)이다. 일부 실시양태에서, 시클로알킬은 C_{4-10} 스피로사이클 또는 가교된 시클로알킬(예를 들어, 가교된 바이시클로알킬기)이다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 아다만타닐, 바이시클로[1.1.1]펜틸, 바이시클로[2.1.1]헥실, 바이시클로[2.2.1]헵타닐, 바이시클로[3.1.1]헵타닐, 바이시클로[2.2.2]옥타닐, 스피로[3.3]헵타닐 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0427] 본원에 사용된 바와 같은 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예를 들어, 2개 이상의 융합된 고리를 갖는) 방향족 헤테로사이클을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 고리는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 고리는 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-14원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-14원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 N 및 O로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 N 및 O로부터 1 또는 2개의 독립적으로 선택되는 헤테로원자 고리 구성원을 갖는 5-6원 모노시클릭 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 1 내지 4개의 고리 형성 헤테로원자를, 1 내지 3개의 고리 형성 헤테로원자, 1 내지 2개의 고리 형성 헤테로원자 또는 1개의 고리 형성 헤테로원자를 갖는다. 헤테로아릴기가 하나 초과인 헤테로원자 고리 구성원을 함유하는 경우, 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 티에닐(또는 티오펜), 푸릴(또는 푸라닐), 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴 및 1,2-디하이드로-1,2-아자보린, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤즈이속사졸릴, 이미다조[1,2-b]티아졸릴, 푸리닐, 트리아지닐, 티에노[3,2-b]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 1,5-나프티리디닐, 1H-피라졸로[4,3-b]피리디닐, 트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 1H-피롤로[3,2-b]피리디닐, 1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 인다졸릴 등을 포함하지만 이에 제한

되지 않는다.

- [0428] 본원에 사용된 바와 같은 "헤테로시클로알킬"은 적어도 하나의 비방향족 고리(즉, 포화 또는 부분 불포화 고리)를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 헤테로사이클을 지칭하며, 여기서 헤테로시클로알킬의 고리 형성 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 및 S로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 헤테로시클로알킬기의 고리 형성 탄소 원자 및 헤테로원자는 하나 이상의 옥소기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다(즉, S(O), C(O), S(O)₂ 등과 같은 하나 이상의 =O 기로 치환됨). 헤테로시클로알킬기의 고리 형성 탄소 원자 또는 헤테로원자가 하나 이상의 옥소기에 의해 선택적으로 치환되는 경우, 상기 기의 O는 본원에 명시된 고리 형성 원자의 수에 추가된다. 헤테로시클로알킬기는 모노시클릭 및 폴리시클릭(예를 들어, 2개 이상의 융합된 고리를 갖는) 시스템을 포함한다. 제공되는 헤테로시클로알킬기는 모노시클릭 및 폴리시클릭 3 내지 14원, 3 내지 10원, 4 내지 14원, 4 내지 10원, 5 내지 14원, 5 내지 10원, 4 내지 7원, 5 내지 7원 또는 5 내지 6원 헤테로시클로알킬기를 포함한다. 헤테로시클로알킬기는 또한 스피로사이클 및 가교 고리(예를 들어, 하나 이상의 고리 형성 탄소 원자가 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자로 대체된 5 내지 14원 가교 바이헤테로시클로알킬 고리)를 포함할 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 고리 형성 탄소 원자 또는 고리 형성 헤테로원자를 통해 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬기는 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬기는 0개의 이중 결합을 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로시클로알킬기는 1, 2, 또는 3개의 이중 결합을 함유한다.
- [0429] 또한 헤테로시클로알킬의 정의에는 비방향족 헤테로시클릭 고리에 융합된(즉, 공통 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 모이어티, 예를 들어 피페리딘, 모르폴린, 아제티딘 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 포함된다. 융합된 방향족 고리를 함유하는 헤테로시클로알킬기는 융합된 방향족 고리의 고리 형성 원자를 포함하는 임의의 고리 형성 원자를 통해 부착될 수 있다.
- [0430] 본원에 사용된 바와 같은 "C_{o-p} 시클로알킬-C_{n-m} 알킬-"은 화학식 시클로알킬-알킬렌-의 기를 지칭하며, 여기서 시클로알킬은 o 내지 p개의 탄소 원자를 갖고 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0431] 본원에 사용된 바와 같은 "C_{o-p} 아릴-C_{n-m} 알킬-"은 화학식 아릴-알킬렌-의 기를 지칭하며, 여기서 아릴은 o 내지 p개의 탄소 원자를 갖고 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0432] 본원에 사용된 바와 같은 "헤테로아릴-C_{n-m} 알킬-"은 화학식 헤테로아릴-알킬렌-의 기를 지칭하며, 여기서 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0433] 본원에 사용된 바와 같은 "헤테로시클로알킬-C_{n-m} 알킬-"은 화학식 헤테로시클로알킬-알킬렌-의 기를 지칭하며, 여기서 알킬렌 연결기는 n 내지 m개의 탄소 원자를 갖는다.
- [0434] 본원에 사용된 바와 같은 "알킬렌기"는 2가 직쇄 또는 분지형 알킬 연결기이다. 예를 들어, "C_{o-p} 시클로알킬-C_{n-m} 알킬-", "C_{o-p} 아릴-C_{n-m} 알킬-", "페닐-C_{n-m} 알킬-", "헤테로아릴-C_{n-m} 알킬-" 및 "헤테로시클로알킬-C_{n-m} 알킬-"은 알킬 연결기를 함유한다. "알킬 연결기" 또는 "알킬렌기"의 예는 메틸렌, 에탄-1,1-디일, 에탄-1,2-디일, 프로판-1,3-디일, 프로판-1,2-디일, 프로판-1,1-디일 등을 포함한다.
- [0435] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 탄소에 부착되는 경우 카보닐기(즉, C=O 또는 C(O))를 형성하거나, 질소 또는 황 헤테로원자에 부착되어 니트로소, 설피닐 또는 설폰닐기를 형성하는 2가 치환기로서의 산소 원자(즉, =O)를 지칭한다.
- [0436] 특정 위치에서, 정의 또는 실시양태는 특정 고리(예를 들어, 아제티딘 고리, 피리딘 고리 등)를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 이러한 고리는 원자의 원자가를 초과하지 않는 한 임의의 고리 구성원에 부착될 수 있다. 예를 들어, 아제티딘 고리는 고리의 임의의 위치에 부착될 수 있는 반면, 피리딘-3-일 고리는 3-위치에 부착된다.
- [0437] 본원에 사용된 용어 "~로부터 독립적으로 선택되는"은 변수 또는 치환기(예를 들어, "각각의 R^{1A}")가 해당 목록으로부터의 각 경우에 독립적으로 선택됨을 의미한다.
- [0438] 본원에 기재된 화합물은 비대칭일 수 있다(예를 들어, 하나 이상의 입체중심을 가짐). 달리 표시되지 않는 한, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체와 같은 모든 입체이성질체가 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 라세미 혼합물의 분해에 의한 또는 입체선택적 합성에 의한 것과 같은 광학 불활성 출발 물질로부터 광학적 활성 형태를 어떻게 제조하는지에 대한 방법은 당분야에 알려져 있다. 올레핀의 많은 기하 이성질체, C=N 이중 결합 등이 또한 본원에 기재된 화

합물에 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 (*R*)-배열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물은 (*S*)-배열을 갖는다. 본원에 제공된 화학식(예를 들어, 화학식 I, 화학식 Ia 등)은 화합물의 입체이성질체를 포함한다.

[0439] 화합물의 라세미 혼합물의 분해는 당분야에 알려진 임의의 수많은 방법에 의해 수행될 수 있다. 하나의 예시적인 방법은 광학 활성인, 염 형성 유기산인 키랄 분해 산을 사용하는 분별 재결정화를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분해제는 예를 들어 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산의 D 및 L 형태와 같은 광학 활성 산 또는 β-캄포르설폰산과 같은 다양한 광학 활성 캄포르설폰산이다. 분별 결정화 방법에 적합한 다른 분해제는 입체이성체적으로 순수한 형태의 α-메틸벤질아민(예를 들어, *S* 및 *R* 형태, 또는 부분입체이성체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 시클로헥실메틸아민, 1,2-디아미노시클로헥산 등을 포함한다.

[0440] 라세미 혼합물의 분해는 또한 광학 활성 분해제(예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신)가 패키징된 컬럼에서 용출에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용출 용매 조성은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0441] 본원에 제공된 화합물은 또한 호변이체 형태를 포함한다. 호변이체 형태는 양성자의 동시 이동과 함께 단일 결합과 인접한 이중 결합의 교환으로 초래된다. 호변이체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 프로토티로픽 호변이체를 포함한다. 프로토티로픽 호변이체의 예는 케톤-에놀 쌍, 아미드-이미드산 쌍, 락탐-락탐 쌍, 에나민-이민 쌍, 및 양성자가 헤테로시클릭 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환형, 예를 들어 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 2-하이드록시피리딘 및 2-피리돈, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이체 형태는 균형을 이루거나 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 잠길 수 있다.

[0442] 모든 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 물 및 용매(예를 들어, 수화물 및 용매화물)와 같은 다른 물질과 함께 발견될 수 있거나 분리될 수 있다.

[0443] 일부 실시양태에서, 화합물의 제조에는 예를 들어 원하는 반응의 촉매작용 또는 산 부가 염과 같은 염 형태의 형성에 영향을 미치기 위해 산 또는 염기의 첨가가 관여될 수 있다.

[0444] 산의 예는 무기산 또는 유기산일 수 있으며 강산 및 약산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 산의 일부 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 인산, *p*-톨루엔설폰산, 4-니트로벤조산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 트리플루오로아세트산 및 질산을 포함한다. 일부 약산은 아세트산, 프로피온산, 부탄산, 벤조산, 타르타르산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산 및 데칸산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0445] 예시적인 염기는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 중탄산나트륨을 포함한다. 강염기의 일부 예는 하이드록시드, 알콕시드, 금속 아미드, 금속 하이드리드, 금속 디알킬아미드 및 아릴아민을 포함하지만 이에 제한되지 않으며; 알콕시드는 메틸, 에틸 및 *t*-부틸 옥시드의 리튬, 나트륨 및 칼륨 염을 포함하고; 금속 아미드는 나트륨 아미드, 칼륨 아미드 및 리튬 아미드를 포함하고; 금속 하이드리드는 수소화나트륨, 수소화칼륨 및 수소화리튬을 포함하고; 금속 디알킬아미드는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소-프로필, *n*-부틸, *tert*-부틸, 트리메틸실릴 및 시클로헥실 치환된 아미드의 리튬, 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다.

[0446] 본원에 사용된 용어 "실온" 또는 "RT"는 당분야에서 이해되며, 일반적으로 반응이 수행되는 방의 온도인 온도(예를 들어, 반응 온도), 예를 들어, 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도를 지칭한다.

[0447] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염은 실질적으로 분리된다. "실질적으로 분리된"이란 화합물이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리됨을 의미한다. 부분적 분리는 예를 들어 본원에 제공된 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적 분리는 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 97중량%, 또는 적어도 약 99중량%의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0448] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 도식된 구조의 모든 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이체 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 하나의 특정 호변이체 형태로서 본원에서 이름 또는 구조로 확인되는 화합물은 달리 명시되지 않는 한 다른 호변이체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0449] "약학적으로 허용 가능한"이라는 어구는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 이익/위험 비율에 상응하

는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

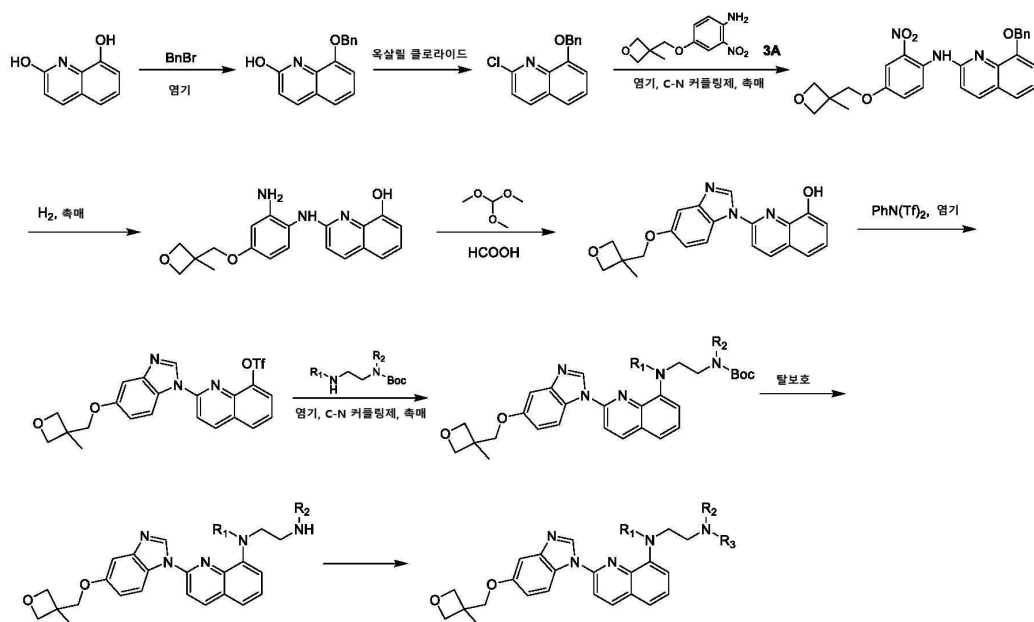
[0450] 본 출원은 또한 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한 염"은 존재하는 산 또는 염기 모이어티를 그 염 형태로 전환시킴으로써 모 화합물이 변형되는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용의 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어 무독성 무기 산 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염을 포함한다. 본 개시내용의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물에서 반응시켜 제조될 수 있으며; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴(ACN)과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌(*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977))에서 발견되며, 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0451] 합성

[0452] 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 이의 염 및 입체이성질체를 포함하는 본원에 제공된 화합물은 알려진 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고 임의의 수많은 가능한 합성 경로에 따라 합성될 수 있다.

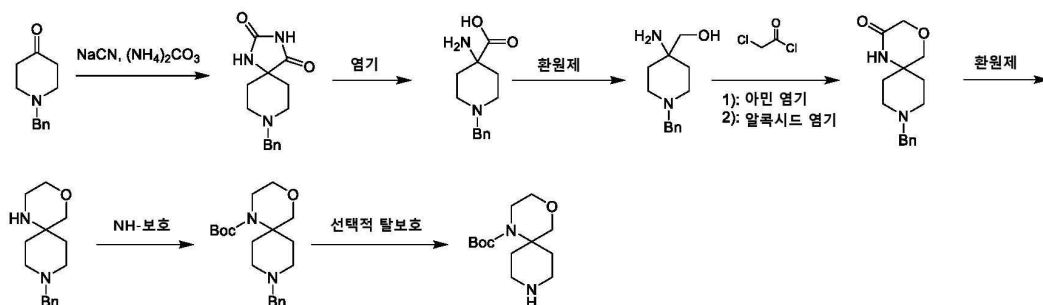
[0453] 본원에 제공된 화합물, 또는 본원에 제공된 화합물의 제조에 유용한 중간체는 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 예를 들어 **반응식 1-7** 중 하나 이상에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0454] **반응식 1.**



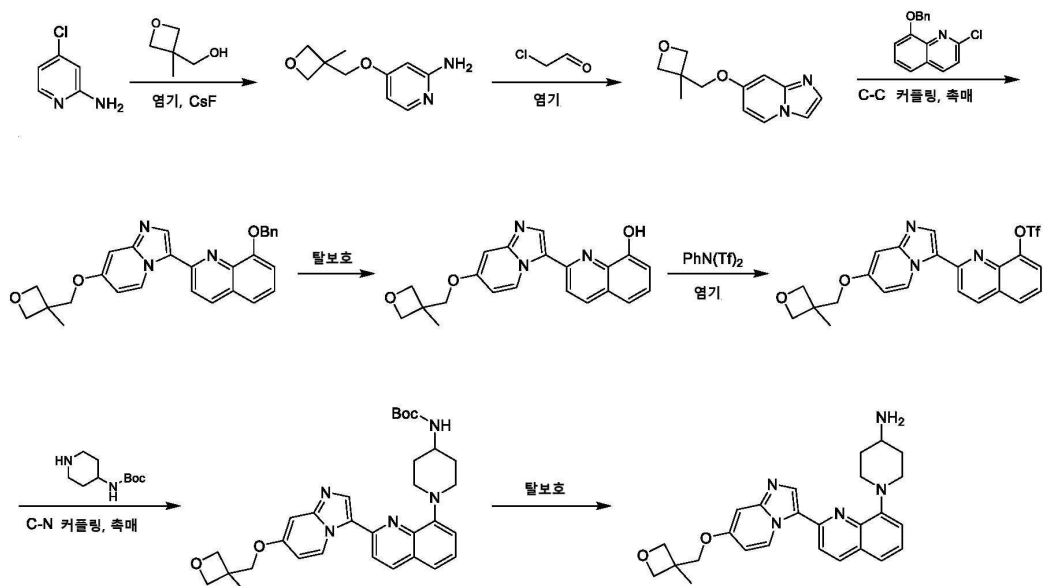
[0455]

[0456] **반응식 2.**



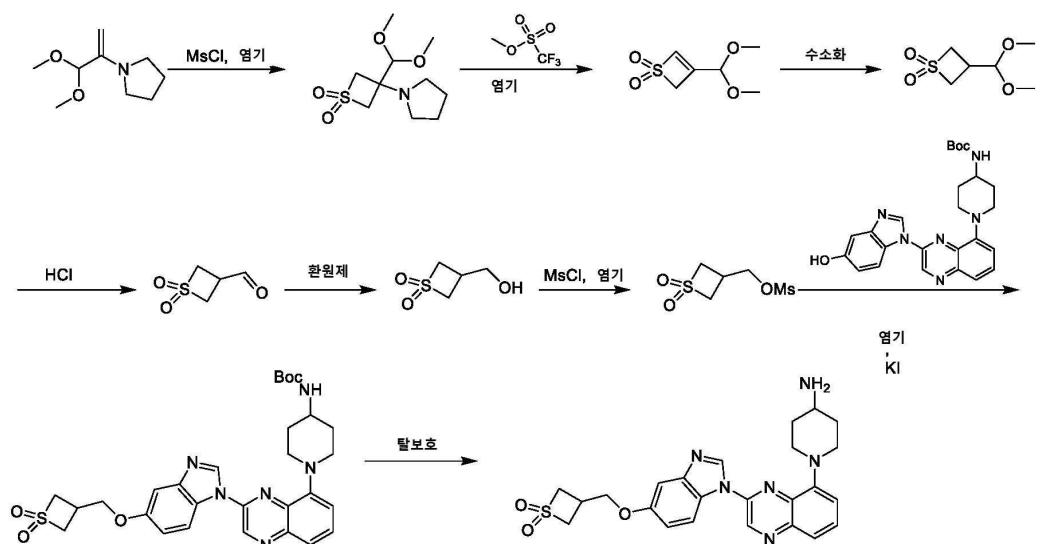
[0457]

[0458] 반응식 3.



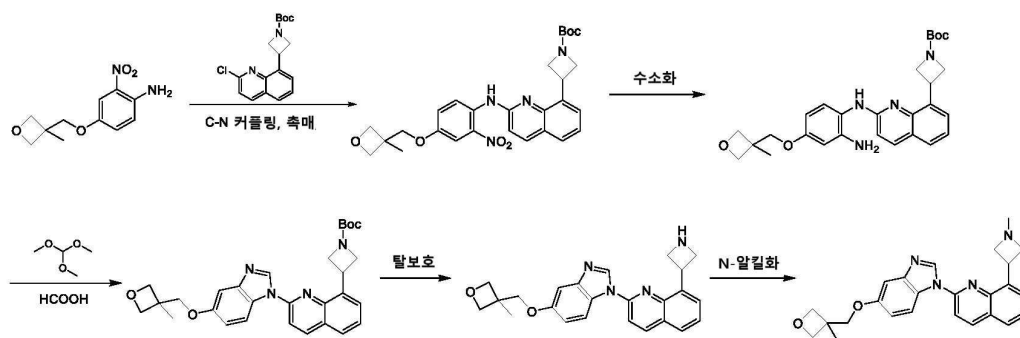
[0459]

[0460] 반응식 4.



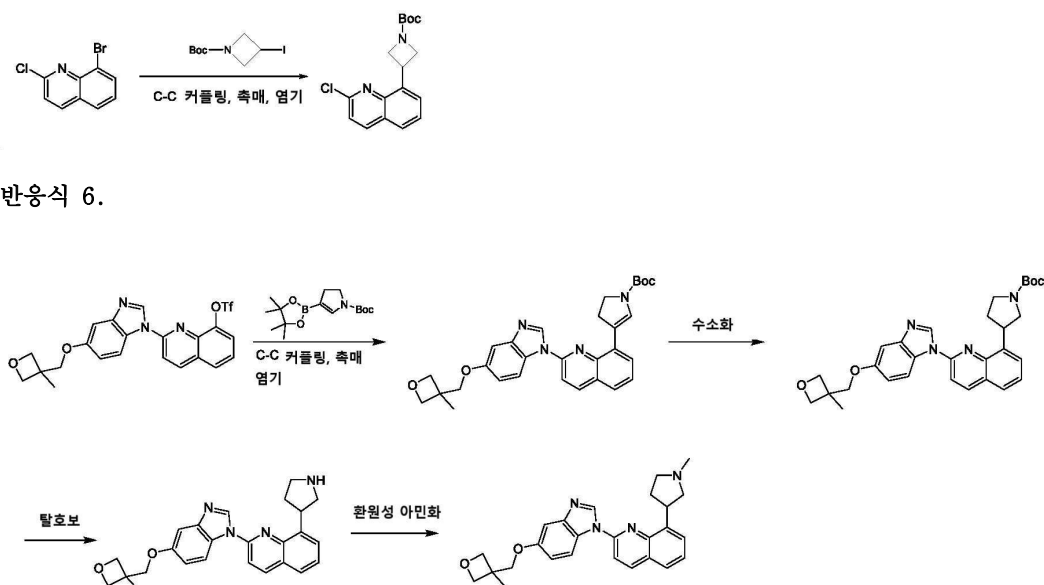
[0461]

[0462] 반응식 5.



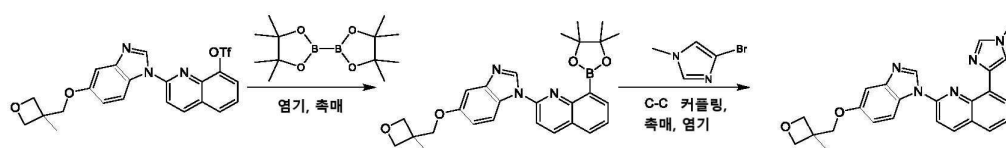
[0463]

[0464] 반응식 6.



[0465]

[0466] 반응식 7.



[0467]

[0468] 당업자는 상기 기재된 공정이 본원에 제공된 화합물을 합성할 수 있는 배타적 수단이 아니며 합성 유기 반응의 광범위한 레퍼토리가 본원에 제공된 화합물을 합성하는 데 잠재적으로 사용하기 위해 이용 가능함을 이해할 것이다. 당업자는 적절한 합성 경로를 선택하고 구현하는 방법을 알고 있다. 출발 물질, 중간체 및 생성물의 적합한 합성 방법은 다음 참조 소스를 포함하는 문헌(*Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, *et al.* (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) 및 Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, *et al.* (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky *et al.* (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky *et al.*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost *et al.* (Ed.),

Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991)을 참조하여 확인할 수 있다.

- [0469] 본원에 기재된 화합물의 제조에는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호가 관여될 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들어 문헌(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999))에서 발견할 수 있다.
- [0470] 당분야에 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 반응을 모니터링할 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광선), 질량 분광법과 같은 분광학적 수단에 의해 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LCMS) 또는 박층 크로마토그래피(TLC)와 같은 크로마토그래피 방법에 의해 모니터링할 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 순상 실리카 크로마토 그래피를 포함하는 다양한 방법에 의해 당업자가 정제할 수 있다.
- [0471] 사용 방법
- [0472] 본원에 제공된 화합물은 염 유도성 키나제(SIK), 예를 들어 SIK2 및/또는 SIK3의 활성을 억제할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 출원은 키나제를 본원에 제공된 화합물(예를 들어, 화학식 I-V 중 어느 하나의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 하나 이상의 염 유도성 키나제(SIK)의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시양태에서, 방법은 생체외 방법이다. 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 방법이다.
- [0473] 본원에 사용된 용어 "접촉시키는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 표시된 모이어티를 함께 모으는 것을 지칭한다. 예를 들어, 염 유도성 키나제를 본원에 제공된 화합물과 "접촉시키는"은 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 염 유도성 키나제를 갖는 개체 또는 환자(예를 들어, 인간 환자)에 대한 투여뿐만 아니라, 예를 들어 본원에 기재된 화합물의 염 유도성 키나제를 포함하는 세포 또는 정제된 조제물을 함유하는 샘플로의 도입을 포함한다.
- [0474] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 SIK의 선택적 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 염 유도성 키나제 1(SIK1)에 비해 염 유도성 키나제 2(SIK2)의 선택적 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 염 유도성 키나제 1(SIK1)에 비해 염 유도성 키나제 3(SIK3)의 선택적 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 염 유도성 키나제 1(SIK1)에 비해 염 유도성 키나제 2(SIK2) 및 염 유도성 키나제 3(SIK3)의 선택적 억제제이다.
- [0475] 본 출원은 환자(예를 들어, 치료를 필요로 하는 환자)에서 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 질환은 염 유도성 키나제(예를 들어, SIK2 및/또는 SIK3)의 비정상적인 발현 및/또는 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 방법은 환자에 치료 유효량의 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0476] 본원에 사용된 용어 "환자"는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류 및 인간과 같은 포유동물을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간 환자이다.
- [0477] 일부 실시양태에서, 질환은 SIK2의 비정상적인 발현 및/또는 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 질환은 SIK3의 비정상적인 발현 및/또는 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 질환은 SIK2 및 SIK3의 비정상적인 발현 및/또는 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 SIK(예를 들어, SIK2 및/또는 SIK3)의 비정상적인 발현 및/또는 활성을 갖는 것으로 진단된 환자를 확인하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0478] 일부 실시양태에서, 질환은 SIK2의 상승된 발현(즉, 과발현) 및/또는 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 질환은 SIK3의 상승된 발현 및/또는 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 질환은 SIK2 및 SIK3의 상승된 발현 및/또는 활성과 관련된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 SIK(예를 들어, SIK2 및/또는 SIK3)의 상승된 발현 및/또는 활성을 갖는 것으로 진단된 환자를 확인하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0479] 일부 실시양태에서, 질환은 암, 염증성 대장 질환, 당뇨병, 피부 색소침착 질환, 골다공증, 골관절염, 염증성 관절염 및 근골격계 질환으로부터 선택된다.
- [0480] 일부 실시양태에서, 질환은 암이다.
- [0481] 일부 실시양태에서, 암은 난소암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 급성 골수성 백혈병(AML) 및 다발성

골수종으로부터 선택된다.

- [0482] 일부 실시양태에서, 질환은 염증성 대장 질환이다.
- [0483] 일부 실시양태에서, 질환은 당뇨병이다.
- [0484] 일부 실시양태에서, 질환은 피부 색소침착 질환이다.
- [0485] 일부 실시양태에서, 질환은 골다공증이다.
- [0486] 일부 실시양태에서, 질환은 골관절염이다.
- [0487] 일부 실시양태에서, 질환은 염증성 관절염이다.
- [0488] 일부 실시양태에서, 염증성 관절염은 류마티스성 관절염이다.
- [0489] 일부 실시양태에서, 질환은 근골격계 질환이다.
- [0490] 일부 실시양태에서, 치료는 환자에서 뼈 형성 증가, 뼈 동화작용 증가 및 뼈 질량 증가 중 하나 이상을 포함한다.
- [0491] 본원에 사용된 어구 "치료 유효량"은 연구원, 의사, 의사 또는 다른 임상 연구자가 추구하고 있는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 촉발하는 활성 화합물 또는 약학 조성물의 양(예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 임의의 고체 형태 또는 임의의 염의 양)을 지칭한다. 임의의 개별적인 경우에 적절한 "유효"량은 당업자에게 알려진 기술을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0492] 본원에 사용된 어구 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 지칭한다.
- [0493] 본원에 사용된 어구 "약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 부형제 또는 담체는 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 것이 아니고 수의학적 용도 및 인간 약학적 용도에 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 성분은 본원에 정의된 바와 같이 "약학적으로 허용 가능"하다(예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009 참고).
- [0494] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 억제하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 환자에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것(즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발생을 중지시키는 것) 또는 질환을 완화시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 환자에서 질환, 병태 또는 장애를 완화시키는 것(즉, 병리 및/또는 증상을 역전시키는 것), 예컨대 질환의 중증도를 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0495] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 임의의 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 언급된 임의의 질환의 발생 위험을 방지하거나 감소시키는 데; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 대한 소인을 가질 수 있지만 아직 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 환자에서 질환, 병태 또는 장애의 발생 위험을 방지하거나 감소시키는 데 유용할 수 있다.
- [0496] 조합 치료법
- [0497] 예를 들어 항염증제, 스테로이드, 면역억제제, 마취제(예를 들어, 수술 절차와 조합하여 사용하기 위한 것) 또는 본원에 기재된 하나 이상의 질환을 치료하는 데 유용한 다른 제제와 같은 하나 이상의 추가 치료제는 본원에 제공된 화합물 및 염과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0498] 항염증제의 예는 아스피린, 콜린 살리실레이트, 셀레콕시브, 디클로페낙 칼륨, 디클로페낙 나트륨, 미소프로스톨과 디클로페낙 나트륨, 디플루니살, 에토돌락, 페노프로펜, 플루르바이프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 나부메톤, 나프록센, 나프록센 나트륨, 옥사프로진, 피록시칸, 로페콕시브, 살

살레이트, 나트륨 살리실레이트, 설린단, 톨메틴 나트륨 및 발데콕시브를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

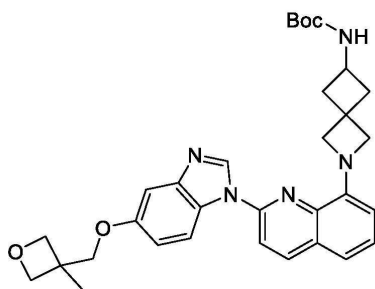
- [0499] 예시적인 스테로이드는 코르티손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론 및 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0500] 예시적인 면역억제제는 아자티오프린, 클로람부실, 시클로포스파미드, 시클로스포린, 다클리주맙, 인플릭시맙, 메토티렉세이트 및 타크롤리무스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0501] 예시적인 마취제는 국소 마취제(예를 들어, 리도카인, 프로카인, 로피바카인) 및 전신 마취제(예를 들어, 데스플루란, 엔플루란, 할로탄, 이소플루란, 메톡시플루란, 아산화질소, 세보플루란, 모바르비탈, 메토헥시탈, 티아밀랄, 티오펜탈, 디아제팜, 로라제팜, 미다졸람, 에토미데이트, 케타민, 프로포폴, 알펜타닐, 펜타닐, 레미펜타닐, 부프레노르핀, 부토르파놀, 하이드로모르폰 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 날부핀, 옥시모르폰, 펜타조신)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0502] 본원에 제공된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 추가 치료제는 본원에 제공된 하나 이상의 질환의 치료에 유용한 치료제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은 비스포스포네이트 제제, 데노수맙, 랄록시펜, 테리파라티드, 아발로파라티드, 로모소주맙 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 골다공증 치료에 유용한 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0503] 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 본원에 제공된 화합물 또는 염과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 본원에 제공된 화합물 또는 염의 투여 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 본원에 제공된 화합물 또는 염의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 염은 수술 절차 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 염은 수술 과정 동안 추가 치료제와 조합하여 투여된다.
- [0504] *약학 조성물 및 제형물*
- [0505] 약제로서 사용되는 경우, 본원에 제공된 화합물 및 염은 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본원 또는 다른 곳에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 요망되는지 여부 및 치료될 영역에 따라 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 표피, 눈 그리고 비강내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막으로)를 포함함), 폐(예를 들어 분무기에 의한 것을 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내(예를 들어, 척수강내 또는 뇌실내 투여)를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어 연속 관류 펌프에 의한 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 염 및 약학 조성물은 비경구 투여에 적합하다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 염 및 약학 조성물은 정맥내 투여에 적합하다.
- [0506] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물, 염 및 약학 조성물은 경구 투여에 적합하다.
- [0507] 또한 활성 구성성분으로서 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체(예를 들어, 부형제)와 조합하여 함유하는 약학 조성물이 제공된다. 본원에서 제공된 조성물을 제조함에 있어서, 활성 구성성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제로 희석되거나, 예를 들어 캡슐, 향낭, 종이 또는 다른 용기 형태의 이러한 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제 역할을 하는 경우, 이는 활성 구성성분의 비히클, 담체 또는 매체로 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 향낭, 카세, 엘릭서, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중), 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사제 용액 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다.
- [0508] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 트래거칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸셀룰로스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제형물은 활석, 스테아르산마그네슘 및 광유와 같은 윤활제; 수화제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 착향제 또는 이의 조합을 추가로 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0509] 활성 구성성분은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있으며 일반적으로 치료 유효량으로 투여된다. 그러나 실제로 투여되는 화합물의 양은 보통 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 대상체의 연령, 체중 및 반응, 대상체 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라 의사에 의해 결정될 것이다.
- [0510] 명료성을 위해 별도의 실시양태의 맥락에서 설명되는 본 개시내용의 특정 특징은 또한 단일 실시양태로 조합하

여 제공될 수 있음이 이해된다(실시양태는 마치 다중 종속 형식으로 작성된 것처럼 조합되도록 의도됨). 역으로, 간결성을 위해 단일 실시양태의 맥락에서 설명되는 본 개시의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다.

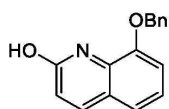
[0511] 실시예

[0512] 본 발명은 특정 실시예에 의해 보다 상세하게 설명될 것이다. 하기 실시예는 예시 목적으로 제공되며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변화 또는 변형될 수 있는 다양한 중요하지 않은 매개변수를 쉽게 인식할 것이다.

[0513] **중간체 1.** *tert*-부틸 N-[2-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]카바메이트

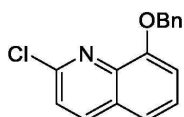


[0514] 단계 1. 8-벤질옥시퀴놀린-2-올



[0515] DMF(100 mL) 중 퀴놀린-2,8-디올(10 g, 62.05 mmol, 1당량)의 혼합물에 K_2CO_3 (17.15 g, 124.10 mmol, 2당량) 및 BnBr(11.14 g, 65.15 mmol, 7.74 mL, 1.05당량)을 20℃에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(700 mL)에 부은 다음, 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 진공에서 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(14 g, 미정제).

[0516] 단계 2. 8-벤질옥시-2-클로로-퀴놀린



[0517] DCE(200 mL) 중 8-벤질옥시퀴놀린-2-올(14 g, 55.71 mmol, 1당량)의 혼합물에 옥살릴 클로라이드(17.68 g, 139.29 mmol, 12.19 mL, 2.5당량) 및 DMF(4.07 g, 55.71 mmol, 4.29 mL, 1당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (500 mL)로 세척하고 수층을 DCM(200 mL, 3x)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(14 g, 미정제).

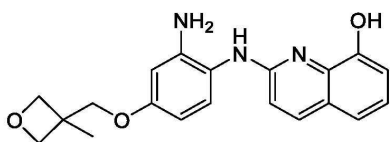
[0518] 단계 3. 8-벤질옥시-N-[4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]-2-니트로-페닐]퀴놀린-2-아민



[0519] 디옥산(200 mL) 중 8-벤질옥시-2-클로로-퀴놀린(10 g, 37.07 mmol, 1당량) 및 4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]-2-니트로-아닐린(8.83 g, 37.07 mmol, 1당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (24.16 g, 74.15 mmol, 2당량), BINAP(2.31 g,

3.71 mmol, 0.1당량), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.70 g, 1.85 mmol, 0.05당량)를 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 석유 에테르:에틸 아세테이트(300 mL, 5:1)로 세척하고 진공에서 건조시켰다. 표제 화합물을 적색 고체로 얻었다(15 g, 31.81 mmol, 85.81% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (s, 3 H) 4.15 (s, 2 H) 4.36 (d, $J=5.88$ Hz, 2 H) 4.55 (d, $J=5.75$ Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 3 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.42 (t, $J=7.44$ Hz, 2 H) 7.58 (d, $J=7.38$ Hz, 2 H) 7.67 (d, $J=3.00$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=8.88$ Hz, 1 H) 8.76 (d, $J=9.26$ Hz, 1 H) 9.79 (s, 1 H)

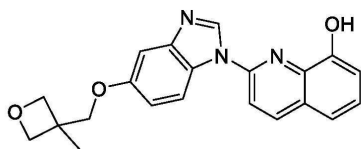
[0524] 단계 4. 2-[2-아미노-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]아닐리노]퀴놀린-8-올



[0525]

[0526] MeOH(300 mL) 중 8-벤질옥시-N-[4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]-2-니트로-페닐]퀴놀린-2-아민(10 g, 21.21 mmol, 1당량)의 혼합물에 Pd/C(5 g, 10% 순도)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 H_2 (15 psi) 하에 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 적색 고체로 얻었다(6 g, 미정제).

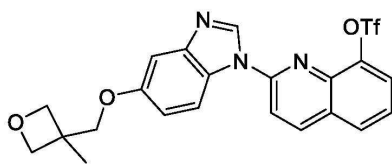
[0527] 단계 5. 2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀린-8-올



[0528]

[0529] 트리메톡시메탄(40 mL) 중 2-[2-아미노-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]아닐리노]퀴놀린-8-올(4.5 g, 12.81 mmol, 1당량)의 혼합물에 HCOOH (1.85 g, 38.42 mmol, 3당량)를 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃로 냉각하고, 석유 에테르(PE)(50 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 적색 고체로 얻었다(3.2 g, 8.85 mmol, 69.14% 수율). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (s, 3 H) 4.16 (s, 2 H) 4.35 (d, $J=5.75$ Hz, 2 H) 4.56 (d, $J=5.75$ Hz, 2 H) 7.11 (dd, $J=8.94, 2.44$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=7.19, 1.56$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=2.38$ Hz, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 2 H) 8.14 (d, $J=8.88$ Hz, 1 H) 8.55 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 8.64 (d, $J=8.88$ Hz, 1 H) 9.28 (s, 1 H)

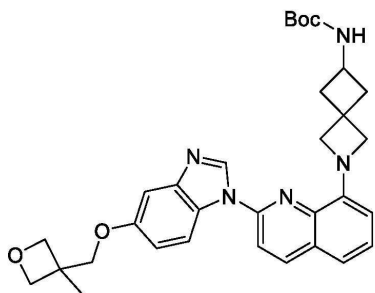
[0530] 단계 6. [2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]트리플루오로메탄설포네이트



[0531]

[0532] DMF(10 mL) 중 2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀린-8-올(1.5 g, 4.15 mmol, 1당량)의 혼합물에 Et_3N (840.00 mg, 8.30 mmol, 1.16 mL, 2당량) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐)메탄설포나미드(1.63 g, 4.57 mmol, 1.1당량)를 20℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)에 붓고 EtOAc(50 mL, 4x)로 추출했다. 조합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 적색 고체로 얻었다(1.0 g, 미정제).

[0533] 단계 8. N-[2-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]카바메이트



[0534]

[0535]

톨루엔(10 mL) 중 [2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]트리플루오로메탄설포네이트(200 mg, 405.31 μmol , 1당량) 및 *tert*-부틸 N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)카바메이트(86.04 mg, 405.31 μmol , 1당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (264.11 mg, 810.61 μmol , 2당량), BINAP(50.47 mg, 81.06 μmol , 0.2당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37.11 mg, 40.53 μmol , 0.1당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축한 다음 분취용-TLC(에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(170 mg, 305.94 μmol , 75.48% 수율).

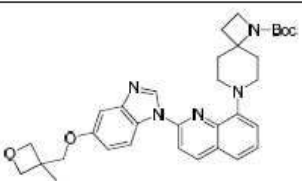
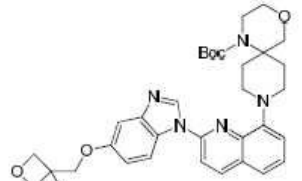
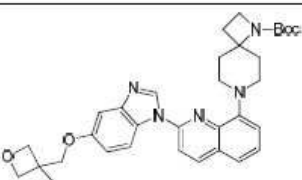
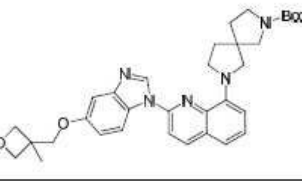
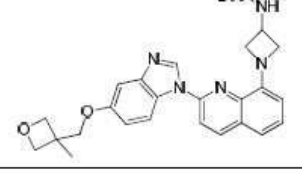
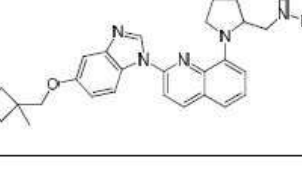
[0536]

중간체 2-7.

[0537]

적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 중간체 1에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 2 내지 7을 제조하였다.

표 1

Int. No.	화학명	구조	양 (mg)	순도 (%)
2	<i>tert</i> -부틸 7-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)-1,7-디아자스피로[3.6]노난-1-카복실레이트		25.9	95.88
3	<i>tert</i> -부틸 9-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.6]운데칸-1-카복실레이트		85	미정 제
4	<i>tert</i> -부틸 7-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)-1,7-디아자스피로[3.6]노난-1-카복실레이트		90	미정 제
5	<i>tert</i> -부틸 7-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트		11.4	95.3
6	<i>tert</i> -부틸 (1-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)아제티딘-3-일)카바메이트		28.2	97.6
7	<i>tert</i> -부틸 ((1-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)피롤리딘-2-일)메틸)카바메이트		37.5	미정 제

[0538]

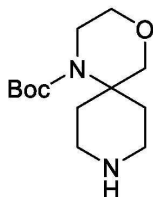
[0539]

중간체 8. *tert*-부틸 3-[[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]-8-퀴놀린]옥시]아제티딘-1-카복실레이트

[0540]

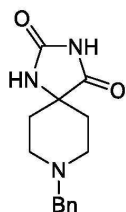
톨루엔(3 mL) 중 2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]퀴놀린-8-올(200 mg, 553.41 μ mol, 1당량), *tert*-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(124.61 mg, 719.44 μ mol, 1.3당량) 및 2-(트리부틸-포스파닐리덴)아세트오니트릴(200.35 mg, 830.12 μ mol, 1.5당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 후, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 얻고 이를 분취용-TLC(SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올, 10:1)로 황색 고체로 정제하였다(100 mg, 193.58 μ mol, 34.98% 수율).

[0541] 중간체 9. *tert*-부틸 4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-카복실레이트



[0542]

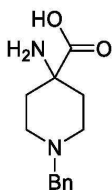
[0543] 단계 1. 8-벤질-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온



[0544]

[0545] MeOH(210 mL) 중 1-벤질피페리딘-4-온(29.4 g, 155.4 mmol, 28.8 mL, 1당량)의 용액을 H₂O(210 mL) 중 탄산암모니아(45.4 g, 574.8 mmol, 47.3 mL, 3.7당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고 H₂O(20 mL) 중 NaCN(7.7 g, 157.1 mmol, 1.0당량)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(42 g, 미정제).

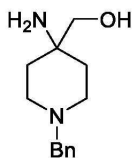
[0546] 단계 2. 4-아미노-1-벤질-피페리딘-4-카복실산



[0547]

[0548] H₂O(500 mL) 중 8-벤질-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-2,4-디온(42 g, 161.9 mmol, 1당량), LiOH·H₂O(33.9 g, 809.9 mmol, 5당량)의 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 pH 약 2가 될 때까지 HCl(12 N)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(21 g, 미정제).

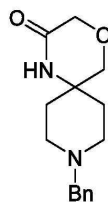
[0549] 단계 3. (4-아미노-1-벤질-4-피페리딜)메탄올



[0550]

[0551] LiAlH₄(3.2 g, 85.4 mmol, 2당량)를 THF(200 mL) 중 4-아미노-1-벤질-피페리딘-4-카복실산(10 g, 42.68 mmol, 1당량)의 혼합물에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 이어서 혼합물을 20℃로 냉각하고, 10 mL 물을 첨가한 다음, NaOH(15 mL, 1 M)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하고 여과하였다. 여액을 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다.

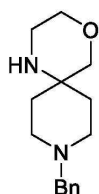
[0552] 단계 4. 9-벤질-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-온



[0553]

[0554] DCM(20 mL) 중 2-클로로아세틸 클로라이드(974.0 mg, 8.6 mmol, 685.9 μ L, 0.9당량)의 용액을 DCM(10 mL) 중 (4-아미노-1-벤질-4-피페리딜)메탄올(2.0 g, 9.1 mmol, 1당량) 및 Et₃N(918.6 mg, 9.1 mmol, 1.3 mL, 1당량)의 혼합물에 0℃에서 적가한 후 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 THF(20 mL)에 용해시키고, *t*-BuOK(3.1 g, 27.2 mmol, 3당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:메탄올 = 1:0 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(1.3 g, 4.9 mmol, 55.0% 수율).

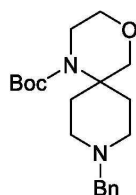
[0555] 단계 5. 9-벤질-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸



[0556]

[0557] LiAlH₄(947.7 mg, 24.9 mmol, 5당량)를 THF(50 mL) 중 9-벤질-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-온(1.3 g, 5.0 mmol, 1당량)의 혼합물에 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고 물(1 mL)을 첨가한 후, NaOH(1 mL, 수성, 1 M)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반한 다음 여과하였다. 여액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(1.2 g, 미정제).

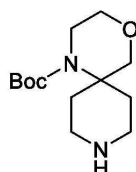
[0558] 단계 6. *tert*-부틸 9-벤질-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-카복실레이트



[0559]

[0560] DCM(10 mL) 중 9-벤질-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸(500 mg, 2.03 mmol, 1당량)의 혼합물에 Boc₂O(442.9 mg, 2.0 mmol, 466.3 μ L, 1당량)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(500 mg, 1.4 mmol, 71.1% 수율).

[0561] 단계 7. *tert*-부틸 4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-카복실레이트

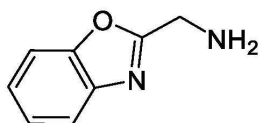


[0562]

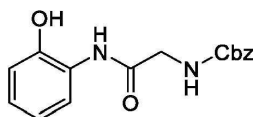
[0563] MeOH(5 mL) 중 *tert*-부틸 9-벤질-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-1-카복실레이트(200 mg, 577.3 μ mol, 1당량)의 혼합물에 Pd/C(100 mg, 10% 순도) 및 암모니아, 포름산(182.0 mg, 2.9 mmol, 5당량)을 25℃에서 첨가

한 후, 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(150 mg, 미정제).

[0564] **중간체 10. 벤조[d]옥사졸-2-일메탄아민**

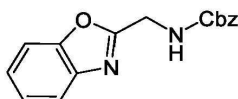


[0565]
[0566] 단계 1. 벤질 N-[2-(2-하이드록시아닐리노)-2-옥소-에틸]카바메이트



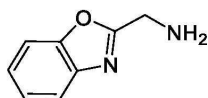
[0567]
[0568] DMF(20 mL) 중 2-(벤질옥시카보닐아미노)아세트산(6.33 g, 30.2 mmol, 1.1당량) 2-아미노페놀(3 g, 27.5 mmol, 1당량) 용액에 DIEA(7.11 g, 55.0 mmol, 9.58 mL, 2당량), HATU(12.5 g, 33.0 mmol, 1.2당량)를 한 번에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 100 mL 첨가로 켄칭하고, EtOAc 200 mL로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수 100 mL로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 EtOAc(30 mL)로 25℃에서 10분 동안 연화처리하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(3.6 g, 미정제).

[0569] 단계 2. 벤질 N-(1,3-벤족사졸-2-일메틸)카바메이트



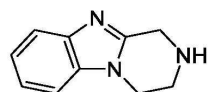
[0570]
[0571] 프로피온산(19.9 g, 268 mmol, 20 mL, 22.4당량) 중 벤질 N-[2-(2-하이드록시아닐리노)-2-옥소-에틸]카바메이트(3.6 g, 12.0 mmol, 1당량)의 혼합물 및 이어서 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50:1 내지 3:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(2.1 g, 미정제).

[0572] 단계 3. 1,3-벤족사졸-2-일메탄아민



[0573]
[0574] MeOH(50 mL) 중 벤질 N-(1,3-벤족사졸-2-일메틸)카바메이트(0.5 g, 1.77 mmol, 1당량), Pd/C(500 mg, 순도 10%), NH3·H2O(2 mL)의 혼합물을 탈기하고 H2(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 H2(15 psi) 분위기 하에 교반하였다. 이어서 생성된 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 적색 고체로 얻었다(235 mg, 미정제).

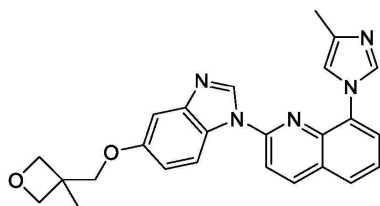
[0575] **중간체 11. 1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라진**



[0576]
[0577] H2O(3 mL) 중 NaOH(3 g, 75.0 mmol, 21.2당량)의 혼합물에 1H-벤즈이미다졸-2-일메탄아민(0.52 g, 3.53 mmol, 1당량), 테트라부틸암모늄, 브로마이드(45.6 mg, 141 μmol, 0.04당량)를 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다음으로, 10 mL의 DMF에 용해된 1,2-디브로모에탄(1.33 g, 7.07 mmol, 533 μL, 2당량)을 적가하고 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여

미정제 생성물을 얻었다. 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 5%-30%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(30 mg, 미정제).

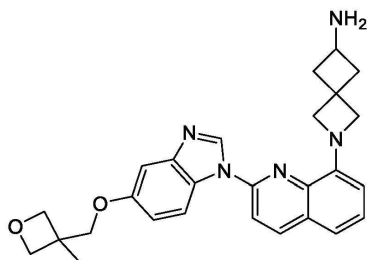
[0578] 실시예 1. 8-(4-메틸이미다졸-1-일)-2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀린



[0579]

[0580] 톨루엔(3 mL) 및 디옥산(0.6 mL) 중 [2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]트리플루오로메탄설포네이트(중간체 1, 단계 7, 0.1 g, 202.65 μ mol, 1당량), 4-메틸-1H-이미다졸(24.96 mg, 303.98 μ mol, 1.5당량), K_3PO_4 (86.03 mg, 405.31 μ mol, 2당량), $\text{Pd}2(\text{dba})_3$ (92.79 mg, 101.33 μ mol, 0.5당량) 및 디-*tert*-부틸-[2-(2,4,6-트라이소프로필페닐)페닐]포스판(43.03 mg, 101.33 μ mol, 0.5당량)의 혼합물을 탈기하고 $\text{N}_2(3x)$ 로 퍼징한 후, 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하고, 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-50%, 6분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(4 mg, 9.38 μ mol, 4.63% 수율, 99.766% 순도). ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ = 8.93 - 8.88 (m, 1H), 8.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.04 - 7.84 (m, 4H), 7.79 (dd, $J=1.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 2H), 6.86 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 4.40 - 4.36 (m, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 5.22 - 3.55 (m, 1H), 5.22 - 3.55 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 3H), 1.39 - 1.35 (m, 3H).

[0581] 실시예 2. 2-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민



[0582]

[0583] 트리플루오로아세트산(TFA, 1 mL) 및 DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 N-[2-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]카바메이트(중간체 1, 50 mg, 89.98 μ mol, 1당량)의 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 를 pH=7까지 첨가하였다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm x 10 μ m; 이동상: [물(10 mM NH_4HCO_3)-ACN], B%: 40%-65%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(14.7 mg, 29.49 μ mol, 32.77% 수율, 91.393% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (s, 3 H) 1.84 - 1.93 (m, 2 H) 2.36 - 2.41 (m, 2 H) 3.20 - 3.24 (m, 1 H) 4.08 - 4.25 (m, 6 H) 4.35 (d, $J=5.75$ Hz, 2 H) 4.56 (d, $J=5.75$ Hz, 2 H) 6.65 (br d, $J=6.63$ Hz, 1 H) 7.11 (br d, $J=8.76$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.75$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 2 H) 7.97 (d, $J=8.88$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=9.01$ Hz, 1 H) 8.49 (d, $J=8.88$ Hz, 1 H) 8.95 (s, 1 H).

[0584] 실시예 3-9.

[0585] 실시예 3 내지 9를 상기 기재된 적절한 중간체 화합물로 시작하여 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 실시예 3 및 6-9의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 2B에 나타낸다.

[0586] [표 2A]

Ex. No.	화합물명	구조	양 (mg)	순도 (%)
3	2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-8-(1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)퀴놀린		25.9	96.88
6	2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-8-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)퀴놀린		11.4	96.3
7	1-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)아세트아미노		28.2	97.6
8	(1-(2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린-8-일)피롤리딘-2-일)메탄아민		37.5	미정제
9	8-(아세트아미노-2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린		9.3	99.1

[0587]

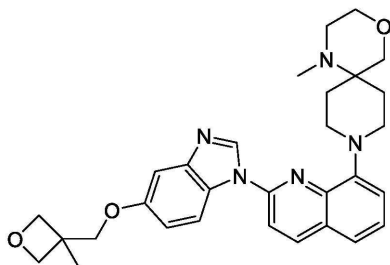
[0588] [표 2B]

Ex. No.	¹ H-NMR 데이터
3	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ : 1.43 (s, 3 H) 1.85 - 2.18 (m, 6 H) 2.64 - 2.78 (m, 2 H) 3.06 (br s, 2 H) 3.76 (br d, J=7.75 Hz, 2 H) 4.16 (br s, 2 H) 4.35 (d, J=5.75 Hz, 2 H) 4.56 (d, J=5.75 Hz, 2 H) 7.08 - 7.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.40 (br s, 1 H) 7.50 (br t, J=7.60 Hz, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 8.13 - 8.24 (m, 1 H) 8.55 (d, J=8.88 Hz, 1 H) 8.83 - 9.01 (m, 1 H) 9.16 - 9.23 (m, 1 H)
6	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ : 1.34 - 1.47 (m, 3 H) 1.88 - 2.13 (m, 4 H) 3.15 - 3.25 (m, 4 H) 3.66 - 3.68 (m, 1 H) 3.67 (br s, 1 H) 3.79 - 3.85 (m, 2 H) 4.11 - 4.17 (m, 2 H) 4.30 - 4.37 (m, 2 H) 4.50 - 4.59 (m, 2 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.08 - 7.13 (m, 1 H) 7.35 - 7.49 (m, 3 H) 7.97 - 8.02 (m, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H) 8.35 - 8.41 (m, 1 H) 8.48 - 8.53 (m, 1 H) 8.95 - 9.03 (m, 1 H)
7	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ : 1.41 (s, 3 H) 3.69 - 3.75 (m, 2 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 4.13 - 4.17 (m, 2 H) 4.31 - 4.36 (m, 2 H) 4.46 - 4.57 (m, 4 H) 6.66 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.82, 2.06 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.37 - 7.47 (m, 2 H) 7.96 (d, J=8.76 Hz, 1 H) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 8.49 (d, J=8.75 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H)
8	400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ : 9.06 (s, 1H), 8.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 4.56 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.34 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.43 (br d, J=4.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.16 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.83 (m, 3H), 1.42 (s, 3H)
9	400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄ , δ : 9.03 (s, 1H), 8.91 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=2.2, 8.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.35 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 4.75 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 4H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 1.51 (s, 3H)

[0589]

[0590]

실시예 10. 1-메틸-9-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸

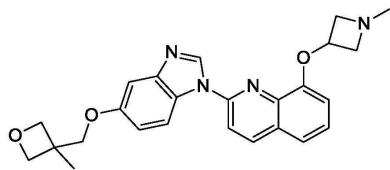


[0591]

[0592]

MeOH(4 mL) 중 9-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸(실시예 4, 85 mg, 170.1 μmol, 1당량)의 용액에 AcOH(10.2 mg, 170.1 μmol, 1당량)를 pH 약 5까지 첨가한 다음, HCHO(25.5 mg, 850.7 μmol, 5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 다음으로, NaBH₃CN(32.1 mg, 510.4 μmol, 3당량)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하고 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-55%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 담황색 고체로 얻었다(32.1 mg, 62.3 μmol, 36.6% 수율, 99.6% 순도).
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.15 (s, 1H), 8.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 4.52 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.32 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.62 (br d, J=8.6 Hz, 6H), 2.91 (br t, J=11.1 Hz, 2H), 2.59 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 1.64 (br d, J=13.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 3H).

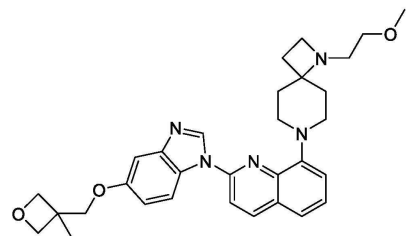
[0593] 실시예 11. 8-((1-메틸아제티딘-3-일)옥시)-2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린



[0594]

[0595] 9-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸을 8-(아제티딘-3-일옥시)-2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린으로 치환하여, 표제 화합물을 실시예 10에 기재된 절차에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 9.00 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.09 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.49 (br dd, $J = 5.1, 9.3$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)

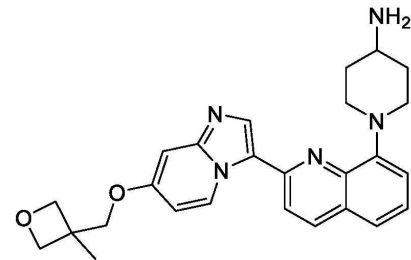
[0596] 실시예 12. 8-[1-(2-메톡시에틸)-1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]-2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀린



[0597]

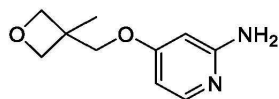
[0598] MeCN(5 mL) 중 8-(1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀린(실시예 5, 75 mg, 160 μmol , 1당량) 및 1-브로모-2-메톡시-에탄(88.8 mg, 639 μmol , 60.0 μL , 4당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민(DIEA, 61.9 mg, 479 μmol , 83.5 μL , 3당량)을 25℃에서 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B: 25%-55%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(20.3 mg, 37.12 μmol , 23.24% 수율, 96.481% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.34 - 1.45 (m, 3 H) 1.81 - 1.95 (m, 4 H) 1.99 - 2.11 (m, 2 H) 2.66 - 2.75 (m, 4 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 3.26 - 3.29 (m, 3 H) 3.37 - 3.39 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 2 H) 4.12 - 4.16 (m, 2 H) 4.31 - 4.36 (m, 2 H) 4.51 - 4.56 (m, 2 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.37 - 7.41 (m, 1 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 8.13 - 8.17 (m, 1 H) 8.52 - 8.57 (m, 1 H) 8.92 - 8.97 (m, 1 H) 9.14 - 9.21 (m, 1 H).

[0599] 실시예 13. 1-(2-(7-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)퀴놀린-8-일)피페리딘-4-아민



[0600]

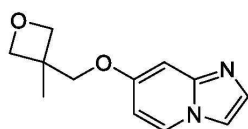
[0601] 단계 1. 4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]피리딘-2-아민



[0602]

[0603] DMSO(150 mL) 중 4-클로로피리딘-2-아민(5 g, 38.9 mmol, 1당량) 및 (3-메틸옥세탄-3-일)메탄올(4.37 g, 42.8 mmol, 4.24 mL, 1.1당량)의 혼합물에 CsF(5.91 g, 38.9 mmol, 1.43 mL, 1당량) 및 *t*-BuOK(8.73 g, 77.8 mmol, 2당량)를 20℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(100 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(100 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 H₂O(100 mL), 포화 수성 NH₄Cl(100 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(3.19 g, 미정제).

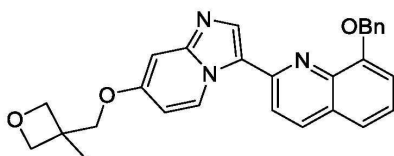
[0604] 단계 2. 7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-*a*]피리딘



[0605]

[0606] EtOH(150 mL) 중 4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]피리딘-2-아민(3.19 g, 16.4 mmol, 1당량)의 혼합물에 NaHCO₃(5.52 g, 65.7 mmol, 2.56 mL, 4당량) 및 2-클로로아세트알데히드(4.83 g, 24.6 mmol, 3.96 mL, 1.5당량)를 20℃에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 EtOH를 제거한 다음 EtOAc(100 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 포화 수성 NH₄Cl(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(3.58 g, 미정제).

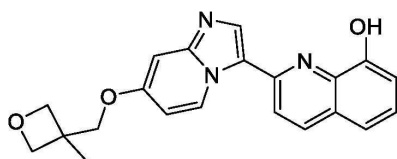
[0607] 단계 3. 8-벤질옥시-2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]퀴놀린



[0608]

[0609] 디옥산(30 mL) 중 7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-*a*]피리딘(1 g, 4.58 mmol, 1당량), 8-벤질옥시-2-클로로-퀴놀린(1.36 g, 5.04 mmol, 1.1당량) 및 K₂CO₃(1.27 g, 9.16 mmol, 2당량)의 용액에 물(0.5 mL), Pd(OAc)₂(103 mg, 458 μmol, 0.1당량), 및 Pd(PPh₃)₄(529 mg, 458 μmol, 0.1당량)를 15℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트/메탄올 = 3:1:0 내지 0:5:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(940 mg, 미정제).

[0610] 단계 4. 2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]퀴놀린-8-올

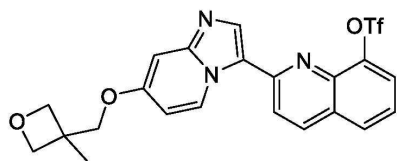


[0611]

[0612] MeOH(150 mL) 중 8-벤질옥시-2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]퀴놀린(900 mg, 1.99 mmol, 1당량) 및 Pd/C(900 mg, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고 H₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 H₂ 분위기(15 psi) 하에 교반한 후, 45℃에서 추가 4시간 동안 H₂ 분위기(15 psi) 하에 교반하였다.

혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(395 mg, 미정제).

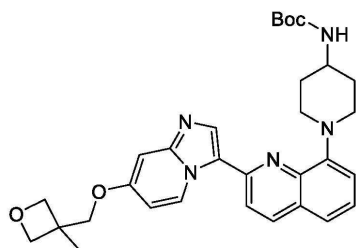
[0613] 단계 5. [2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-8-퀴놀릴]트리플루오로메탄설포네이트



[0614]

[0615] DMF(3 mL) 중 2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]퀴놀린-8-올(180 mg, 498 μ mol, 1당량) 및 Et₃N(101 mg, 996 μ mol, 139 μ L, 2당량)의 용액에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐)메탄설포아미드(196 mg, 548 μ mol, 1.1당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(85 mg, 미정제).

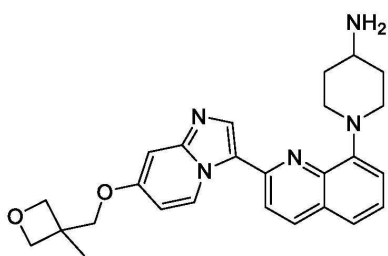
[0616] 단계 6. tert-부틸 N-[1-[2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-8-퀴놀릴]-4-피페리딜]카바메이트



[0617]

[0618] 톨루엔(4 mL) 중 [2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-8-퀴놀릴]트리플루오로메탄설포네이트(85 mg, 172 μ mol, 1당량), tert-부틸 N-(4-피페리딜)카바메이트(40.0 mg, 189 μ mol, 1.1당량), Cs₂CO₃(112 mg, 345 μ mol, 2당량), BINAP(21.5 mg, 34.5 μ mol, 0.2당량) 및 Pd₂(dba)₃(15.8 mg, 17.2 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 생성된 잔류물을 분취용-TLC(에틸 아세테이트:메탄올 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(50 mg, 미정제).

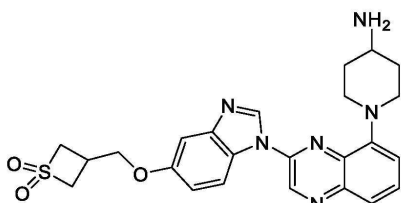
[0619] 단계 7. 1-[2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-8-퀴놀릴]피페리딘-4-아민



[0620]

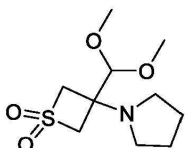
[0621] DCM(2 mL) 및 TFA(0.2 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[2-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-8-퀴놀릴]-4-피페리딜]카바메이트(50 mg, 92.0 μ mol, 1당량)의 혼합물을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. DCM을 N₂ 하에 제거하고, MeOH(2 mL)를 첨가하였다. NaHCO₃를 혼합물에 pH 7까지 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 농축하고, 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μ m; 이동상: [물(0.2% FA)-ACN]; B%: 5%-35%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(4.3 mg, 8.23 μ mol, 8.95% 수율, 93.715% 순도, FA). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.41 - 1.44 (m, 3 H) 1.80 - 1.93 (m, 2 H) 2.03 - 2.12 (m, 2 H) 2.72 - 2.82 (m, 2 H) 3.08 (br d, J=2.81 Hz, 1 H) 3.76 - 3.80 (m, 2 H) 4.22 - 4.26 (m, 2 H) 4.33 - 4.38 (m, 2 H) 4.53 - 4.58 (m, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 3 H) 7.42 - 7.47 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 8.11 - 8.14 (m, 1 H) 8.28 - 8.32 (m, 1 H) 8.36 - 8.48 (m, 2 H) 8.52 - 8.56 (m, 1 H) 10.39 - 10.46 (m, 1 H).

[0622] 실시예 14. 3-(((1-(8-(4-아미노피페리딘-1-일)퀴녹살린-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)옥시)메틸)티에탄 1,1-디옥시드



[0623]

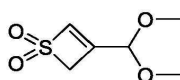
[0624] 단계 1. 3-(디메톡시메틸)-3-피롤리딘-1-일-티에탄 1,1-디옥시드



[0625]

[0626] 디에틸 에테르(15 mL) 중 메탄설포닐 클로라이드(7.36 g, 64.2 mmol, 4.97 mL, 1.1당량)의 용액을 디에틸 에테르(30 mL) 중 1-[1-(디메톡시메틸)비닐]피롤리딘(10 g, 58.4 mmol, 1당량) 및 Et₃N(6.50 g, 64.2 mmol, 8.94 mL, 1.1당량)의 혼합물에 0℃에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60 mL)에 붓고 수층을 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(13 g, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.82 (br s, 4 H) 2.78 - 2.86 (m, 4 H) 3.56 (s, 6 H) 4.09 (br d, J=14.38 Hz, 2 H) 4.28 (br d, J=14.63 Hz, 2 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H).

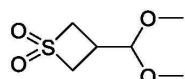
[0627] 단계 2: 3-(디메톡시메틸)-2H-티에트 1,1-디옥시드



[0628]

[0629] DCM(20 mL) 중 메틸 트리플루오로메탄설포네이트(11.3 g, 68.8 mmol, 7.53 mL, 1.1당량)의 용액에 DCM(100 mL) 중 3-(디메톡시메틸)-3-피롤리딘-1-일-티에탄 1,1-디옥시드(15.6 g, 62.6 mmol, 1당량)를 0℃에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. DCM(30 mL) 중 Et₃N(6.96 g, 68.8 mmol, 9.58 mL, 1.1당량)을 첨가하고 생성된 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(60 mL) 및 HCl(15 mL, 1 N)의 혼합물에 붓고, DCM(50 mL, 3x)으로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(5.7 g, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.37 (s, 6 H) 4.39 - 4.52 (m, 2 H) 5.16 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H)

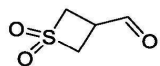
[0630] 단계 3. 3-(디메톡시메틸)티에탄 1,1-디옥시드



[0631]

[0632] EtOH(200 mL) 중 3-(디메톡시메틸)-2H-티에트 1,1-디옥시드(5.6 g, 31.4 mmol, 1당량)의 혼합물에 Pd/C(3 g, 10% 순도)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 H₂ 분위기(50 psi) 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(4.95 g, 미정제). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 2.72 - 2.88 (m, 1 H) 3.30 - 3.48 (m, 6 H) 3.95 - 4.16 (m, 4 H) 4.52 (d, J=6.17 Hz, 1 H).

[0633] 단계 4. 1,1-디옥소티에탄-3-카브알데히드



[0634]

[0635] HCl(20 mL, 1 N) 중 3-(디메톡시메틸)티에탄 1,1-디옥시드(1.37 g, 7.60 mmol, 1당량)의 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL, 3x)로 추출하고, 조합한 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(434 mg, 3.24 mmol, 42.56% 수율).

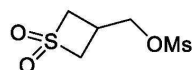
[0636] 단계 5. (1,1-디옥소티에탄-3-일)메탄올



[0637]

[0638] MeOH(3 mL) 중 1,1-디옥소티에탄-3-카브알데히드(150 mg, 1.12 mmol, 1당량)의 혼합물에 NaBH₄(63.5 mg, 1.68 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. H₂O(0.5 mL)를 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. DCM을 생성된 잔류물에 첨가한 다음, 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(86 mg, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 3.82 - 3.88 (m, 2 H) 3.93 - 4.04 (m, 2 H) 4.13 - 4.24 (m, 2 H).

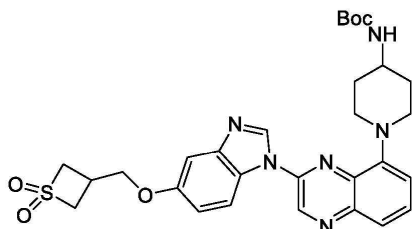
[0639] 단계 6. (1,1-디옥소티에탄-3-일)메틸 메탄설포네이트



[0640]

[0641] DCM(3 mL) 중 (1,1-디옥소티에탄-3-일)메탄올(86 mg, 631.57 μmol, 1당량) 및 Et₃N(128 mg, 1.26 mmol, 176 μL, 2당량)의 용액에 MsCl(109 mg, 947 μmol, 73.3 μL, 1.5당량)을 0℃에서 첨가한 후, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)에 첨가한 다음, DCM(3 mL, 3x)으로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수(2 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:2)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(10 mg, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 3.07 - 3.13 (m, 3 H) 3.96 - 4.04 (m, 2 H) 4.23 - 4.35 (m, 2 H) 4.39 - 4.46 (m, 2 H).

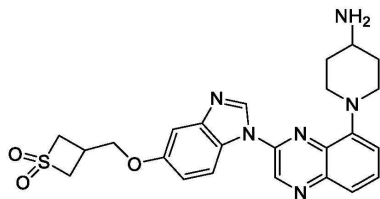
[0642] 단계 7. tert-부틸 N-[1-[3-[5-[(1,1-디옥소티에탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴녹살린-5-일]-4-피페리딘]카바메이트



[0643]

[0644] DMF(2 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[3-(5-하이드록시벤즈이미다졸-1-일)퀴녹살린-5-일]-4-피페리딘]카바메이트(24 mg, 52.1 μmol, 1당량), (1,1-디옥소티에탄-3-일)메틸 메탄설포네이트(10 mg, 46.7 μmol), Cs₂CO₃(34.0 mg, 104 μmol, 2당량) 및 KI(8.65 mg, 52.1 μmol, 1당량)의 혼합물을 70℃에서 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(10 mL)에 부은 다음, EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수(10 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(50 mg, 미정제).

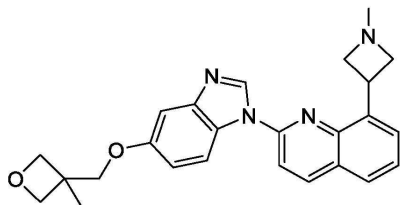
[0645] 단계 8. 1-[3-[5-[(1,1-디옥소티에탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀살린-5-일]피페리딘-4-아민



[0646]

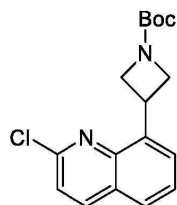
[0647] EtOAc(HCl 2M)(2 mL) 중 *tert*-부틸 N-[1-[3-[5-[(1,1-디옥소티에탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀살린-5-일]-4-피페리딘]카바메이트(50 mg, 86.4 μ mol, 1당량)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm*5 μ m; 이동상: [물 (0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 22%-42%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(4.3 mg, 8.77 μ mol, 10.15% 수율, 97.629% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.65 - 1.76 (m, 2 H) 1.93 - 2.00 (m, 2 H) 2.74 - 2.94 (m, 4 H) 2.97 - 3.12 (m, 2 H) 3.71 - 3.81 (m, 2 H) 4.06 - 4.15 (m, 2 H) 4.24 - 4.30 (m, 2 H) 4.31 - 4.41 (m, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.32 - 7.37 (m, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 2 H) 8.74 - 8.80 (m, 1 H) 9.34 - 9.38 (m, 1 H) 9.62 - 9.65 (m, 1 H).

[0648] 실시예 15. 8-(1-메틸아제티딘-3-일)-2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린



[0649]

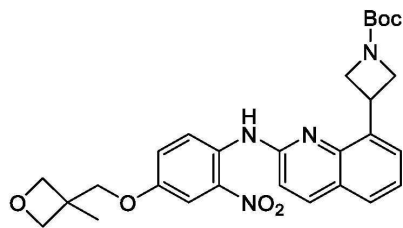
[0650] 단계 1. *tert*-부틸 3-(2-클로로-8-퀴놀릴)아제티딘-1-카복실레이트



[0651]

[0652] DME(3 mL) 중 8-브로모-2-클로로-퀴놀린(100 mg, 412.4 μ mol, 1당량), *tert*-부틸 3-요오도아제티딘-1-카복실레이트(175.1 mg, 618.6 μ mol, 1.5당량), 디클로로니켈;1,2-디메톡시에탄(453.0 μ g, 2.1 μ mol, 0.005당량), 4-*tert*-부틸-2-(4-*tert*-부틸-2-피리딜)피리딘(553.4 μ g, 2.1 μ mol, 0.005당량) 및 비스[3,5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]이리듐, 4-*tert*-부틸-2-(4-*tert*-부틸-2-피리딜)피리딘, 헥사플루오로포스페이트(4.6 mg, 4.1 μ mol, 0.01당량), Na_2CO_3 (87.4 mg, 824.7 μ mol, 2당량) 및 트리스(트리메틸실릴)실란(TMSS, 102.5 mg, 412.4 μ mol, 127.2 μ L, 1당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 및 34 W 청색 LED 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40 mL)에 첨가하고 EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(240 mg, 미정제).

[0653] 단계 2. *tert*-부틸 3-[2-[4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]-2-니트로-아닐리노]-8-퀴놀릴]아제티딘-1-카복실레이트



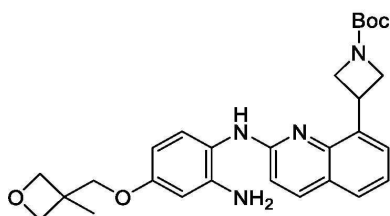
[0654]

[0655]

디옥산(2 mL) 중 4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]-2-니트로-아닐린(25 mg, 104.9 μ mol, 1당량), *tert*-부틸 3-(2-클로로-8-퀴놀릴)아제티딘-1-카복실레이트(46.8 mg, 146.9 μ mol, 1.4당량), Cs_2CO_3 (68.4 mg, 209.9 μ mol, 2당량), BINAP(13.1 mg, 20.9 μ mol, 0.2당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.6 mg, 10.5 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 다음 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반했다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 첨가하고 EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(37 mg, 미정제).

[0656]

단계 3. *tert*-부틸 3-[2-[2-아미노-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]아닐리노]-8-퀴놀릴]아제티딘-1-카복실레이트



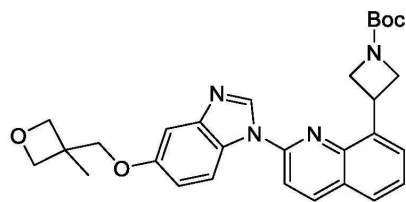
[0657]

[0658]

EtOAc(20 mL) 중 *tert*-부틸 3-[2-[4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]-2-니트로-아닐리노]-8-퀴놀릴]아제티딘-1-카복실레이트(470.0 mg, 902.9 μ mol, 1당량) 및 Pd/C(200 mg, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고 H_2 (3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 H_2 분위기 하에(15 psi) 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(420 mg, 미정제).

[0659]

단계 4. *tert*-부틸 3-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]아제티딘-1-카복실레이트



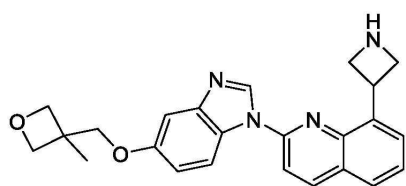
[0660]

[0661]

트리메틸오르토포르메이트(5 mL) 중 *tert*-부틸 3-[2-[2-아미노-4-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]아닐리노]-8-퀴놀릴]아제티딘-1-카복실레이트(0.8 g, 1.6 mmol, 1당량)의 용액에 HCOOH (235.0 mg, 4.9 mmol, 3당량)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각하고, 석유 에테르(50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(270 mg, 미정제).

[0662]

단계 5. 8-(아제티딘-3-일)-2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]퀴놀린



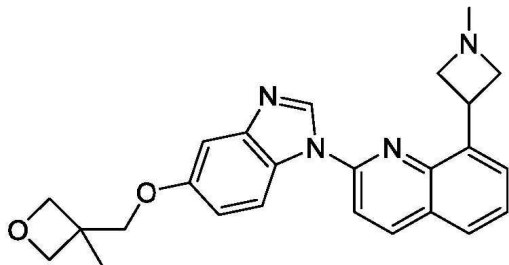
[0663]

[0664]

DCM(1.5 mL) 중 *tert*-부틸 3-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]아제티딘-1-카복

실레이트(30 mg, 59.9 μ mol, 1당량)의 용액에 TFA (92.4 mg, 810.4 μ mol, 60.0 μ L, 13.5당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 생성된 잔류물을 MeOH(2 mL)에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민을 pH 약 8까지 용액에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(25 mg 미정제).

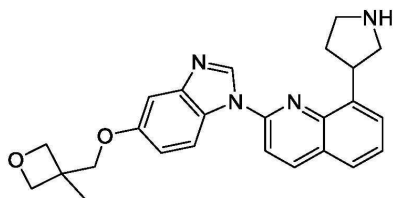
[0665] 단계 6. 8-(1-메틸아제티딘-3-일)-2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]퀴놀린



[0666]

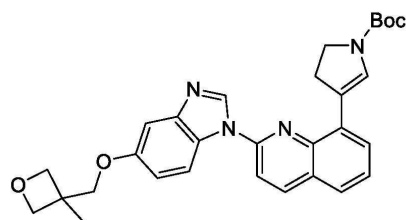
[0667] MeOH(1 mL) 중 8-(아제티딘-3-일)-2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]퀴놀린(25 mg, 62.4 μ mol, 1당량)의 용액에 AcOH(3.8 mg, 62.4 μ mol, 3.6 μ L, 1당량)를 pH 약 5까지 첨가한 다음, HCHO(18.8 mg, 624.3 μ mol, 17.2 μ L, 10당량)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 다음으로, NaBH₃CN(11.8 mg, 187.3 μ mol, 3당량)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(4.0 mg, 9.6 μ mol, 15.4% 수율, 99.3% 순도). ¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ : 8.92 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 6.9, 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 4.80 - 4.63 (m, 3H), 4.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.10 (br t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.39 (br t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

[0668] 실시예 16. 2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-8-(피롤리딘-3-일)퀴놀린



[0669]

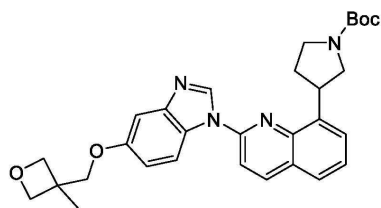
[0670] 단계 1. tert-부틸 4-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]-8-퀴놀린]-2,3-디하이드로피롤-1-카복실레이트



[0671]

[0672] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 [2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]-8-퀴놀린]트리플루오로메탄설포네이트(100 mg, 202.7 μ mol, 1당량), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,3-디하이드로피롤-1-카복실레이트(89.7 mg, 303.9 μ mol, 1.5당량), Na₂CO₃(42.9 mg, 405.3 μ mol, 2당량), Pd(dppf)Cl₂(14.8 mg, 20.3 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 50:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(200 mg, 미정

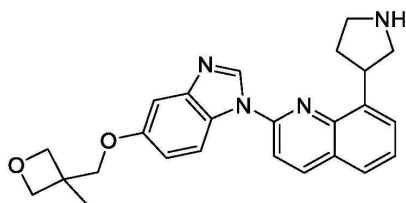
제).

[0673] 단계 2. *tert*-부틸 3-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]피롤리딘-1-카복실레이트

[0674]

[0675] EtOAc(10 mL) 중 *tert*-부틸 4-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]-2,3-디하이드로피롤-1-카복실레이트(150 mg, 292.6 μ mol, 1당량) 및 Pd/C(20 mg, 97.5 μ mol, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고 H₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 H₂ 분위기(15 psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(190 mg, 미정제).

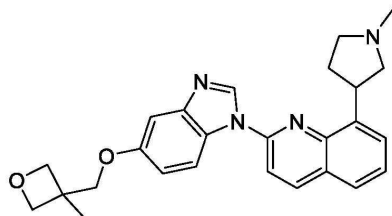
[0676] 단계 3. 2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-피롤리딘-3-일-퀴놀린



[0677]

[0678] TFA(0.1 mL) 및 DCM(1 mL) 중 *tert*-부틸 3-[2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]피롤리딘-1-카복실레이트(70 mg, 136.0 μ mol, 1당량)의 혼합물을 15℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 생성된 잔류물을 MeOH(2 mL)에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민(DIEA)을 pH 약 8까지 용액에 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters X bridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(5.3 mg, 12.1 μ mol, 8.9% 수율, 94.8% 순도). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ : 9.00 - 8.94 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.46 - 8.39 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.78 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 3.4, 7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 4.71 (dd, *J* = 2.1, 5.9 Hz, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 1.5, 5.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.65 (br dd, *J* = 7.9, 10.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H)

[0679] 실시예 17. 2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-8-(1-메틸피롤리딘-3-일)퀴놀린

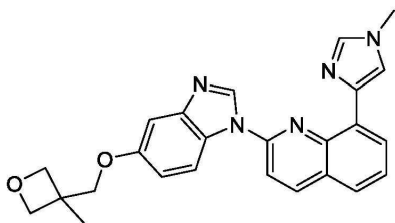


[0680]

[0681] MeOH(1 mL) 중 2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤즈이미다졸-1-일]-8-피롤리딘-3-일-퀴놀린(실시예 16, 56 mg, 135.1 μ mol, 1당량)의 용액에 AcOH(8.1 mg, 135.1 μ mol, 1당량)를 용액이 pH 약 5에 도달할 때까지 첨가한 후, HCHO(40.6 mg, 1.4 mmol, 10당량)를 15℃에서 30분 동안 첨가했다. 다음으로, NaBH₃CN(25.5 mg, 405.3 μ mol, 3당량)을 첨가하고 혼합물을 35℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 15%-65%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(3 mg, 6.6 μ mol, 14.2%

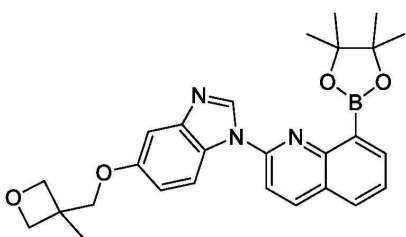
수율, 94.7% 순도). ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 9.03 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 3.1, 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 3.38 (br s, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.79 (br t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.53 (s, 3H).

[0682] 실시예 18. 8-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-(5-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)퀴놀린



[0683]

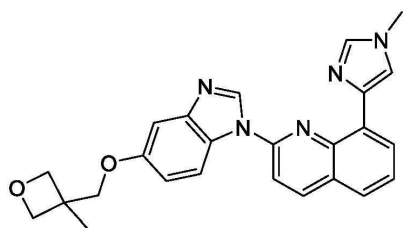
[0684] 단계 1. 2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]-8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린



[0685]

[0686] 디옥산(2 mL) 중 [2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]트리플루오로메탄설포네이트(200 mg, 405.3 μmol , 1당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(113.2 mg, 445.8 μmol , 1.1당량), KOAc(119.3 mg, 1.2 mmol, 3당량), 및 Pd(dppf)Cl₂(29.7 mg, 40.5 μmol , 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(190 mg, 미정제).

[0687] 단계 2. 8-(1-메틸이미다졸-4-일)-2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]퀴놀린

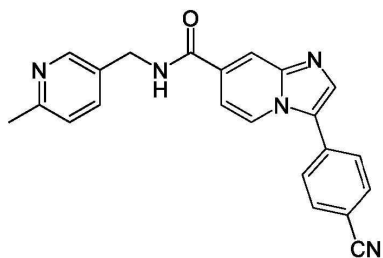


[0688]

[0689] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 [2-[5-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]벤조이미다졸-1-일]-8-퀴놀릴]보론산(160 mg, 411.1 μmol , 1당량), 4-브로모-1-메틸-이미다졸(99.3 mg, 616.6 μmol , 1.5당량), Na₂CO₃(130.7 mg, 1.2 mmol, 3당량), 4-디tert-부틸포스포닐-N,N-디메틸아닐린; 디클로로팔라듐(29.1 mg, 41.1 μmol , 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 첨가하고 EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%-45%, 8 분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(8.5 mg, 19.7 μmol , 4.8% 수율, 98.8% 순도). ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ : 8.95 (s, 1H), 8.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d,

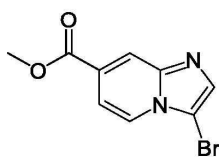
$J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.3, 8.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

[0690] 실시예 19. 3-(4-시아노페닐)-N-[(6-메틸-3-피리딜)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[0691]

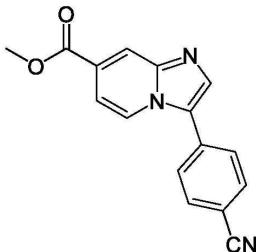
[0692] 단계 1. 메틸 3-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트



[0693]

[0694] 메틸 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(760 mg, 4.31 mmol, 1당량)를 DMF(10 mL) 중 NBS(844.60 mg, 4.75 mmol, 1.1당량)와 혼합한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(30 mL)의 첨가로 켄칭하고 EtOAc(150 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(1.1 g, 미정제).

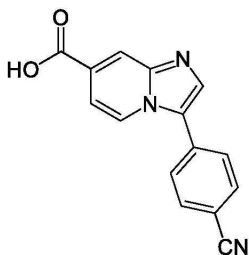
[0695] 단계 2: 메틸 3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트



[0696]

[0697] 디옥산(20 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 메틸 3-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(750 mg, 2.94 mmol, 1당량), (4-시아노페닐)보론산(518.47 mg, 3.53 mmol, 1.2당량), Na₂CO₃(623.30 mg, 5.88 mmol, 2당량), Pd(dppf)Cl₂(215.15 mg, 294.04 μmol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂로 퍼징한 후(3x), 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 MeOH(30 mL)로 25℃에서 30분 동안 연화처리하고, 여과하고, 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 회색 고체로 얻었다(300 mg, 미정제).

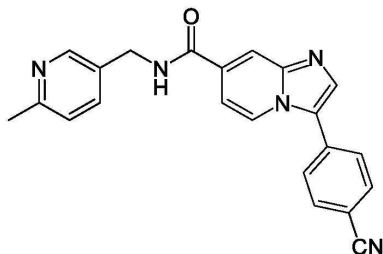
[0698] 단계 3. 3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산



[0699]

[0700] MeOH(30 mL), THF(10 mL) 및 H₂O(5 mL) 중 메틸 3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(280 mg, 1.01 mmol, 1당량), NaOH(80.79 mg, 2.02 mmol, 2당량)의 혼합물을 제조하고, 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH 및 THF를 제거한 다음, HCl(12 N; 1 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(300 mg, 미정제).

[0701] 단계 4. 3-(4-시아노페닐)-N-[(6-메틸-3-피리딜)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[0702]

[0703] DMF(3 mL) 중 3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산(70 mg, 265.91 μ mol, 1당량), (6-메틸-3-피리딜)메탄아민(35.73 mg, 292.50 μ mol, 1.1당량) 및 DIEA(68.73 mg, 531.81 μ mol, 92.63 μ L, 2당량)의 혼합물을 제조한 다음, HATU(151.66 mg, 398.86 μ mol, 1.5당량)를 첨가하고 생성된 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 15%-45%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(62.4 mg, 169.52 μ mol, 63.75% 수율, 99.810% 순도). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.35 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.65 (dd, J=2.2, 7.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=1.6, 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

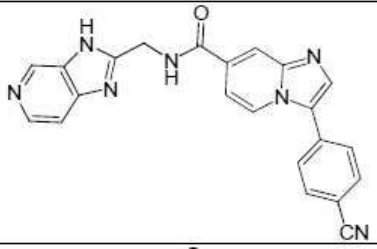
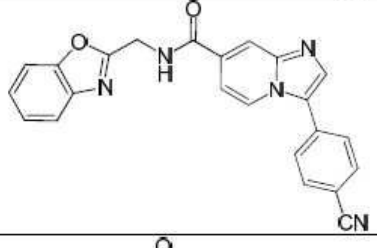
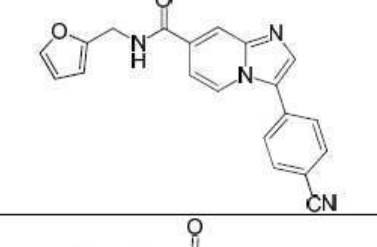
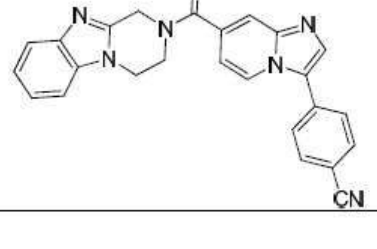
[0704] 실시예 20-28.

[0705] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 19에 기재된 절차에 따라 실시예 20 내지 28을 제조하였다. 실시예 20-28의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 3B에 나타낸다.

[0706] [표 3A]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
20	3-(4-시아노페닐)-N-(피리다진-4-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		45.2 mg	99.75%
21	3-(4-시아노페닐)-N-(피라진-2-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		22.8 mg	100%
22	N-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		27.0 mg	100%
23	3-(4-시아노페닐)-N-((1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		10.4 mg	98.89%
24	3-(4-시아노페닐)-N-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		25.5 mg	99.1%

[0707]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
25	N-((3H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메틸)-3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		21.5 mg	100%
26	N-(벤조[d]옥사졸-2-일메틸)-3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		29 mg	96.7%
27	3-(4-시아노페닐)-N-(푸란-2-일메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드		8.0 mg	93.1%
28	4-(7-(1,2,3,4-테트라하이드로벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피라진-2-카보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조니트릴		9.7 mg	99.5%

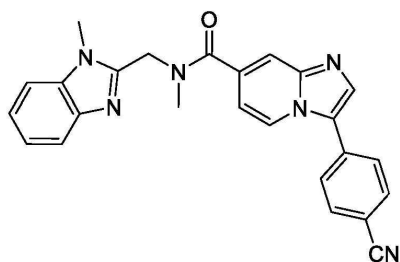
[0708]

[0709] [표 3B]

Ex. No.	¹ H-NMR 데이터
20	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.47 (t, J=5.8 Hz, 1H), 9.28 - 9.22 (m, 1H), 9.18 (dd, J=1.2, 5.3 Hz, 1H), 8.82 - 8.72 (m, 1H), 8.34 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.63 (dd, J=2.4, 5.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=1.9, 7.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.8 Hz, 2H)
21	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.49 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.57 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.98 - 7.95 (m, 2H), 7.48 (dd, J=1.8, 7.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J=5.6 Hz, 2H)
22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4.71 - 4.77 (m, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 7.42 - 7.59 (m, 3 H) 7.94 - 7.99 (m, 2 H) 8.00 - 8.05 (m, 2 H) 8.12 - 8.16 (m, 1 H) 8.34 - 8.38 (m, 1 H) 8.77 - 8.82 (m, 1 H) 9.46 - 9.52 (m, 1 H) 12.23 - 12.44 (m, 1 H)
23	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.45 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.83 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)
24	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.35 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.77 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.10 (m, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 4.63 (d, J=5.6 Hz, 2H)
25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 4.91 (d, J=5.51 Hz, 2 H) 7.59 (dd, J=7.28, 1.54 Hz, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 2 H) 8.02 - 8.08 (m, 2 H) 8.12 (d, J=6.39 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.59 (d, J=6.40 Hz, 1 H) 8.86 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 9.80 (t, J=5.62 Hz, 1 H)
26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 4.82 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H) 7.48 (dd, J=7.32, 1.19 Hz, 1 H) 7.69 - 7.76 (m, 2 H) 7.93 - 8.07 (m, 4 H) 8.14 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.79 (d, J=7.25 Hz, 1 H) 9.62 (br t, J=5.50 Hz, 1 H)
27	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 9.27 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 4H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.47 (dd, J=1.8, 7.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=1.8, 3.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J=5.6 Hz, 2H)
28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 3.87 - 4.24 (m, 2 H) 4.28 (br d, J=4.63 Hz, 2 H) 5.04 (br s, 2 H) 7.10 - 7.28 (m, 3 H) 7.53 (br d, J=8.16 Hz, 2 H) 7.92 - 7.98 (m, 3 H) 8.00 - 8.04 (m, 2 H) 8.10 (s, 1 H) 8.77 (d, J=7.06 Hz, 1 H)

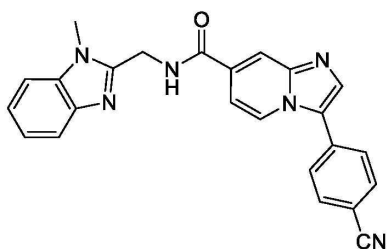
[0710]

[0711] 실시예 29. 3-(4-시아노페닐)-N-메틸-N-[(1-메틸벤즈이미다졸-2-일)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[0712]

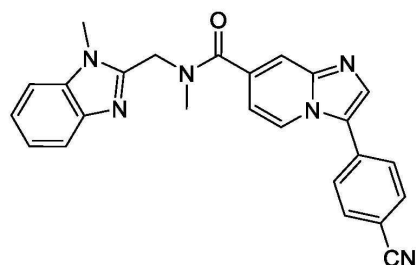
[0713] 단계 1. 3-(4-시아노페닐)-N-[(1-메틸벤조이미다졸-2-일)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[0714]

[0715] DMF(2 mL) 중 3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산(100 mg, 379.9 μmol , 1당량), (1-메틸벤조이미다졸-2-일)메탄아민(67.4 mg, 417.8 μmol , 1.1당량) 및 DIEA(98.2 mg, 759.7 μmol , 132.3 μL , 2당량)의 혼합물을 제조한 다음, HATU(216.6 mg, 569.8 μmol , 1.5당량)를 첨가하고 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Waters X bridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 이동상: []; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(80 mg, 미정제).

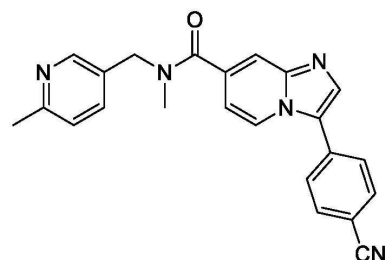
[0716] 단계 2. 3-(4-시아노페닐)-N-메틸-N-[(1-메틸벤조이미다졸-2-일)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[0717]

[0718] DMF(0.5 mL) 중 3-(4-시아노페닐)-N-[(1-메틸벤조이미다졸-2-일)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드(80 mg, 196.8 μmol , 1당량)의 혼합물에 NaH(7.9 mg, 196.8 μmol , 60% 순도, 1당량)를 0°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. DMF(0.1 mL) 중 메틸 요오다이드(22.3 mg, 157.5 μmol , 9.80 μL , 0.8당량)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응을 0°C에서 포화 NH_4Cl (수성, 15 mL)의 첨가로 퀀칭한 다음, DCM(60 mL)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters X bridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-38%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(10 mg, 23.8 μmol , 12.1% 수율, 100% 순도). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.82 - 8.61 (m, 1H), 8.35 - 7.80 (m, 6H), 7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.12 - 4.72 (m, 2H), 3.95 - 3.56 (m, 3H), 3.10 (br s, 3H).

[0719] 실시예 30. 3-(4-시아노페닐)-N-메틸-N-((6-메틸피리딘-3-일)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드

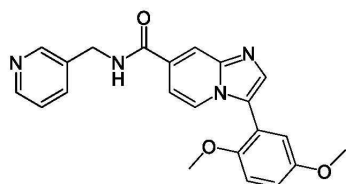


[0720]

[0721] (1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메탄아민을 (6-메틸피리딘-3-일)메탄아민으로 치환하여, 표제 화합물을 실시예 29에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 수율: 32.3 mg; 순도 100%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.72 (d,

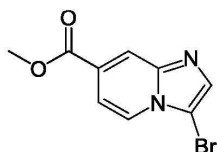
J=7.1 Hz, 1H), 8.52 - 8.41 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 1H), 7.27 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.67 (br s, 2H), 2.95 (br s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[0722] 실시예 31. 3-(2,5-디메톡시페닐)-N-(3-피리딜메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[0723]

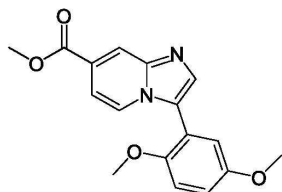
[0724] 단계 1 메틸 3-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트



[0725]

[0726] DMF(5 mL) 중 메틸 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(300 mg, 1.70 mmol, 1당량)의 혼합물에 NBS(333.39 mg, 1.87 mmol, 1.1당량)를 20℃에서 첨가한 후, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)에 첨가하고 EtOAc(2 mL, 3x)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(450 mg, 미정제).

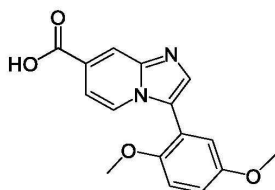
[0727] 단계 2. 메틸 3-(2,5-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트



[0728]

[0729] 디옥산(15 mL) 및 H₂O(1.5 mL) 중 메틸 3-브로모이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(450 mg, 1.76 mmol, 1당량), (2,5-디메톡시페닐)보론산(321.06 mg, 1.76 mmol, 1당량)의 혼합물에 Na₂CO₃(373.98 mg, 3.53 mmol, 2당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(129.09 mg, 176.42 μmol, 0.1당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 하에서 가열하였다. 그 다음 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1-1:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(240 mg, 768.44 μmol, 43.56% 수율).

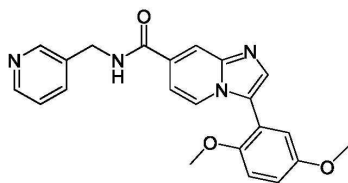
[0730] 단계 3. 3-(2,5-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산



[0731]

[0732] MeOH(2 mL)/H₂O(7 mL) 중 메틸 3-(2,5-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(240 mg, 768.44 μmol, 1당량)의 혼합물에 NaOH(61.47 mg, 1.54 mmol, 2당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 MeOH를 제거한 다음, 수층을 HCl(6 M)로 pH = 3까지 산성화하고, 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(180 mg, 미정제).

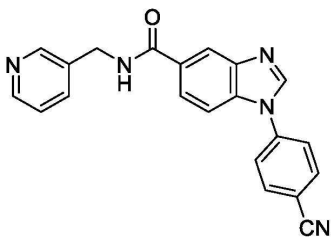
[0733] 단계 4. 3-(2,5-디메톡시페닐)-N-(3-피리딜메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[0734]

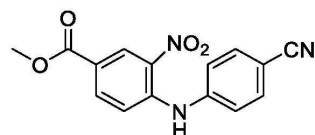
[0735] DMF(2 mL) 중 3-(2,5-디메톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산(80 mg, 268.19 μ mol, 1당량)의 혼합물에 DIEA(69.32 mg, 536.39 μ mol, 93.43 μ L, 2당량), 3-피리딜메탄아민(29.00 mg, 268.19 μ mol, 27.11 μ L, 1당량), 및 HATU(122.37 mg, 321.83 μ mol, 1.2당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(39.5 mg, 100.21 μ mol, 37.37% 수율, 98.544% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.74 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.54 (d, J=5.75 Hz, 2 H) 7.04 (d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 1 H) 7.16 - 7.20 (m, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 2 H) 7.77 (br d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.03 (d, J=7.25 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.48 (d, J=3.50 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=1.63 Hz, 1 H) 9.30 - 9.37 (m, 1 H) 9.33 (br t, J=5.82 Hz, 1 H).

[0736] 실시예 32. 1-(4-시아노페닐)-N-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-5-카복사미드



[0737]

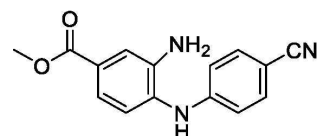
[0738] 단계 1. 메틸 4-(4-시아노아닐리노)-3-니트로-벤조에이트



[0739]

[0740] DMF(10 mL) 중 메틸 4-플루오로-3-니트로벤조에이트(600 mg, 3.01 mmol, 1당량) 및 4-아미노벤조니트릴(427.13 mg, 3.62 mmol, 1.2당량)의 혼합물에 *t*-BuOK(676.18 mg, 6.03 mmol, 2당량)를 한 번에 15°C에서 N₂ 하에 첨가하고, 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10 mL)에 첨가하고, 여과하고, 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(850 mg, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.82 (br s, 1H), 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 3.90 - 3.85 (m, 3H).

[0741] 단계 2. 메틸 3-아미노-4-(4-시아노아닐리노)벤조에이트

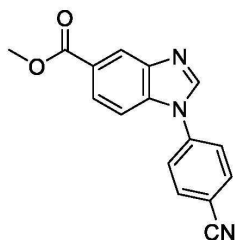


[0742]

[0743] EtOH(10 mL) 및 H₂O(2 mL) 중 메틸 4-(4-시아노아닐리노)-3-니트로벤조에이트(850 mg, 2.86 mmol, 1당량), Fe(798.49 mg, 14.30 mmol, 5당량) 및 NH₄Cl(1.53 g, 28.59 mmol, 10당량)의 혼합물을 80°C에서 가열하고 30분

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 H₂O(20 mL)에 첨가하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL, 2x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 연황색 고체로 얻었다(690 mg, 미정제).

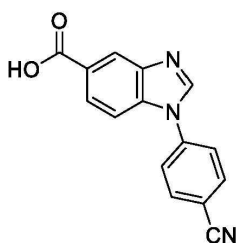
[0744] 단계 3. 메틸 1-(4-시아노페닐)벤즈이미다졸-5-카복실레이트



[0745]

[0746] 트리메톡시메탄(5 mL) 중 메틸 3-아미노-4-(4-시아노아닐리노)벤조에이트(690 mg, 2.58 mmol, 1당량) 및 HCOOH(372.06 mg, 7.74 mmol, 3당량)의 혼합물을 100℃에서 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 연황색 고체로 얻었다(550 mg, 미정제).

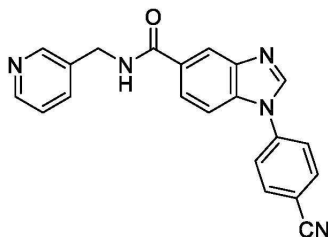
[0747] 단계 4. 1-(4-시아노페닐)벤즈이미다졸-5-카복실산



[0748]

[0749] MeOH(1 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 메틸 1-(4-시아노페닐)벤즈이미다졸-5-카복실레이트(200 mg, 721.30 μmol, 1 eq) 및 NaOH(57.70 mg, 1.44 mmol, 2 eq)의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축하여 MeOH를 제거하고, HCl(12 N, 3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(120 mg, 미정제).

[0750] 단계 5. 1-(4-시아노페닐)-N-(3-피리딜메틸)벤즈이미다졸-5-카복사미드



[0751]

[0752] DMF(2 mL) 중 1-(4-시아노페닐)벤즈이미다졸-5-카복실산(120 mg, 455.84 μmol, 1당량), DIEA(88.37 mg, 683.76 μmol, 119.10 μL, 1.5당량) 및 3-피리딜메탄아민(54.22 mg, 501.42 μmol, 50.68 μL, 1.1당량)의 혼합물에 HATU(207.99 mg, 547.01 μmol, 1.2당량)를 한 번에 15℃에서 N₂ 하에 첨가하고, 혼합물을 40℃로 가열하고 12시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(FA 조건: 컬럼: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 μm; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B%: 1%-40%, 12분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(76.2 mg, 189.51 μmol, 41.57% 수율, 99.33% 순도, FA). LCMS m/z 390.1(M + 1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.28 - 9.15 (m, 1H), 8.83 - 8.77 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 8.03 - 7.92 (m, 3H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 2H).

[0753] 실시예 33-34.

[0754] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 32에 기재된 절차에 따라 실시예 33 내지 34를 제조하였다. 실

시에 20-28의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 4B에 나타낸다.

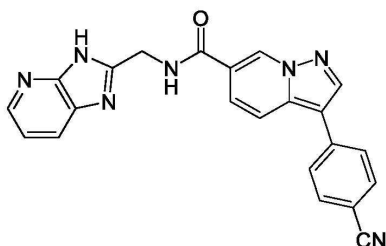
[표 4A]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
33	1-(4-시아노페닐)-N-(이미다조[1,2-a]피리딘-2-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드		16.1 mg	100%
34	N-((1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸)-1-(4-시아노페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카복사미드		21.2 mg	98.6%

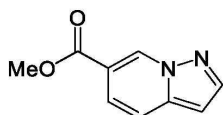
[표 4B]

Ex. No.	¹ H-NMR 데이터
33	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.62 (d, J=5.73 Hz, 2 H) 6.84 (t, J=6.73 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 1 H) 7.48 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 2 H) 7.98 (br d, J=8.82 Hz, 3 H) 8.14 (d, J=8.60 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 8.50 (d, J=6.62 Hz, 1 H) 8.79 (s, 1 H) 9.14 (t, J=5.62 Hz, 1 H)
34	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ: 12.28 (br s, 1H), 9.27 (br t, J=5.4 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.01 - 7.92 (m, 3H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 7.13 (br s, 2H), 4.72 (br d, J=5.7 Hz, 2H)

실시예 35. 3-(4-시아노페닐)-N-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드

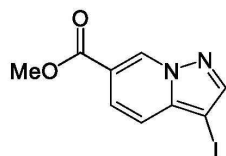


단계 1. 메틸 피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트



MeOH(20 mL) 중 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘(0.5 g, 2.54 mmol, 1당량) 및 Et₃N(1.28 g, 12.69 mmol, 1.77 mL, 5당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(185.68 mg, 253.77 μmol, 0.1당량)를 N₂ 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고 CO로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 CO(50 psi) 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(1 g, 미정제).

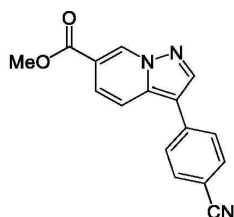
[0764] 단계 2. 메틸 3-요오도피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트



[0765]

[0766] DMF(2 mL) 중 메틸 피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트(100 mg, 567.63 μ mol, 1당량) 및 NIS(140.48 mg, 624.39 μ mol, 1.1당량)의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물(10 mL)의 첨가로 퀀칭하고 EtOAc(30 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(180 mg, 미정제).

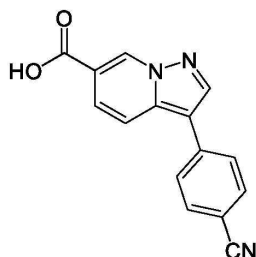
[0767] 단계 3. 메틸 3-(4-시아노페닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트



[0768]

[0769] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 메틸 3-요오도피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트(180 mg, 595.89 μ mol, 1당량), (4-시아노페닐)보론산(105.07 mg, 715.07 μ mol, 1.2당량), Na₂CO₃(126.32 mg, 1.19 mmol, 2당량), Pd(dppf)Cl₂(43.60 mg, 59.59 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 후, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 디옥산을 제거한 다음, 물(10 mL)로 희석하고 EtOAc(80 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 회색 고체로 얻었다(150 mg, 미정제).

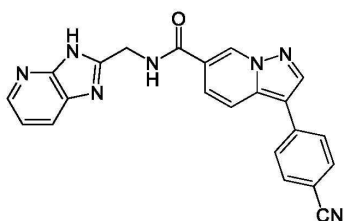
[0770] 단계 4. 3-(4-시아노페닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산



[0771]

[0772] MeOH(30 mL), H₂O(2 mL) 및 THF(10 mL) 중 메틸 3-(4-시아노페닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실레이트(130 mg, 468.85 μ mol, 1당량), NaOH(37.51 mg, 937.69 μ mol, 2당량)의 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 제거한 다음, HCl(12 N, 1 mL)을 첨가하였다. 용액을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 회색 고체로 얻었다(80 mg, 미정제).

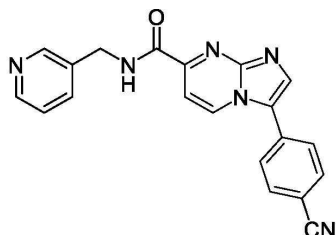
[0773] 단계 5. 3-(4-시아노페닐)-N-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드



[0774]

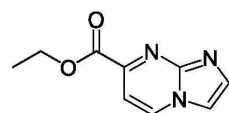
[0775] DMF(2.5 mL) 중 3-(4-시아노페닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산(70 mg, 265.91 μmol , 1당량), 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일메탄아민(43.34 mg, 292.50 μmol , 1.1당량) 및 DIEA(68.73 mg, 531.81 μmol , 92.63 μL , 2당량)의 용액 HATU(151.66 mg, 398.86 μmol , 1.5당량)를 첨가하고 생성된 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(19.9 mg, 50.39 μmol , 18.95% 수율, 99.618% 순도). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.42 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 4H), 7.20 (dd, $J=4.7, 7.9$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 2H).

[0776] **실시예 36. 3-(4-시아노페닐)-N-(3-피리딜메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복사미드**



[0777]

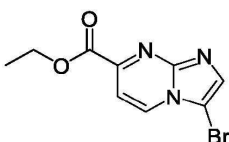
[0778] **단계 1. 에틸 이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복실레이트**



[0779]

[0780] EtOH(3 mL) 중 2-브로모-1,1-디에톡시에탄(1.03 g, 5.22 mmol, 786 μL , 8당량) 및 HBr(330 mg, 1.96 mmol, 222 μL , 48% 순도, 3당량)의 용액을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 용액을 25℃로 냉각하고 고체 NaHCO_3 (274 mg, 3.27 mmol, 5당량)를 일부씩 첨가한 다음, 메틸 2-아미노피리미딘-4-카복실레이트(100 mg, 653 μmol , 1당량)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 9개 배치를 함께 작업하고, 반응 혼합물을 포화 $\text{NaHCO}_3(\text{aq.}, 100 \text{ mL})$ 에 첨가한 다음 EtOAc(100 mL, 3x)로 추출했다. 조합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-TLC(에틸 아세테이트:메탄올 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(75 mg, 미정제). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.37 (t, $J=7.17$ Hz, 3 H) 4.39 (q, $J=7.06$ Hz, 2 H) 7.60 (d, $J=7.06$ Hz, 1 H) 7.99 (d, $J=1.32$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=1.32$ Hz, 1 H) 9.15 (d, $J=7.06$ Hz, 1 H).

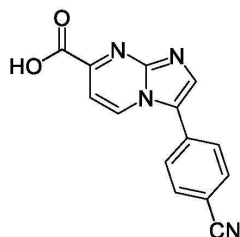
[0781] **단계 2. 에틸 3-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복실레이트**



[0782]

[0783] DMF(3 mL) 중 에틸 이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복실레이트(45 mg, 235 μmol , 1당량)의 용액에 NBS(41.9 mg, 235 μmol , 1당량)를 한번에 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(30 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수(30 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(68 mg, 미정제).

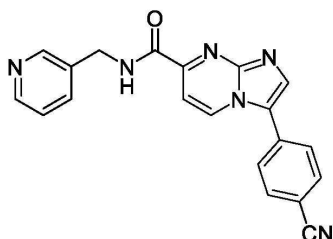
[0784] 단계 3. 3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복실산



[0785]

[0786] 디옥산(4 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 에틸 3-브로모이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복실레이트(68 mg, 251.78 μmol, 1당량), (4-시아노페닐)보론산(44.4 mg, 302 μmol, 1.2당량), Na₂CO₃(53.4 mg, 504 μmol, 2당량), Pd(dppf)Cl₂(18.4 mg, 25.2 μmol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 90℃에서 5 시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(20 mL, 2x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 H₂O(20 mL)로 세척한 다음 HCl(3 N)을 수상에 pH = 5까지 첨가한 후, EtOAc(20 mL, 2x)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(67 mg, 미정제).

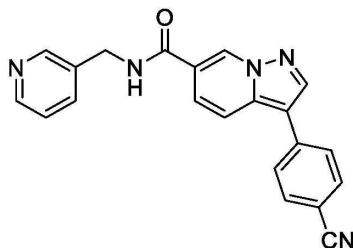
[0787] 단계 4. 3-(4-시아노페닐)-N-(3-피리딜메틸)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복사미드



[0788]

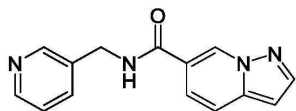
[0789] DMF(2 mL) 중 3-(4-시아노페닐)이미다조[1,2-a]피리미딘-7-카복실산(57 mg, 216 μmol, 1당량) 및 3-피리딜메탄아민(25.7 mg, 237 μmol, 24 μL, 1.1당량)의 용액에 DIEA(83.6 mg, 647 μmol, 113 μL, 3당량) 및 HATU(164 mg, 431 μmol, 2당량)를 한 번에 25℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 15%-40%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(5.9 mg, 16.25 μmol, 7.53% 수율, 97.578% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.54 (d, J=6.39 Hz, 2 H) 7.36 (dd, J=7.61, 4.52 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 7.73 - 7.80 (m, 1 H) 7.94 - 8.08 (m, 4 H) 8.36 (s, 1 H) 8.46 (dd, J=4.74, 1.43 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.54 Hz, 1 H) 9.28 (d, J=7.06 Hz, 1 H) 9.71 - 9.86 (m, 1 H).

[0790] 실시예 37. 3-(4-시아노페닐)-N-(3-피리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드



[0791]

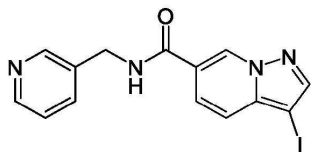
[0792] 단계 1. N-(3-피리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드



[0793]

[0794] DMF(3 mL) 중 피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복실산(0.1 g, 616.73 μmol , 1당량), 3-피리딜메탄아민(73.36 mg, 678.40 μmol , 68.56 μL , 1.1당량), DIEA(159.42 mg, 1.23 mmol, 214.85 μL , 2당량) 및 HATU(351.75 mg, 925.10 μmol , 1.5당량)의 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 물(30 mL)의 첨가로 켄칭한 다음 EtOAc(200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(160 mg, 미정제).

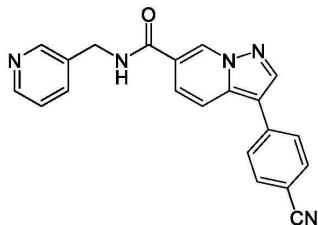
[0795] 단계 2. 3-요오도-N-(3-피리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드



[0796]

[0797] DMF(5 mL) 중 N-(3-피리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드(160 mg, 634.24 μmol , 1당량) 및 NIS(156.96 mg, 697.66 μmol , 1.1당량)의 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25 mL)의 첨가로 켄칭하고 EtOAc(160 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(90 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(240 mg, 미정제).

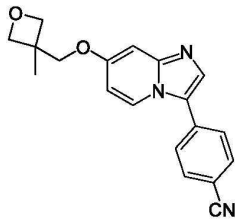
[0798] 단계 3. 3-(4-시아노페닐)-N-(3-피리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드



[0799]

[0800] 디옥산(5 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 3-요오도-N-(3-피리딜메틸)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-카복사미드(210 mg, 555.31 μmol , 1당량), (4-시아노페닐)보론산(97.92 mg, 666.37 μmol , 1.2당량), Na_2CO_3 (117.71 mg, 1.11 mmol, 2당량), Pd(dppf) Cl_2 (40.63 mg, 55.53 μmol , 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건 컬럼: Waters Xbridge 150*25 mm*5 μm ; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 27%-57%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 얻었다(90.3 mg, 252.33 μmol , 45.44% 수율, 98.746% 순도). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.35 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.93 - 7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, J=1.1, 9.4 Hz, 1H), 7.78 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=4.9, 7.8 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 4.55 (d, J=5.6 Hz, 2H).

[0801] 실시예 38. 4-[7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[0802]

[0803] DMF(3 mL) 중 7-[(3-메틸옥세탄-3-일)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘(0.1 g, 458.2 μ mol, 1당량), 4-브로모벤조니트릴(100.1 mg, 549.8 μ mol, 1.2당량), Cs_2CO_3 (447.9 mg, 1.4 mmol, 3당량), [2-(2-아미노페닐)페닐]클로로팔라듐; 비스(1-아다만틸)부틸포스판(30.6 mg, 45.8 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻고(8.7 mg, 25.2 μ mol, 5.5% 수율, 92.3% 순도) ^1H -NMR 및 QC LCMS로 확인하였다. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.58 (d, J =7.5 Hz, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.91 - 7.81 (m, 3H), 7.16 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J =2.5, 7.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J =5.9 Hz, 2H), 4.35 (d, J =5.9 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 1.41 (s, 3H).

[0804] 실시예 39-40.

[0805] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 38에 기재된 절차에 따라 실시예 39 내지 40을 제조하였다. 실시예 39 내지 40의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 5B에 나타낸다.

[0806] [표 5A]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
39	2-(2,6-디메톡시-4-(7-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸		29.5mg	97.963%
40	2,6-디메톡시-4-(7-((3-메틸옥세탄-3-일)메톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조니트릴			98.384%

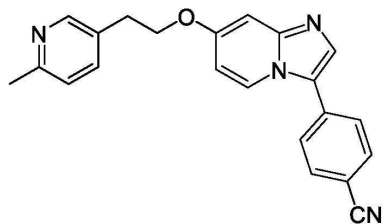
[0807]

[0808] [표 5B]

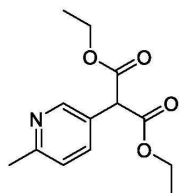
Ex. No.	^1H -NMR 데이터
39	^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.09 (s, 3H), 4.71 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
40	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.75 (dd, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 6H), 1.41 (s, 3H)

[0809]

[0810] 실시예 41. 4-[7-[2-(6-메틸-3-피리딜)에톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴

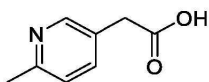


[0812] 단계 1. 디에틸 2-(6-메틸-3-피리딜)프로판디오에이트



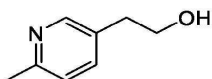
[0814] 톨루엔(30 mL) 중 5-브로모-2-메틸피리딘(5 g, 29.1 mmol, 1당량), 디에틸 프로판디오에이트(11.6 g, 72.7 mmol, 11.0 mL, 2.5당량), Pd(OAc)₂(653 mg, 2.91 mmol, 0.1당량), K₃PO₄(18.5 g, 87.2 mmol, 3당량), 및 tert-부틸-(2-페닐페닐)포스판(867 mg, 2.91 mmol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(5 g, 미정제).

[0815] 단계 2. 2-(6-메틸-3-피리딜)아세트산



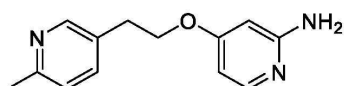
[0817] HCl(6 N, 30 mL) 중 디에틸 2-(6-메틸-3-피리딜)프로판디오에이트(5 g, 19.9 mmol, 1당량)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 H₂O(20 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(30 mL, 2x)로 추출하고, 수상을 동결건조하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(3.7 g, 미정제). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.75 (s, 3 H) 3.90 (s, 2 H) 7.89 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.39 (dd, J=8.25, 1.75 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=1.38 Hz, 1 H).

[0818] 단계 3. 2-(6-메틸-3-피리딜) 에탄올



[0820] THF(30 mL) 중 2-(6-메틸-3-피리딜)아세트산(2 g, 13.2 mmol, 1당량)의 용액에 BH₃·THF(1 M, 46.3 mL, 3.5당량)를 0℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 후, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 0℃에서 메탄올(50 mL)로 켄칭한 다음, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:0 내지 1:4, 5% TEA)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(1.17 g, 미정제).

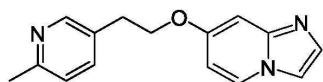
[0821] 단계 4. 4-[2-(6-메틸-3-피리딜)에톡시]피리딘-2-아민



[0823] DCM(60 mL) 중 2-아미노피리딘-4-올(0.6 g, 5.45 mmol, 1당량), 2-(6-메틸-3-피리딜)에탄올(449 mg, 3.27 mmol, 0.6당량) 및 PPh_3 (1.43 g, 5.45 mmol, 1당량)의 용액에 DIAD(1.10 g, 5.45 mmol, 1.06 mL, 1당량)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트/메탄올 = 1:0:0 내지 0:10:1, 5% TEA)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(390 mg, 미정제).

[0824] 단계 5. 7-[2-(6-메틸-3-피리딜)에톡시]이미다조[1,2-a]피리딘

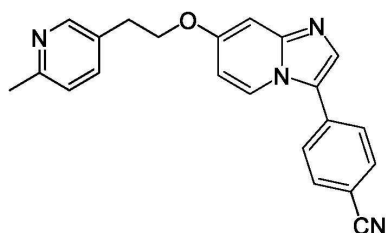
[0825]



[0826] EtOH(4 mL) 중 4-[2-(6-메틸-3-피리딜)에톡시]피리딘-2-아민(97 mg, 423 μmol , 1당량)의 혼합물에 NaHCO_3 (142 mg, 1.69 mmol, 65.8 μL , 4당량) 및 2-클로로아세트알데히드(415 mg, 2.12 mmol, 340 μL , 5당량)를 한 번에 25℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 4개 배치를 함께 작업하고 감압 하에 농축하여 EtOH를 제거한 다음, EtOAc(50 mL, 2x)로 추출했다. 조합한 유기상을 포화 NH_4Cl (aq., 50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 컬럼(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트/메탄올 = 1:0:0 내지 0:10:1, 5% TEA)으로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(380 mg, 미정제).

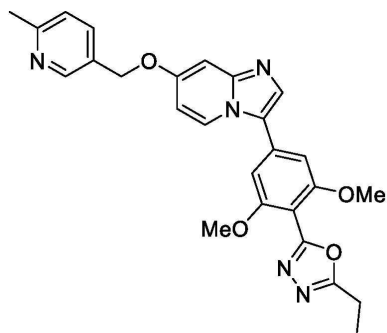
[0827] 단계 6. 4-[7-[2-(6-메틸-3-피리딜)에톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴

[0828]



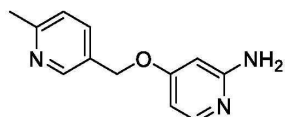
[0829] DMAC(5 mL) 중 4-브로모벤조니트릴(201 mg, 1.11 mmol, 1.4당량), 7-[2-(6-메틸-3-피리딜)에톡시]이미다조[1,2-a]피리딘(200 mg, 790 μmol , 1당량) 및 Cs_2CO_3 (772 mg, 2.37 mmol, 3당량)의 용액에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (32.2 mg, 39.5 μmol , 0.05당량)를 한 번에 25℃에서 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq., 50 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(50 mL, 2x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-TLC(에틸 아세테이트:메탄올: $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 100:10:4)로 정제하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제물을 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 회색 고체로 얻었다(73.8 mg, 207.72 μmol , 26.31% 수율, 99.753% 순도). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.43 (s, 3 H) 3.06 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H) 4.32 (t, $J=6.50$ Hz, 2 H) 6.68 (dd, $J=7.63$, 2.50 Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=2.50$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.65 (dd, $J=7.94$, 2.31 Hz, 1 H) 7.78 - 7.87 (m, 3 H) 7.90 - 7.97 (m, 2 H) 8.41 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H).

[0830] 실시예 42. 2-[2,6-디메톡시-4-[7-[(6-메틸-3-피리딜)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸



[0831]

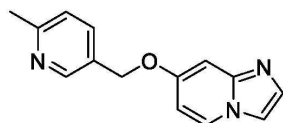
[0832] 단계 1. 4-[(6-메틸-3-피리딜)메톡시]피리딘-2-아민



[0833]

[0834] DCM(50 mL) 중 2-아미노피리딘-4-올(3 g, 27.24 mmol, 1당량), (6-메틸-3-피리딜)메탄올(2.01 g, 16.35 mmol, 0.6당량) 및 PPh_3 (7.15 g, 27.24 mmol, 1당량)의 용액에 DIAD(5.51 g, 27.24 mmol, 5.30 mL, 1당량)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트/메탄올 = 50:1:0 내지 0:10:1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로 얻었다(1.8 g, 8.36 mmol, 30.69% 수율).

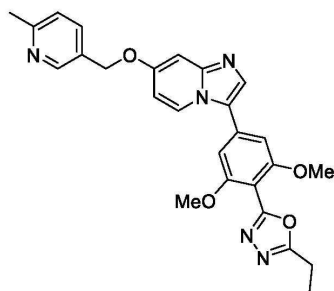
[0835] 단계 2. 7-[(6-메틸-3-피리딜)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘



[0836]

[0837] EtOH(5 mL) 중 4-[(6-메틸-3-피리딜)메톡시]피리딘-2-아민(500 mg, 2.32 mmol, 1당량)의 혼합물에 NaHCO_3 (779.58 mg, 9.28 mmol, 360.92 μL , 4당량) 및 2-클로로아세트알데히드(910.57 mg, 11.60 mmol, 746.37 μL , 5당량)를 20℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 EtOH를 제거한 다음 EtOAc(50 mL, 2x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 포화 NH_4Cl (aq., 15 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(500 mL, 미정제).

[0838] 단계 3. 2-[2,6-디메톡시-4-[7-[(6-메틸-3-피리딜)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸

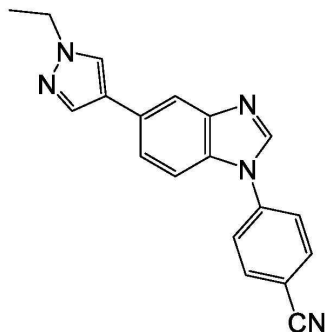


[0839]

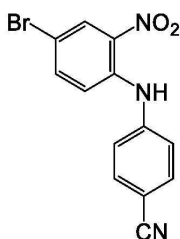
[0840] DMA(1 mL) 중 7-[(6-메틸-3-피리딜)메톡시]이미다조[1,2-a]피리딘(300 mg, 1.25 mmol, 1당량), 2-(4-브로모-2,6-디메톡시-페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸(392.62 mg, 1.25 mmol, 1당량), 및 Cs_2CO_3 (817.03 mg, 2.51 mmol, 2당량)의 용액에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (102.39 mg, 125.38 μmol , 0.1당량)를 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기

본 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 분홍색 고체로 얻었다(43.4 mg, 88.99 μ mol, 7.10% 수율, 96.681% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.77 (dd, J = 1.9, 7.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.94 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50 (br s, 3H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

실시예 43. 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조니트릴

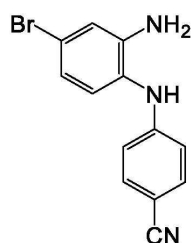


단계 1. 4-(4-브로모-2-니트로아닐리노)벤조니트릴



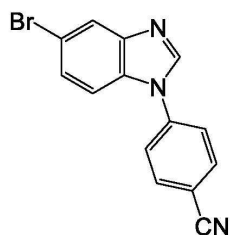
DMSO (3 mL) 중 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠(300 mg, 1.4 mmol, 167.6 μ L, 1당량) 및 $t\text{-BuOK}$ (306.0 mg, 2.7 mmol, 2당량)의 용액에 4-아미노벤조니트릴(161.1 mg, 1.4 mmol, 1당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(400 mg, 미정제).

단계 2. 4-(2-아미노-4-브로모아닐리노)벤조니트릴



EtOH (4 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 4-(4-브로모-2-니트로아닐리노)벤조니트릴(300 mg, 943.0 μ mol, 1당량) 및 NH_4Cl (252.2 mg, 4.7 mmol, 5당량)의 용액에 Fe (263.3 mg, 4.7 mmol, 5당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 분홍색 고체로 얻었다(200 mg, 694.1 μ mol, 73.6% 수율).

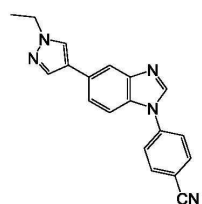
[0849] 단계 3. 4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)벤조니트릴



[0850]

[0851] 트리메틸오르토포르메이트(2 mL) 중 4-(2-아미노-4-브로모아닐리노)벤조니트릴(200 mg, 694.1 μmol , 1당량)의 용액에 HCOOH (100.0 mg, 2.1 mmol, 3당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-TLC(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 분홍색 고체로 얻었다(40 mg, 134.2 μmol , 19.3% 수율).

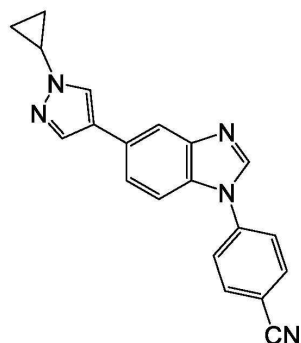
[0852] 단계 4. 4-[5-(1-에틸피라졸-4-일)벤즈이미다졸-1-일]벤조니트릴



[0853]

[0854] 디옥산(1 mL) 및 H_2O (0.2 mL) 중 4-(5-브로모벤즈이미다졸-1-일)벤조니트릴(40 mg, 134.2 μmol , 1당량), 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(32.8 mg, 147.6 μmol , 1.1당량) 및 Na_2CO_3 (28.4 mg, 268.3 μmol , 2당량)의 용액에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9.8 mg, 13.4 μmol , 0.1당량)를 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C 에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Phenomenex Gemini- NX C18 75*30 mm*3 μm ; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(12.4 mg, 39.2 μmol , 29.2% 수율, 99.1% 순도). ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ : 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 3H), 7.77 - 7.59 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

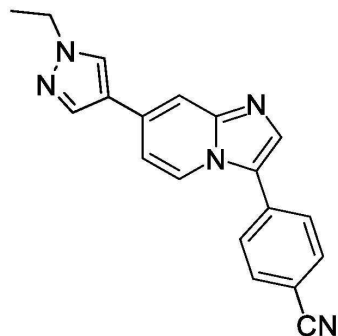
[0855] 실시예 44. 4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)벤조니트릴



[0856]

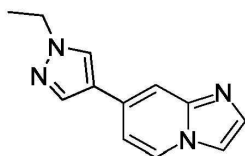
[0857] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 43에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 19.3 mg; 순도 95.5%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.04 (br s, 1H), 7.98 (br d, J = 9.5 Hz, 3H), 7.72 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 1.19 - 0.89 (m, 4H).

[0858] 실시예 45. 4-[7-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[0859]

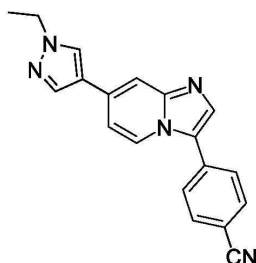
[0860] 단계 1. 7-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘



[0861]

[0862] 디옥산(5 mL) 및 H₂O(0.5 mL) 중 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(150 mg, 761.3 μmol, 1당량), 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(169.1 mg, 761.3 μmol, 1당량), Na₂CO₃(161.4 mg, 1.5 mmol, 2당량), Pd(dppf)Cl₂(55.7 mg, 76.1 μmol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 EtOAc(150 mL)로 추출했다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(160 mg, 미정제).

[0863] 단계 2. 4-[7-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[0864]

[0865] DMA(5 mL) 중 7-(1-에틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(160 mg, 753.8 μmol, 1당량), 4-브로모벤조니트릴(164.7 mg, 904.6 μmol, 1.2당량), 및 Cs₂CO₃(736.8 mg, 2.3 mmol, 3당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(30.8 mg, 37.7 μmol, 0.05당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 EtOAc(15 mL)로 25℃에서 20분 동안 연화처리하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(60.6 mg, 191.7 μmol, 25.4% 수율, 99.1% 순도). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.63 (d, J =7.3 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 6H), 7.25 (dd, J =1.5, 7.1 Hz, 1H), 4.14 (q, J =7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, J =7.3 Hz, 3H).

[0866] 실시예 46-47.

[0867] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 45에 기재된 절차에 따라 실시예 46 내지 47을 제조하였다. 실시예 46-47의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 6B에 나타낸다.

[0868] [표 6A]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
46	5-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)피콜리노니트릴		37.6 mg	100%
47	4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2-메틸벤조니트릴		13.1 mg	97.3%

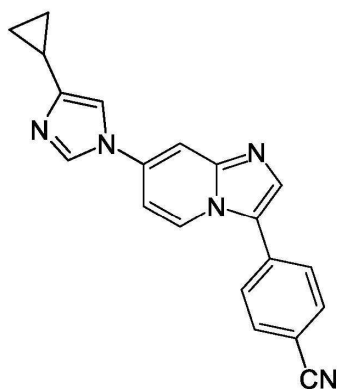
[0869]

[0870] [표 6B]

Ex. No.	¹ H-NMR 데이터
46	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
47	¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 8.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 4H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 7.3 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

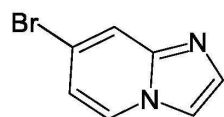
[0871]

[0872] 실시예 48. 4-[7-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[0873]

[0874] 단계 1. 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘

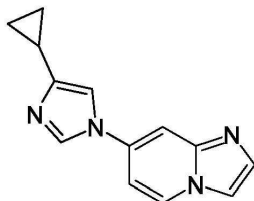


[0875]

[0876] EtOH(500 mL) 중 4-브로모피리딘-2-아민(25 g, 144.5 mmol, 1당량), 2-클로로아세트알데히드(70.9 g, 361.3

mmol, 58.1 mL, 40% 순도, 2.5당량) 및 NaHCO_3 (24.3 g, 289.0 mmol, 11.2 mL, 2당량)의 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 EtOH를 제거하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(33 g, 미정제).

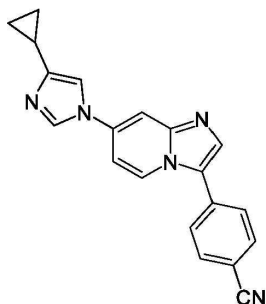
[0877] 단계 2. 7-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘



[0878]

[0879] DMF (1 mL) 중 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘 (120 mg, 609.0 μmol , 1당량), 4-시클로프로필-1H-이미다졸 (65.9 mg, 609.0 μmol , 1당량) 및 Cs_2CO_3 (396.9 mg, 1.2 mmol, 2당량)의 용액에 CuI (11.6 mg, 60.9 μmol , 0.1당량)를 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 150℃에서 3시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 이어서 혼합물을 물 (5 mL)과 에틸 아세테이트 (5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-TLC(SiO_2 , 에틸 아세테이트:MeOH = 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다 (80 mg, 356.7 μmol , 58.6% 수율).

[0880] 단계 3. 4-[7-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[0881]

[0882] DMA (2 mL) 중 7-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘 (80 mg, 356.7 μmol , 1당량), 4-브로모벤조니트릴 (64.9 mg, 356.7 μmol , 1당량), 및 Cs_2CO_3 (348.7 mg, 1.1 mmol, 3당량)의 용액에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29.1 mg, 35.7 μmol , 0.1당량)를 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 물 (5 mL)과 에틸 아세테이트 (5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm ; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다 (9.1 mg, 25.7 μmol , 7.2% 수율, 91.9% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.82 - 8.73 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 4H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 0.89 - 0.78 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H).

[0883] 실시예 49-50.

[0884] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 48에 기재된 절차에 따라 실시예 49-50을 제조하였다. 실시예 49-50의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 7B에 나타낸다.

[0885] [표 7A]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
49	4-(7-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조니트릴		71 mg	98.5%
50	4-(7-(1-(옥세탄-3-일)-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조니트릴		14.4 mg	99.3%

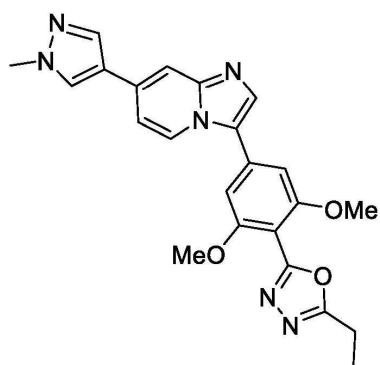
[0886]

[0887] [표 7B]

Ex. No.	¹ H-NMR 데이터
49	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 8.68 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 - 7.89 (m, 6H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 1.4, 7.3 Hz, 1H), 3.78 (tt, <i>J</i> = 3.8, 7.3 Hz, 1H), 1.15 - 0.98 (m, 4H)
50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 8.76 - 8.61 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 4H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 1.8, 7.3 Hz, 1H), 5.62 (quin, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.97 (quin, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H)

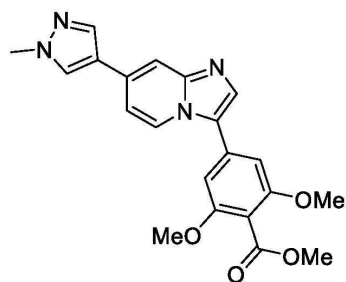
[0888]

[0889] 실시예 51. 2-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸



[0890]

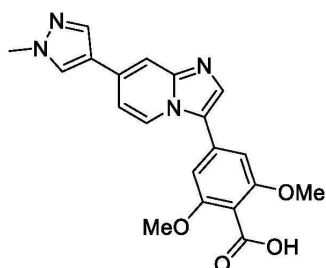
[0891] 단계 1. 메틸 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조에이트



[0892]

[0893] DMA(30 mL) 중 7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(920 mg, 4.6 mmol, 1당량), 메틸 4-브로모-2,6-디메톡시-벤조에이트(1.5 g, 5.6 mmol, 1.2당량), 및 Cs_2CO_3 (4.5 g, 13.9 mmol, 3당량)의 용액에 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (189.5 mg, 232.1 μmol , 0.05당량)를 한 번에 25°C에서 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq. 50 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(50 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1:0 내지 0:10:1)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(1.4 g, 미정제).

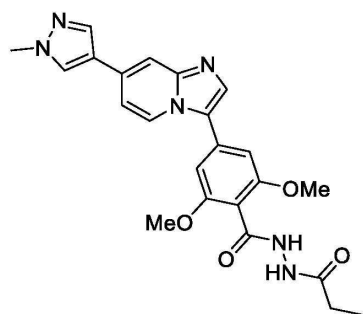
[0894] 단계 2. 2,6-디메톡시-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)벤조산



[0895]

[0896] MeOH(4 mL) 중 메틸 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조에이트(380 mg, 968.4 μmol , 1당량), NaOH(2 M, 2.9 mL, 6당량)의 혼합물을 70°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 제거한 다음, HCl(3 N)을 용액에 pH = 5까지 첨가했다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(360 mg, 미정제).

[0897] 단계 3. 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N'-프로판노일-벤조하이드라지드

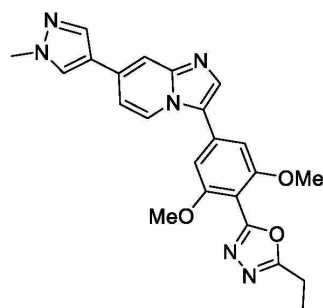


[0898]

[0899] DMF(5 mL) 중 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조산(200 mg, 528.6 μmol , 1당량), 프로판하이드라지드(186.3 mg, 2.1 mmol, 4당량) 및 DIEA(204.9 mg, 1.6 mmol, 276.2 μL , 3당량)의 용액에 HATU(301.5 mg, 792.8 μmol , 1.5당량)를 한 번에 20°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq. 50 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(50 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(180 mg, 미정제).

[0900]

단계 4. 2-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸



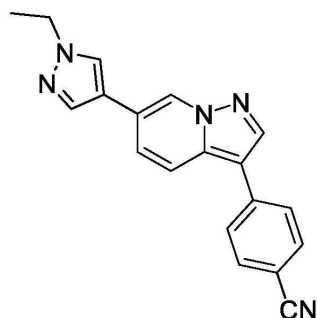
[0901]

[0902]

THF(4 mL) 중 2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-N'-프로파노일벤조하이드라지드(100 mg, 222.9 μ mol, 1당량) 및 1-메톡시-N-트리에틸암모니오설포닐메탄이미데이트(79.7 mg, 334.5 μ mol, 1.5당량)의 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건 컬럼: Waters X bridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-38%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(10.6 mg, 24.6 μ mol, 11.0% 수율, 100% 순도). ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ : 1.42 (t, J =7.57 Hz, 3 H) 2.98 (d, J =7.51 Hz, 2 H) 3.90 (s, 6 H) 3.97 (s, 3 H) 6.92 - 7.09 (m, 2 H) 7.23 - 7.36 (m, 1 H) 7.70 - 7.94 (m, 1 H) 7.97 - 8.10 (m, 1 H) 8.19 (br s, 1 H) 8.52 - 9.06 (m, 1 H).

[0903]

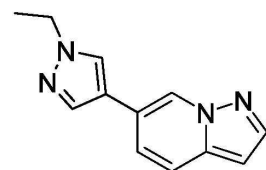
실시예 52. 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[0904]

[0905]

단계 1. 6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘

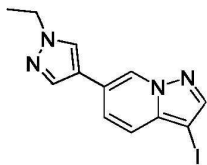


[0906]

[0907]

디옥산(3 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리딘(0.2 g, 1.0 mmol, 55.9 μ L, 1당량), 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(270.5 mg, 1.2 mmol, 1.2당량), Na_2CO_3 (215.2 mg, 2.0 mmol, 2당량), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74.3 mg, 101.5 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 $\text{N}_2(3\text{x})$ 로 퍼징한 다음, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(0.2 g, 미정제).

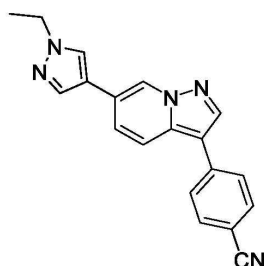
[0908] 단계 2. 6-(1-에틸피라졸-4-일)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리딘



[0909]

[0910] DMF(3 mL) 중 6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘(160 mg, 753.8 μmol , 1당량) 및 NIS(186.6 mg, 829.2 μmol , 1.1당량)의 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물(20 mL)의 첨가로 켄칭한 다음 EtOAc(90 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 4:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(0.2 g, 미정제).

[0911] 단계 3. 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



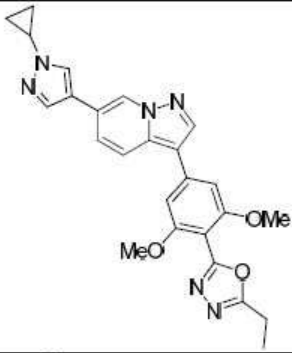
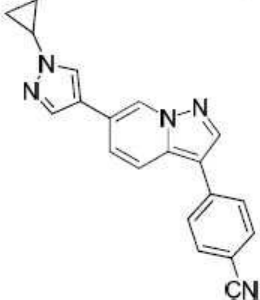
[0912]

[0913] 디옥산(3 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중 6-(1-에틸피라졸-4-일)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리딘(0.1 g, 295.7 μmol , 1당량), (4-시아노페닐)보론산(52.2 mg, 354.9 μmol , 1.2당량), Na_2CO_3 (62.7 mg, 591.5 μmol , 2당량), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21.6 mg, 29.6 μmol , 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(FA 조건, 컬럼: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 μm ; 이동상: [물(0.2% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 9분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(17 mg, 51.7 μmol , 17.5% 수율, 95.3% 순도). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ : 9.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.83 (m, 4H), 7.72 (br d, J =9.1 Hz, 1H), 4.18 (q, J =7.3 Hz, 2H), 1.44 (t, J =7.3 Hz, 3H).

[0914] 실시예 53-54.

[0915] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 52에 기재된 절차에 따라 실시예 53-54를 제조하였다. 실시예 53-54의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 8B에 나타낸다.

[0916] [표 8A]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
53	2-(4-(6-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)-2,6-디메톡시페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸		2.0 mg	94.9%
54	4-(6-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일)벤조니트릴		6.3 mg	98.0%

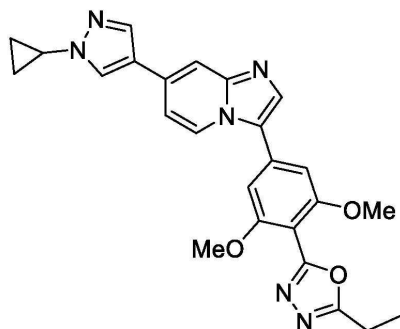
[0917]

[0918] [표 8B]

Ex. No.	¹ H-NMR 데이터
53	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.12 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 1.4, 9.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 6H), 3.77 (tt, J = 3.8, 7.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.10 (br d, J = 3.8 Hz, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H)
54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ : 9.12 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 1.1, 9.3 Hz, 1H), 3.76 (td, J = 3.8, 7.3 Hz, 1H), 1.09 (br d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.04 - 0.97 (m, 2H)

[0919]

[0920] 실시예 55. 2-[4-[7-(1-시클로프로필피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시-페닐]-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸



[0921]

[0922] 단계 1. 메틸 4-브로모-2,6-디메톡시벤조에이트



[0923]

[0924] MeOH(20 mL) 중 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로벤조에이트(2 g, 7.9 mmol, 1당량)의 용액에 나트륨 메탄올레이트(3.2 g, 17.5 mmol, 30% 순도, 2.2당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 제거한 다음, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 첨가하고 EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(1.5 g, 미정제).

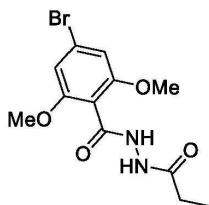
[0925] 단계 2. 4-브로모-2,6-디메톡시벤조산



[0926]

[0927] MeOH(20 mL) 및 H₂O(5 mL) 중 메틸 4-브로모-2,6-디메톡시벤조에이트(200 mg, 727.0 μmol, 1당량), NaOH(58.2 mg, 1.5 mmol, 2당량)의 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 제거한 다음, HCl(12 N, 0.5 mL)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(100 mg, 미정제).

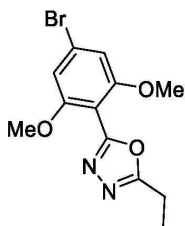
[0928] 단계 3. 4-브로모-2,6-디메톡시-N'-프로판노일벤조하이드라지드



[0929]

[0930] DMF(20 mL) 중 4-브로모-2,6-디메톡시벤조산(1 g, 3.8 mmol, 1당량) 및 프로판하이드라지드(371.2 mg, 4.2 mmol, 1.1당량) 및 4-브로모-2,6-디메톡시-벤조산(1 g, 3.8 mmol, 1당량)의 용액에 HATU(2.2 g, 5.8 mmol, 1.5 당량) 및 DIEA(990.1 mg, 7.7 mmol, 1.3 mL, 2당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반 하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 첨가하고 EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(280 mg, 미정제).

[0931] 단계 4. 2-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸

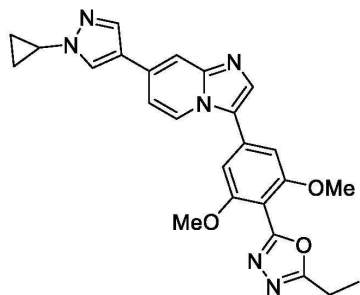


[0932]

[0933] THF(3 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로-N'-프로판노일-벤조하이드라지드(300 mg, 976.9 μmol, 1당량)의 용액에 메톡리카보닐 (트리에틸암모니오)설포닐아자니드(버그레스(Burgess) 시약, 698.4 mg, 2.9 mmol, 3당량)를 첨

가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 얻었다(200 mg, 미정제).

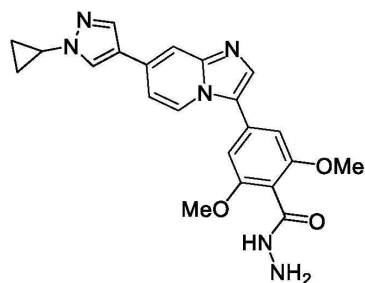
[0934] 단계 5. 2-[4-[7-(1-시클로프로필피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-2,6-디메톡시페닐]-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸



[0935]

[0936] DMA(1 mL) 중 2-(4-브로모-2,6-디메톡시페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸(70 mg, 223.5 μmol, 1당량), 7-(1-시클로프로필피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(50.1 mg, 223.5 μmol, 1당량), Cs₂CO₃(218.5 mg, 670.6 μmol, 3당량) 및 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(18.3 mg, 22.4 μmol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 생성된 잔류물을 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 분홍색 고체로 얻었다(16.2 mg, 35.5 μmol, 15.9% 수율, 100% 순도). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ: 8.65 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (br d, J = 16.8 Hz, 2H), 7.32 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.23 - 1.07 (m, 4H).

[0937] 실시예 55A. 4-(7-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-2,6-디메톡시벤조하이드라지드



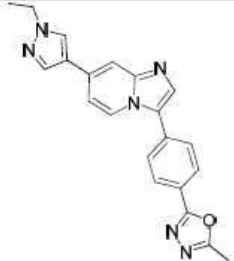
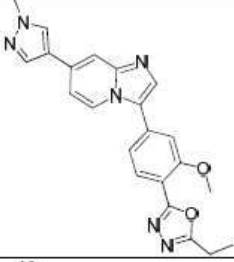
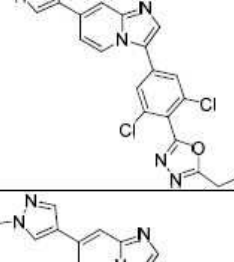
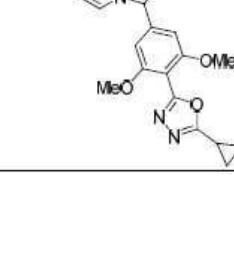
[0938]

[0939] 실시예 55에 기재된 것과 유사한 방법 및 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 시험 결과는 도 17에 제공한다.

[0940] 실시예 56-60.

[0941] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 55에 기재된 절차에 따라 실시예 56 내지 60을 제조하였다. 실시예 56 내지 60의 화합물에 대한 NMR 데이터를 표 9B에 나타내었다.

[0942] [표 9A]

Ex. No.	화합물명	구조	양	순도
56	2-(4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페닐)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸		29.1 mg	92.3%
57	2-에틸-5-(2-메톡시-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸		18.9 mg	100%
58	2-(2,6-디플루오로-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸		4.1mg	95.5%
59	2-(2,6-디클로로-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페닐)-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸		16.8 mg	92.1%
60	2-시클로프로필-5-(2,6-디메톡시-4-(7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페닐)-1,3,4-옥사디아졸		12 mg	100%

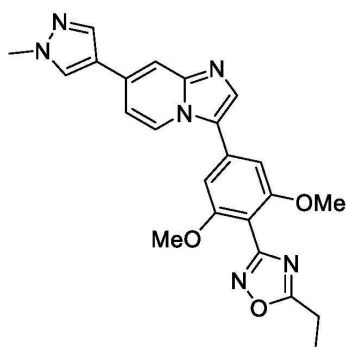
[0943]

[0944] [표 9B]

Ex. No.	¹ H-NMR 데이터
56	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 8.75 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 4H), 8.03 - 7.89 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.45 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)
57	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 8.64 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.31 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)
58	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 8.72 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 1.3, 7.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.07 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)
59	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 8.71 - 8.64 (m, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 2H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 3H)
60	¹ H NMR (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 8.60 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.27 (br d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 2H), 1.15 (br dd, <i>J</i> = 2.4, 4.1 Hz, 2H)

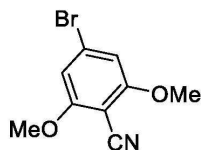
[0945]

[0946] 실시예 61. 3-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-5-에틸-1,2,4-옥사디아졸



[0947]

[0948] 단계 1. 4-브로모-2,6-디메톡시벤조니트릴



[0949]

[0950] MeOH(10 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로벤조니트릴(1 g, 4.6 mmol, 1당량) 및 NaOMe(1 g, 18.5 mmol, 4.0당량)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(1 g, 미정제).

[0951] 단계 2. 4-브로모-N'-하이드록시-2,6-디메톡시벤즈아미딘

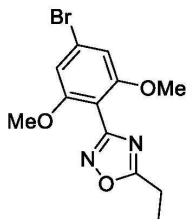


[0952]

[0953] EtOH(3 mL) 중 4-브로모-2,6-디메톡시벤조니트릴(0.8 g, 3.3 mmol, 1당량), NH₂OH·HCl(298.6 mg, 4.3 mmol,

1.3당량), 및 NaHCO_3 (416.4 mg, 4.9 mmol, 192.8 μL , 1.5당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(1 g, 미정제).

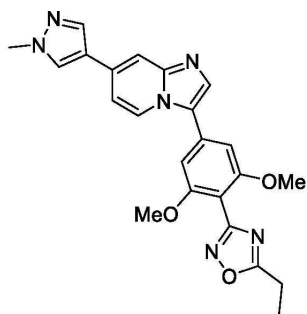
[0954] 단계 3. 3-(4-브로모-2,6-디메톡시페닐)-5-에틸-1,2,4-옥사디아졸



[0955]

[0956] DMSO(15 mL) 중 4-브로모-N'-하이드록시-2,6-디메톡시벤즈아미딘(900 mg, 3.3 mmol, 1당량), 에틸 프로파노에이트(501.2 mg, 4.9 mmol, 563.1 μL , 1.5당량) 및 NaOH(196.3 mg, 4.9 mmol, 1.5당량)의 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(900 mg, 미정제).

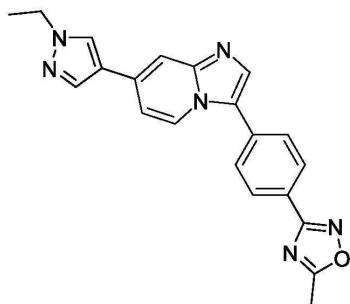
[0957] 단계 4. 3-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-5-에틸-1,2,4-옥사디아졸



[0958]

[0959] DMA(5 mL) 중 7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(100 mg, 504.5 μmol , 1당량), 3-(4-브로모-2,6-디메톡시페닐)-5-에틸-1,2,4-옥사디아졸(165.9 mg, 529.7 μmol , 1.0당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20.6 mg, 25.2 μmol , 0.05당량)의 용액에 Cs_2CO_3 (493.1 mg, 1.5 mmol, 3당량)를 한 번에 20℃에서 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (aq., 50 mL)에 첨가한 후 EtOAc(50 mL, 3 mL)로 추출하였다. 조합한 유기상을 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건, 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm ; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-40%, 10분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(31.7 mg, 73.4 μmol , 14.6% 수율, 99.6% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33 (t, J =7.61 Hz, 3 H) 3.02 (q, J =7.50 Hz, 2 H) 3.82 (s, 6 H) 3.89 (s, 3 H) 7.04 (s, 2 H) 7.25 (dd, J =7.17, 1.21 Hz, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 8.09 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.73 (d, J =7.28 Hz, 1 H).

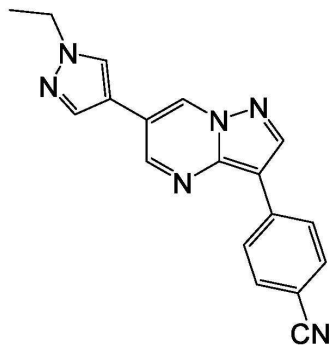
[0960] 실시예 62. 3-(4-(7-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)페닐)-5-메틸-1,2,4-옥사디아졸



[0961]

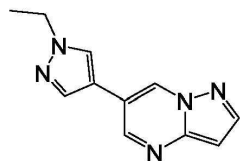
[0962] 적절하게 치환된 출발 물질을 사용하여, 실시예 61에 기재된 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 수율: 29.1 mg; 순도 92.3%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.67 (d, J =7.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 3H), 7.90 (d, J =8.8 Hz, 4H), 7.28 (br d, J =6.1 Hz, 1H), 4.19 (q, J =7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (t, J =7.3 Hz, 3H).

[0963] 실시예 63. 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤조니트릴



[0964]

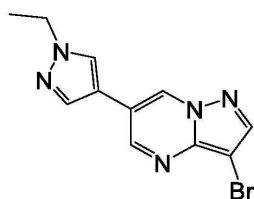
[0965] 단계 1. 6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0966]

[0967] 디옥산(3 mL) 및 H_2O (0.3 mL) 중 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘(400 mg, 2.0 mmol, 1당량), 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(448.6 mg, 2.0 mmol, 1당량), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (147.8 mg, 202.0 μmol , 0.1당량), Na_2CO_3 (428.2 mg, 4.0 mmol, 2당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)에 첨가하고 EtOAc(20 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 50:1 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(250 mg, 미정제).

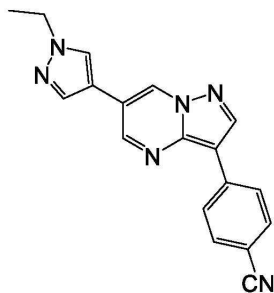
[0968] 단계 2. 3-브로모-6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0969]

[0970] DCM(2 mL) 중 6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(240 mg, 1.1 mmol, 1당량)의 용액에 NBS(210.3 mg, 1.2 mmol, 1.0당량)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 첨가하고 DCM(10 mL, 3x)으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(320 mg, 미정제).

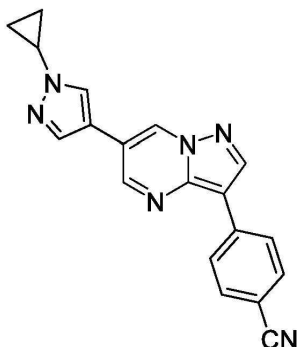
[0971] 단계 3. 4-[6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤조니트릴



[0972]

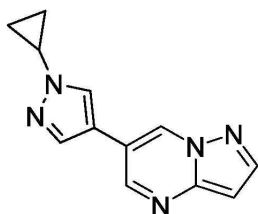
[0973] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 3-브로모-6-(1-에틸피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(100 mg, 342.3 μ mol, 1당량), (4-시아노페닐)보론산(55.3 mg, 376.5 μ mol, 1.1당량), Pd(dppf)Cl₂(25.1 mg, 34.2 μ mol, 0.1당량), Na₂CO₃(108.8 mg, 1.0 mmol, 3당량)의 혼합물을 탈기하고 N₂(3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O+ 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 녹색 고체로 얻었다(12.2 mg, 36.7 μ mol, 10.7% 수율, 94.4% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0974] 실시예 64. 4-[6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤조니트릴



[0975]

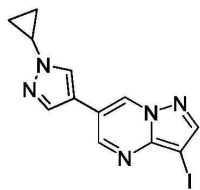
[0976] 단계 1. 6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0977]

[0978] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 6-브로모피라졸로[1,5-a]피리미딘(200 mg, 1.0 mmol, 1당량), 1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸(260.1 mg, 1.1 mmol, 1.1당량) 및 Na₂CO₃(321.2 mg, 3.0 mmol, 3당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(73.9 mg, 101.0 μ mol, 0.1당량)를 N₂ 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-TLC(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(120 mg, 532.74 μ mol, 52.75% 수율).

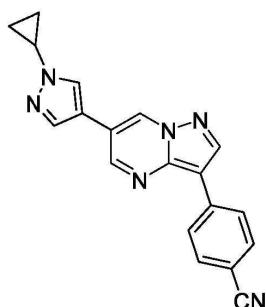
[0979] 단계 2. 6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0980]

[0981] DMF(2 mL) 중 6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘(120 mg, 532.7 μ mol, 1당량)의 용액에 NIS(239.7 mg, 1.1 mmol, 2당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(180 mg, 미정제).

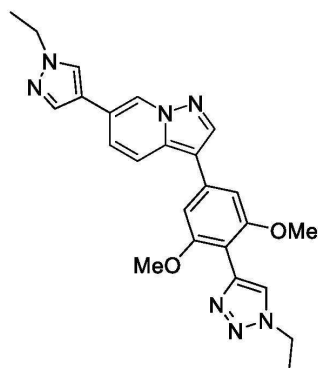
[0982] 단계 3. 4-[6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]벤조니트릴



[0983]

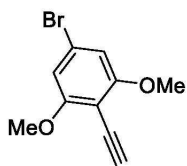
[0984] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.4 mL) 중 6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-3-요오도-피라졸로[1,5-a]피리미딘(180 mg, 512.6 μ mol, 1당량), (4-시아노페닐)보론산(75.3 mg, 512.6 μ mol, 1당량) 및 Na₂CO₃(162.9 mg, 1.5 mmol, 3당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(37.5 mg, 51.3 μ mol, 0.1당량)를 N₂ 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m, 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(3.9 mg, 11.2 μ mol, 2.18% 수율, 93.3% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.55 - 9.49 (m, 1H), 9.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 4H).

[0985] 실시예 65. 6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-3-[4-(1-에틸트리아졸-4-일)-3,5-디메톡시-페닐]피라졸로[1,5-a]피리미딘



[0986]

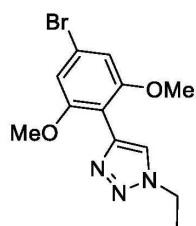
[0987] 단계 1. 5-브로모-2-에티닐-1,3-디메톡시벤젠



[0988]

[0989] MeOH(10 mL) 중 4-브로모-2,6-디메톡시벤즈알데히드(4 g, 16.32 mmol, 1당량)의 용액에 K_2CO_3 (6.77 g, 48.97 mmol, 3당량) 및 1-디아조-1-디메톡시포스포릴프로판-2-온(4.70 g, 24.48 mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 20/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(2.5 g, 미정제).

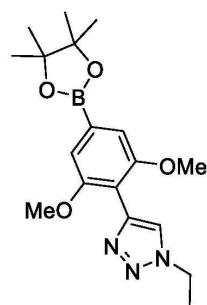
[0990] 단계 2. 4-(4-브로모-2,6-디메톡시페닐)-1-에틸트리아졸



[0991]

[0992] H_2O (10 mL) 중 5-브로모-2-에티닐-1,3-디메톡시벤젠(1 g, 4.15 mmol, 1당량)의 용액에 NaN_3 (539.32 mg, 8.30 mmol, 2당량) 및 CuI (158.00 mg, 829.60 μ mol, 0.2당량), 나트륨(2R)-2-[(2R)-3,4-디하이드록시-5-옥소-2H-푸란-2-일]-2-하이드록시에탄올레이트(821.74 mg, 4.15 mmol, 1당량), 및 요오도에탄(323.47 mg, 2.07 mmol, 165.88 μ L, 0.5당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 첨가하고 EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 대 0/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(150 mg, 미정제).

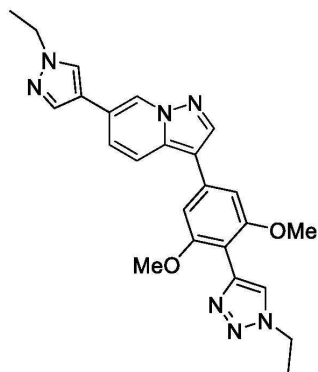
[0993] 단계 3. 4-[2,6-디메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-에틸트리아졸



[0994]

[0995] 디옥산(1 mL) 중 4-(4-브로모-2,6-디메톡시페닐)-1-에틸트리아졸(150 mg, 480.52 μ mol, 1당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(146.43 mg, 576.62 μ mol, 1.2당량), KOAc(94.32 mg, 961.04 μ mol, 2당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (35.16 mg, 48.05 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 다음, 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 흑색 오일로 얻고(170 mg, 미정제) 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

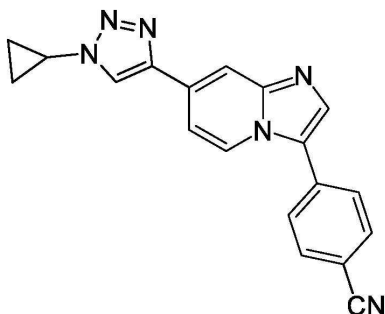
[0996] 단계 4. 6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-3-[4-(1-에틸트리아졸-4-일)-3,5-디메톡시페닐]피라졸로[1,5-a]피리딘



[0997]

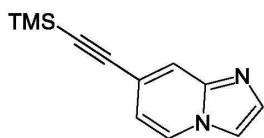
[0998] 디옥산(2 mL) 및 H₂O(0.2 mL) 중 4-[2,6-디메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-에틸트리아졸(150 mg, 417.56 μ mol, 1당량), 6-(1-시클로프로필피라졸-4-일)-3-요오도피라졸로[1,5-a]피리딘(160.83 mg, 459.32 μ mol, 1.1당량) 및 Pd(dppf)Cl₂(30.55 mg, 41.76 μ mol, 0.1당량)의 용액에 Na₂CO₃(88.51 mg, 835.13 μ mol, 2당량)를 N₂ 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O)-ACN]; B%: 25%-55%, 12분)로 정제하여 표제 화합물을 회색 고체로 얻었다(2.1 mg, 4.61 μ mol, 2.91% 수율, 100% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.11 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.65 (br d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.78 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 1.03 (br d, *J* = 5.0 Hz, 2H).

[0999] 실시예 66. 4-[7-(1-시클로프로필트리아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[1000]

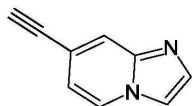
[1001] 단계 1. 2-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일에티닐(트리메틸)실란



[1002]

[1003] DMF(40 mL) 중 7-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(2 g, 10.15 mmol, 1당량), 에티닐(트리메틸)실란(2.99 g, 30.45 mmol, 4.22 mL, 3당량) 및 TEA(4.11 g, 40.60 mmol, 5.65 mL, 4당량)의 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂(712.47 mg, 1.02 mmol, 0.1당량) 및 CuI(193.32 mg, 1.02 mmol, 0.1당량)를 N₂ 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)과 에틸 아세테이트(50 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:0 내지 2:1)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(1.4 g, 6.53 mmol, 64.35% 수율).

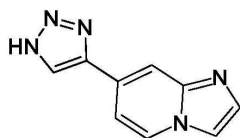
[1004] 단계 2. 7-에티닐이미다조[1,2-a]피리딘



[1005]

[1006] MeOH(10 mL) 중 2-이미다조[1,2-a]피리딘-7-일에티닐(트리메틸)실란(800 mg, 3.73 mmol, 1당량)의 용액에 K_2CO_3 (1.55 g, 11.20 mmol, 3당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다(200 mg, 미정제).

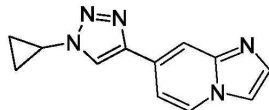
[1007] 단계 3. 7-(1H-트리아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘



[1008]

[1009] DMF(1.8 mL) 및 MeOH(0.2 mL) 중 7-에티닐이미다조[1,2-a]피리딘(170 mg, 1.20 mmol, 1당량) 및 $TMSN_3$ (275.55 mg, 2.39 mmol, 314.55 μ L, 2당량)의 용액에 CuI(11.39 mg, 59.79 μ mol, 0.05당량)를 N_2 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 역상 HPLC(컬럼: C18 20-35 μ m 100Å 40 g; 이동상: [물-ACN]; B%: 0%-20%, 30 mL/분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로 얻었다(150 mg, 810.00 μ mol, 67.73% 수율).

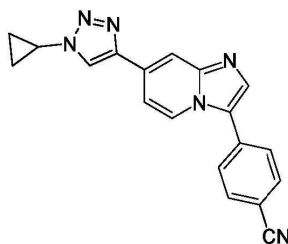
[1010] 단계 4. 7-(1-시클로프로필트리아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘



[1011]

[1012] 피리딘(512.57 mg, 6.48 mmol, 523.03 μ L, 10당량) 중 7-(1H-트리아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(120 mg, 648.00 μ mol, 1당량) 및 시클로프로필보론산(278.31 mg, 3.24 mmol, 6.49 μ L, 5당량)의 용액에 $Cu(OAc)_2$ (353.10 mg, 1.94 mmol, 3당량) 및 DIEA(837.50 mg, 6.48 mmol, 1.13 mL, 10당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)과 에틸 아세테이트(5 mL, 3x) 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하고, 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters Xbridge Prep. OBD C18 150*40 mm*10 μ m, 이동상: [물(0.05% NH_3H_2O +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 녹색 고체로 얻었다(15 mg, 66.59 μ mol, 10.28% 수율).

[1013] 단계 5. 4-[7-(1-시클로프로필트리아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴

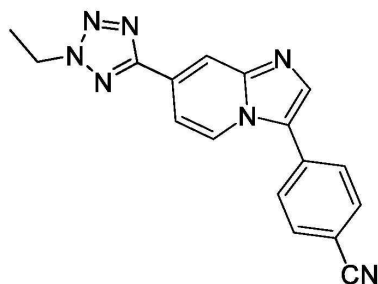


[1014]

[1015] DMA(0.5 mL) 중 7-(1-시클로프로필트리아졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘(15 mg, 66.59 μ mol, 1당량), 4-브로모벤조니트릴(12.12 mg, 66.59 μ mol, 1당량) 및 Cs_2CO_3 (43.39 mg, 133.19 μ mol, 2당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$

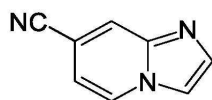
· CH₂Cl₂(5.44 mg, 6.66 μmol, 0.1당량)를 N₂ 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 μm; 이동상: [물(0.05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 28%-58%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 회색 고체로 얻었다(9 mg, 27.17 μmol, 40.80% 수율, 98.526% 순도). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 3H), 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.48 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (td, *J* = 3.7, 7.4 Hz, 1H), 1.28 (br d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 2H).

[1016] 실시예 67. 4-[7-(2-에틸테트라졸-5-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-3-일]벤조니트릴



[1017]

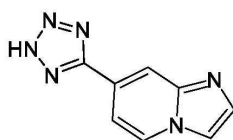
[1018] 단계 1. 이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-카보니트릴



[1019]

[1020] EtOH(60 mL) 중 2-아미노피리딘-4-카보니트릴(5 g, 41.9 mmol, 1당량), 2-클로로아세트알데히드(20.6 g, 104.9 mmol, 16.9 mL, 40% 순도, 2.5당량) 및 NaHCO₃(7.1 g, 83.9 mmol, 3.3 mL, 2당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 EtOH를 제거하고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 0:1)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로 얻었다(7 g, 미정제).

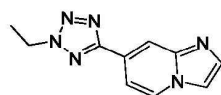
[1021] 단계 2. 7-(2H-테트라졸-5-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘



[1022]

[1023] DMF(5 mL) 중 이미다조[1,2-*a*]피리딘-7-카보니트릴(1 g, 6.9 mmol, 1당량), 아지도나트륨(454.2 mg, 6.9 mmol, 1당량) 및 NH₄Cl(411.1 mg, 7.7 mmol, 1.1당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하여 미정제 생성물(1.3 g, 미정제)을 흑색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용했다.

[1024] 단계 3. 7-(2-에틸테트라졸-5-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘

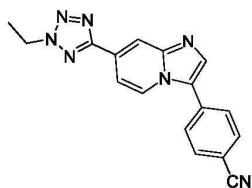


[1025]

[1026] DMF(2 mL) 중 7-(2H-테트라졸-5-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘(150 mg, 805.7 μmol, 1당량)의 용액에 NaH(48.3 mg, 1.2 mmol, 60% 순도, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 요오도에탄(125.7 mg, 805.7 μmol, 64.4 μL, 1당량)을 첨가하고 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 첨가하고 EtOAc(10 mL, 3x)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 흑색 오일로 얻었다(170 mg,

미정제).

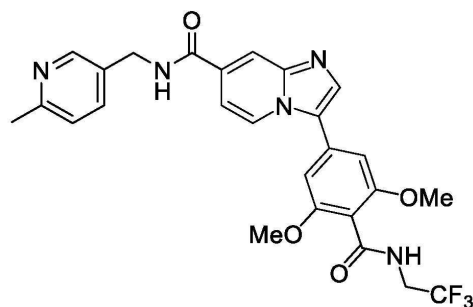
[1027] 단계 4. 4-[7-(2-에틸테트라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]벤조니트릴



[1028]

[1029] DMA(2 mL) 중 7-(2-에틸테트라졸-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘(170 mg, 793.6 μ mol, 1당량), 4-브로모벤조니트릴(144.4 mg, 793.6 μ mol, 1당량), Cs_2CO_3 (517.1 mg, 1.6 mmol, 2당량) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (64.8 mg, 79.4 μ mol, 0.1당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2 (3x)로 퍼징한 후, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(기본 조건; 컬럼: Waters X bridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μ m; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(16.4 mg, 52.0 μ mol, 6.6% 수율, 100% 순도). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.88 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.62 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 3H).

[1030] 실시예 68. 3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]-N-[(6-메틸-3-피리딜)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복사미드



[1031]

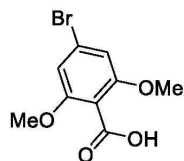
[1032] 단계 1. 메틸 4-브로모-2,6-디메톡시벤조에이트



[1033]

[1034] MeOH(80 mL) 중 메틸 4-브로모-2,6-디플루오로벤조에이트(5 g, 19.92 mmol, 1당량) 및 NaOMe(5.38 g, 99.59 mmol, 5당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 제거한 다음, 물(100 mL)로 희석하고 EtOAc(300 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(8 g, 미정제).

[1035] 단계 2. 4-브로모-2,6-디메톡시벤조산

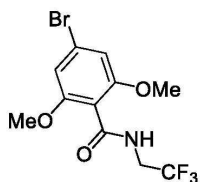


[1036]

[1037] MeOH(50 mL), THF(20 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 메틸 4-브로모-2,6-디메톡시벤조에이트(2 g, 7.27 mmol, 1당량), NaOH(872.42 mg, 21.81 mmol, 3당량)의 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에

농축하여 MeOH 및 THF를 제거한 다음, HCl(12 N, 0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(1.8 g, 미정제).

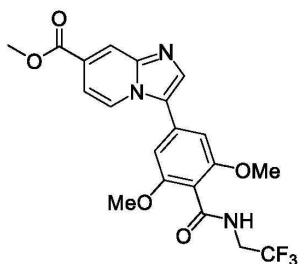
[1038] 단계 3. 4-브로모-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드



[1039]

[1040] DMF(15 mL) 중 4-브로모-2,6-디메톡시벤조산(0.8 g, 3.06 mmol, 1당량), 2,2,2-트리플루오로에탄아민(333.89 mg, 3.37 mmol, 264.99 μ L, 1.1당량)의 용액에 DIEA(792.07 mg, 6.13 mmol, 1.07 mL, 2당량) 및 HATU(1.75 g, 4.60 mmol, 1.5당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EtOAc(200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(0.4 g, 미정제).

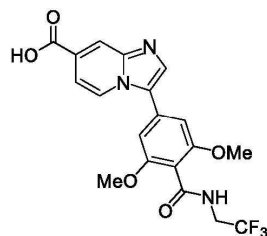
[1041] 단계 4. 메틸 3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]-이미다조-[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트



[1042]

[1043] DMAC(6 mL) 중 메틸 이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(0.20 g, 1.14 mmol, 1당량), 4-브로모-2,6-디메톡시-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)벤즈아미드(388.38 mg, 1.14 mmol, 1당량) 및 Cs₂CO₃(1.11 g, 3.41 mmol, 3당량)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂(46.35 mg, 56.76 μ mol, 0.05당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고 EtOAc(200 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-TLC(SiO₂, 에틸 아세테이트:메탄올 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체 형태로 얻었다(350 mg, 미정제).

[1044] 단계 6. 3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조-[1,2-a]피리딘-7-카복실산

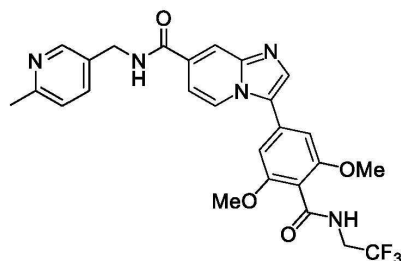


[1045]

[1046] MeOH(15 mL) 및 H₂O(5 mL) 중 메틸 3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조-[1,2-a]피리딘-7-카복실레이트(350 mg, 800.24 μ mol, 1당량), NaOH(64.02 mg, 1.60 mmol, 2당량)의 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 제거한 다음, HCl(12 N, 0.2 mL)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 갈색 고체로 얻었다(150 mg, 미정제).

[1047] 단계 7. 3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]-N-[(6-메틸-3-피리딜)메틸]이미다조[1,2-

a) 피리딘-7-카복사미드



[1048]

[1049]

DMF(2 mL) 중 3-[3,5-디메톡시-4-(2,2,2-트리플루오로에틸카바모일)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산(80 mg, 188.97 μmol , 1당량), (6-메틸-3-피리딜)메탄아민(23.09 mg, 188.97 μmol , 1당량), 및 DIEA(48.85 mg, 377.95 μmol , 65.83 μL , 2당량)의 용액에 HATU(93.41 mg, 245.66 μmol , 1.3당량)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 잔류물을 얻고, 이를 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; 이동상: [물(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-45%, 8분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다(62.7 mg, 118.26 μmol , 62.58% 수율, 99.496% 순도). ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ : 8.66 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.71 - 8.59 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J=1.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.08 (q, $J=9.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 2.54 (s, 3H).

[1050]

생물학적 검정

[1051]

하기 일반 물질 및 방법을 실시예 A-D에서 사용하였다.

[1052]

유전자 발현 분석

[1053]

Ocy454 세포의 단일 세포 서브클론(Wein et al, *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2015, 30(3):400-11)을 모든 실험에 사용했다. 세포를 열 불활성화된 10% 우태 혈청 및 1% 항생제-항진균제가 보충된 알파-MEM(Gibco™)에서 33°C, 5% CO_2 에서 계대했다. 세포를 50,000개 세포/mL로 시딩하고 33°C에서 2-3일 내에 융합성에 도달하도록 했다. 그런 다음, 세포를 33°C에서 37°C로 옮겨서 온도 민감성 T 항원을 불활성화하고 골세포 분화를 촉진하였다. 이어서, 세포를 10 mM DMSO 스톱으로부터의 화합물로 4시간 동안 표시된 용량으로 실험에서 2개씩 처리하였다. 제조업체의 지침에 따라 QIAshredder(QIAGEN) 및 PureLink RNA 미니 키트(Invitrogen™)를 사용하여 배양된 세포로부터 총 RNA를 수집했다. 2-메르캅토에탄올을 포함하는 용해 완충액을 저온 PBS 세척 세포에 첨가하고 QIAshredder에 수집한 다음, 15,000 g에서 3분 동안 원심분리했다. 관류액을 새 튜브에 수집하고 PureLink RNA 미니 키트로 RNA 단리를 수행했다. qRT-PCR을 위해, Primescript RT 키트(Takara Inc.)를 사용하여 750 ng RNA로 cDNA를 제조하고 각 표적 유전자에 대해 설계된 특이적 프라이머를 사용하여 StepOnePlus™ 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems)에서 PerfeCa® SYBR® Green FAsMix® ROX(Quanta bio)로 분석했다. β -액틴 하우스키핑 유전자 발현에 대해 정규화함으로써 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 방법을 사용하여 상대 발현을 계산하고, β -액틴 대비 증가 배율로 제시하였다. 사용한 프라이머는 β -액틴(CCTCTATGCCAACACAGTGC(서열 번호 1) 및 ACATCTGCTGGAAGGTGGAC(서열 번호 2)), SOST(GCCTCATCTGCCTACTTGTG(서열 번호 3) 및 CTGTGGCATCATTCCTGAAG(서열 번호 4)) 및 RANKL(GCTGGGCCAAGATCTTAAC(서열 번호 5) 및 GTAGGTACGCTTCCCGATGT(서열 번호 6))이었다. 데이터는 DMSO(비히클) 대조군 대비 최대 RANKL 유도 배율로 제시한다.

[1054]

웨스턴 블롯팅

[1055]

면역블롯팅은 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다(예를 들어, Wein et al, *Nature Communications*, 2016, 7:13176; 및 Sato et al, *Nature Communications*, 2020, 11(1):3282 참고). TNT(프로테아제 억제제(PI), 1 mM NaF, 1 mM DTT, 1 mM 바나테이트를 함유하는 Tris-NaCl-Tween 완충액, 20 mM Tris-HCl pH 8, 200 mM NaCl, 0.5% Triton X-100)를 사용하여 전체 세포 용해물을 제조하였다. 부착 세포를 빙냉 PBS로 세척한 다음, 얼음 위에서 TNT 완충액으로 굽어냈다. 그런 다음 물질을 얼음 상에서 유지된 에펜도르프 튜브로 옮기고, 최고 속도로 30초 동안 볼텍싱한 다음, 최고 속도로 6분 동안 4°C에서 원심분리했다. 준세포 분획화를 위해, 세포를 처음에 저장성 용해 완충액(DTT, 프로테아제 억제제 및 포스파타제 억제제가 보충된 20 mM HEPES, 10 mM KCl, 1 mM

MgCl₂, 0.1% Triton X-100, 5% 글리세롤)에 5분 동안 얼음 상에서 재현탁했다. 핵 펠렛을 5,000 rpm에서 5분 동안 회전 침강시키고, 상청액을 세포질 용해물로 보관하였다. 그 후, 핵 펠렛을 1 mL 저장성 용해 완충액으로 1회 세척하였다. 그런 다음 핵 펠렛을 고장성 용해 완충액(DTT, 프로테아제 억제제 및 포스파타제 억제제가 보충된 20 mM HEPES, 400 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0.1% Triton X-100, 5% 글리세롤)에 재현탁한 다음, 30초 동안 2회 볼텍싱했다. 파편을 14,000 rpm에서 5분 동안 회전 침강시키고, 상청액을 핵 용해물로 보관하였다. 면역블롯팅을 위해, 용해물 또는 면역침전을 SDS-PAGE로 분리하고 단백질을 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 막을 0.05% Tween-20 포함 트리스 완충 식염수(TBST) 중 5% 우유로 차단하고 1차 항체와 밤새 4°C에서 인큐베이션했다. 다음 날, 막을 세척하고, 적절한 HRP-커플링 2차 항체와 인큐베이션하고, ECL 웨스턴 블롯팅 기질(Pierce), ECL Plus 웨스턴 블롯팅 기질(Pierce) 또는 SuperSignal West Femto 최대 민감도 기질(Thermo Scientific)로 신호를 검출했다. 1차 항체 포스포-HDAC4/5/7(S246/S259/S155)(Cell Signaling Technology, 3443) 및 전체 HDAC5(Assay Biotech, C0225).

[1056] **실시예 A. 시험관내 SIK2 키나제 검정**

[1057] 검정은 염기 반응 완충액(20 mM Hepes(pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO)에서 수행했다. 화합물을 10 mM 스톱 중 100% DMSO에 용해시켰다. 연속 희석은 DMSO에서 Integra Viaflo Assist에 의해 수행하였다. 재조합 SIK2는 2.5 nM의 농도로 사용하였다. 사용한 기질은 0.2 mg/mL 농도의 pAMARA였다. 키나제 검정은 2 mM Mn²⁺로 보충했고 1 μM ATP를 첨가하였다. 20분 동안 실온에서 검정을 수행한 후, ³³P-ATP(10 μCi/μL)를 첨가한 다음 120분 더 실온에서 인큐베이션했다. 그 후, pEY 펩타이드 기질에 포함된 방사활성을 필터-결합법으로 검출하였다. 키나제 활성 데이터는 DMSO 반응과 비교하여 시험 샘플에서 남아있는 키나제 활성%로 표현하였다. Prism(GraphPad Software)을 사용하여 IC₅₀ 값 및 곡선 피팅을 얻었다.

[1058] **실시예 B. 나노BRET 세포-기반 표적 연루 검정**

[1059] 검정은 Promega의 나노BRET TE 세포내 키나제 검정 플랫폼을 사용하여 384웰 플레이트 형식으로 ATCC의 HEK293 세포에서 Reaction Biology Corporation(Malvern, PA)에서 수행하였다. NanoLuc-SIK2 융합 벡터를 일시적으로 발현하는 HEK293 세포를 384웰 플레이트에 시딩하였다. 세포를 나노BRET Tracer K-4로 전처리한 다음 화합물로 60분 동안 10점 용량 반응 형식으로 처리했다. BRET 신호는 Envision 2104 다중표지 판독장치에서 측정하였다. IC₅₀ 값을 계산하고 IC₅₀ 곡선을 GraphPad Prism 4 프로그램을 사용하여 S자형 용량 반응 공식에 도시했다.

[1060] **실시예 C. CRTC2 핵 전위**

[1061] PathHunter® 핵 전위 세포주를 두 가지 융합 단백질: a) 효소 공여체(ED) 태그화된 표적 단백질; b) 핵에 편재되는, CBP/P300 전사 인자로부터 유래된 효소 수신체(EA) 태그화된 TAZ 도메인을 공동 발현하도록 조작한다. 신호전달 경로의 활성화는 ED-태그화 표적 단백질의 핵으로의 전위를 유도하고, 이는 두 효소 단편의 보안을 강제하여 기질을 가수분해하고 화학발광 신호를 생성할 기능성 효소의 형성을 초래한다. U2OS CRTC2(TORC2) 전위 검정은 Eurofins DiscoverX(Fremont, CA)의 384웰 플레이트에서 수행하였다. 세포를 화합물로 90분 동안 실험에서 2개씩 5점 용량 반응 형식(최대 용량 10 μM의 4배 연속 희석)으로 처리한 후 Envision 2104 다중표지 판독장치에서 비색 판독했다. 모든 실험에서, 폴스콜린을 양성 대조군으로 사용하였으며 각 화합물에 의해 유도된 최대 CRTC2 핵 전위는 폴스콜린에 의해 자극된 신호의 백분율로 표현한다.

[1062] 본원에 기재된 화합물을 실시예 A - C에 기재된 하나 이상의 검정에서 시험하였고 대표적인 데이터를 표 A에 나타낸다.

[1063] [표 A]

Ex. No.	SIK2 IC ₅₀ (M)	SIK3 IC ₅₀ (M)	SIK1 IC ₅₀ (M)	SIK2 나노 BRET (M)	CRTC2 유효성 (폴스콜린 대비 %)	RANKL 유도 배율
1	3.073E-08	NA	NA	NA	NA	3.08
2	4.21E-08	3.87E-08	6.25E-07	NA	162	1.43
3	9.79E-10	2.24E-09	1.84E-08	8.86E-09	88.5	57.08
6	5.746E-09	NA	NA	NA	127.8	NA
7	8.35E-09	1.153E-08	1.379E-07	4.318E-08	89	30.37
8	1.16E-08	3.077E-08	5.006E-08	NA	64.4	17.47
9	2.464E-08	NA	NA	NA	NA	9.69
10	2.108E-09	3.71E-09	3.777E-08	NA	75.8	58.64
11	2.266E-08	NA	NA	NA	NA	1.38
12	4.903E-09	1.19E-08	1.398E-07	9.249E-07	37.6	62.52
13	4.19E-09	NA	NA	NA	140.6	NA
14	1.61E-08	6.077E-09	1.088E-07	NA	94.2	1.26
15	1.91E-09	1.119E-09	4.369E-09	NA	63.5	88.34
16	3.386E-09	4.435E-09	1.665E-08	NA	NA	27.76
17	1.037E-09	1.537E-08	5.331E-08	NA	NA	12.73
18	1.854E-07	NA	NA	NA	NA	7.49
19	4.02E-08	5.01E-07	8.93E-07	NA	27	1.04
20	1.09E-07	NA	NA	NA	9.4	NA
21	1.18E-07	NA	NA	NA	9.9	NA
22	5.58E-09	4.97E-07	1.30E-05	1.17E-07	12.9	1.19
23	1.43E-08	8.61E-07	NI	NA	19.8	NA
24	1.14E-08	8.35E-07	1.25E-05	4.21E-08	21.2	2.24
25	9.74E-09	1.19E-06	5.45E-06	NA	1.6	1.10
26	8.30E-08	NI	NA	NA	1.3	0.55
27	1.32E-07	NA	NA	NA	5.3	NA
28	5.97E-07	8.09E-06	NA	NA	3.4	1.25
29	6.08E-07	8.34E-06	NA	NA	2.8	1.48
30	1.70E-06	NA	NA	NA	1.7	NA
31	2.63E-08	7.61E-08	4.09E-07	4.02E-06	31.2	0.90
32	1.48E-07	3.38E-07	NA	NA	10.6	NA
33	1.42E-08	2.55E-06	5.42E-06	4.48E-08	21.7	0.92
34	2.00E-08	NA	NA	NA	14	NA
35	7.55E-09	1.03E-07	2.09E-06	9.32E-08	8.9	0.39
36	5.30E-08	NA	NA	NA	2.5	NA
37	3.25E-08	3.10E-07	7.75E-07	1.16E-07	40.6	1.17
38	2.11E-07	NA	NA	NA	10.1	0.37
39	1.36E-07	8.365E-08	2.676E-06	NA	NA	NA
40	9.869E-09	NA	NA	NA	NA	NA
41	4.11E-09	1.26E-08	2.33E-07	NA	44.2	2.61
42	3.697E-08	4.704E-08	1.175E-06	NA	NA	NA
43	5.893E-09	NA	NA	NA	NA	7.09
44	2.34E-09	NA	NA	NA	NA	3.07
45	5.79E-10	2.21E-09	3.83E-09	NA	85	9.41
46	1.397E-08	NA	NA	NA	NA	3.44
47	8.546E-10	4.162E-09	8.341E-09	NA	NA	17.43
48	7.65E-09	NA	NA	NA	NA	NA

[1064]

Ex. No.	SIK2 IC ₅₀ (M)	SIK3 IC ₅₀ (M)	SIK1 IC ₅₀ (M)	SIK2 나노 BRET (M)	CRTC2 유효성 (폴스콜린 대비 %)	RANKL 유도 배율
49	1.01E-10	1.43E-09	2.16E-09	1.36E-09	92.2	6.31
50	2.34E-09	NA	NA	NA	NA	15.84
51	4.12E-10	1.18E-09	6.49E-09	1.13E-09	86.5	9.79
52	1.11E-09	1.639E-09	4.77E-09	NA	77	19.99
53	1.768E-09	2.62E-09	1.743E-08	NA	NA	NA
54	2.24E-09	NA	NA	NA	NA	9.07
55	1.48E-09	2.664E-09	1.598E-08	NA	NA	22.60
56	5.33E-07	6.17E-07	3.12E-06	NA	4.9	2.18
57	8.763E-09	1.102E-08	9.075E-08	9.083E-08	NA	13.68
58	1.083E-06	NA	NA	NA	NA	1.26
59	2.70E-07	NA	NA	NA	NA	NA
60	1.49E-09	1.643E-09	4.447E-09	NA	NA	307.25
61	3.07E-09	8.25E-09	3.78E-08	NA	76.9	19.00
62	2.53E-07	1.09E-06	1.13E-06	NA	8.6	NA
63	3.397E-09	NA	NA	NA	NA	0.89
64	8.80E-09	NA	NA	NA	NA	0.47
65	2.368E-08	NA	NA	NA	NA	NA
66	3.703E-08	NA	NA	NA	NA	NA
67	2.27E-07	NA	NA	NA	NA	0.47
68	1.24E-08	8.67E-09	9.47E-08	NA	12	2.88

NA = 이용 불가능함
NI = 억제하지 않음

실시예 D. 대표적인 세포 데이터

U2OS CRTC2(TORC2) PathHunter 세포를 표시된 용량의 실시예 51의 화합물로 90분 동안 처리한 후 핵 CRTC2 전위를 측정하였다. 대표적인 데이터를 도 4a에 나타내며 양성 대조군(폴스콜린) 신호 대비 %로 제시한다.

Ocy454 세포를 표시된 용량의 실시예 51의 화합물로 4시간 동안 처리한 후, RNA를 단리하고 RT-qPCR(하우스키핑 유전자 β-액틴에 대해 정규화됨)에 의해 SOST 및 RANKL 발현을 측정하였다. 도 4b에 나타난 바와 같이, 실시예 51의 화합물로의 처리는 SOST를 감소시키고 RANKL 발현을 자극한다.

Ocy454 세포를 표시된 용량의 실시예 51의 화합물로 2시간 동안 처리한 후 단백질 단리 및 면역블롯팅을 수행하였다. 도 4c에 나타난 바와 같이, 실시예 51의 화합물로의 처리는 총 HDAC5 단백질 수준에 영향을 미치지 않으면서 HDAC4/5 인산화 수준을 감소시킨다. 이러한 데이터는 생리학적으로 관련된 뼈 세포 배양 모델에서 소분자 SIK2/3 억제제인 2-[2,6-디메톡시-4-[7-(1-메틸피라졸-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]페닐]-5-에틸-1,3,4-옥사디아졸(실시예 51)의 PTH 유사 효과를 실증한다.

실시예 E. 세포 기반 데이터

세포 기반 검정을 수행하여 생리학적으로 관련된 뼈 세포 배양 모델에서 화합물 51의 효과를 평가하였다. 도 5a에 나타난 바와 같이, 화합물 51로의 Ocy454 세포 처리는 알려진 SIK2/3 기질 HDAC4/5 인산화의 용량 의존적 감소를 야기한다. SIK 기질 인산화의 변화는 하류 유전자 발현 변화를 야기한다. 도 5b에 나타난 바와 같이, Ocy454 세포의 화합물 51 처리는 RANKL 유도 및 SOST 발현의 억제를 야기한다.

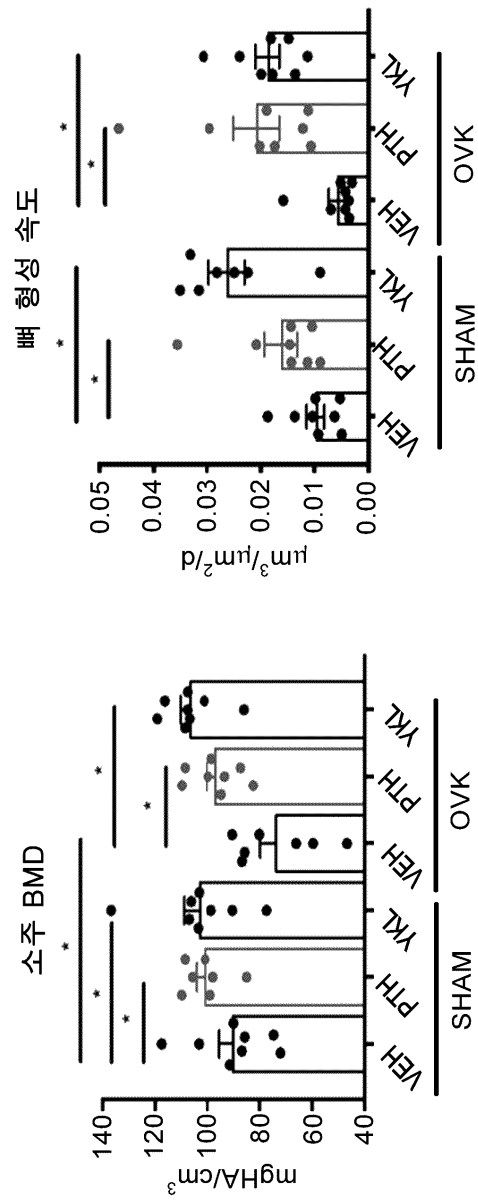
화합물 51 및 그 유사체의 세포 효과를 확인하기 위해 제3자 계약 연구 기관과 추가 세포 기반 검정을 수행했다. 도 6a 및 6b에 나타난 바와 같이, HEK293T 세포에서의 나노BRET 표적 연루 검정은 이 검정에서 화합물 51 및 화합물 55에 대한 선택적 SIK2/SIK3 연루를 실증하였다. 이들 검정에서, 화합물 51의 IC₅₀은 SIK2의 경우 1.13 nM, SIK3의 경우 0.51 nM, 및 SIK1의 경우 32.2 nM로 계산되었다. 화합물 55의 IC₅₀은 SIK2의 경우 12.2 nM, SIK3의 경우 4.48 nM, 및 SIK1의 경우 2.1 μM로 계산되었다. 직접적인 연루 외에도, 화합물 51의 CRTC2(TORC2로도 알려짐) 핵 전위를 촉진하는 기능도 측정하였다. 이 검정은 SIK2 및 SIK3가 CRTC2를 인산화하고 그 세포질 보유를 촉진하기 때문에 수행하였다. 따라서 SIK2/SIK3 억제는 감소된 CRTC2 인산화 및 이 단백질의 핵 전위를 야기해야 한다. 실제로, CRTC2는 증가하는 화합물 51 투약에 반응하여 강력한 핵 전위를 유도하였다(도 6c, EC₅₀ 147 nM). 이들 결과는 화합물 51이 세포에서 SIK2 및 SIK3를 강력하게 억제함을 나타낸다. 이러한 데이터는 뼈 질량에 대한 생체내 화합물 51의 효과 시험을 촉발했다.

실시예 F. 생체내 데이터

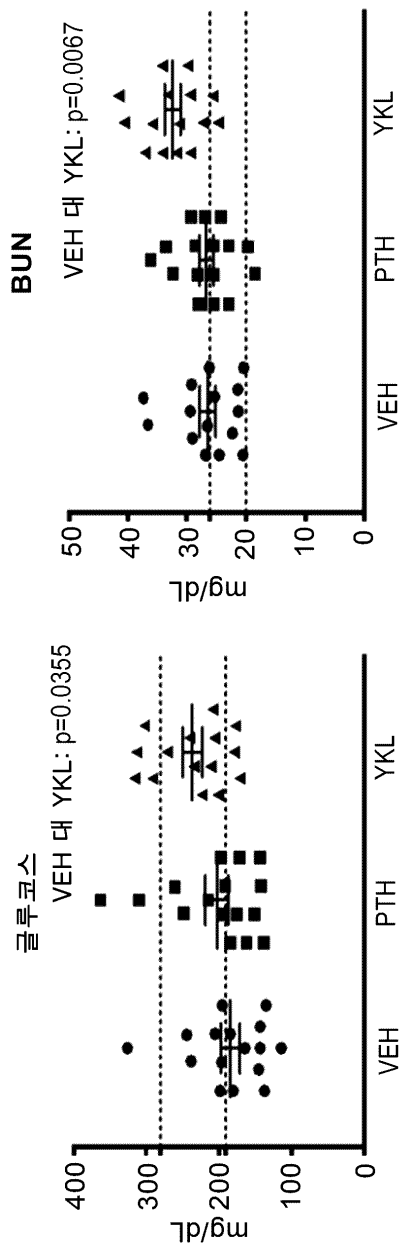
- [1074] 초기 마우스 약동학 연구에 기반하여, 최대 혈청 농도 11 μM 로 10 mg/kg의 단일 화합물 51 투약 후 우수한 경구 이용률이 존재한다. 여기서(도 7에 나타난 바와 같이), 정상생식샘 8주령 수컷 마우스($n = 10/\text{군}$)를 3주 동안 3가지 상이한 용량의 SK-124로 1일 1회(주 7일) 경구 위관영양법으로 처리하였다. 또한, 경구 비히클 용액을 이용하는 마우스의 한 군(음성 대조군) 및 마우스의 또 다른 군은 1일 1회 피하 hPTH(1-34)(80 $\mu\text{g/kg}$) 주사(양성 대조군)로 처리하였다. 도 8a에 나타난 바와 같이, 마우스는 명백한 건강 문제나 체중 감소 없이 화합물 51 처리를 관용하였다. 처리제 13일에 경구 위관영양법 2시간 후 혈청을 수집하여 화합물 51 약물 수준을 측정하였다(도 8b). 혈청 화합물 51은 모든 처리군에서 검출 가능하였고, 화합물 51 혈청 수준은 3개 처리군에서 용량의존적 방식으로 증가했다.
- [1075] 혈청 미네랄 대사 매개변수를 처리 21일 후 모든 5개 처리군의 마우스에서 측정하였다(혈청은 최종 처리 투약 2 시간 후 수집함). 도 9에 나타난 바와 같이, 화합물 51 생체내 처리는 칼슘 증가, 1,25-비타민 D 수준 증가, 및 혈청 PTH 수준 감소를 포함하는 부갑상샘 호르몬(PTH) 유사 효과를 야기했다. 대조적으로, 화합물 51 처리는 인 또는 BUN의 혈청 수준은 변경하지 않았다. 종합하면, 이러한 미네랄 대사 변화는 화합물 51 처리의 PTH 유사 효과를 실증하며 이 화합물의 골격 효과에 대한 추가 연구를 뒷받침한다. 다음으로 혈청 뼈 전환 마커(P1NP, 뼈 형성 마커; CTX, 뼈 재흡수 마커)를 처리 21일 후 수집한 샘플에서 다음으로 측정하였다. 도 10에 나타난 바와 같이, 경구 화합물 51(40 mg/kg) 처리는 1일 1회 피하 PTH 처리와 유사한 방식으로 비히클에 비해 P1NP 및 CTX를 증가시켰다.
- [1076] 다음으로 대퇴골의 뼈 질량에 대한 3주 화합물 51 처리의 효과를 마이크로CT를 사용하여 평가했다. 도 11a 및 11b에 나타난 바와 같이, 화합물 51(40 mg/kg) 처리는 피하 PTH 주사와 유사한 방식으로 일차 해면체 뼈 부피 분율(BV/TV) 및 뼈 미네랄 밀도(BMD)를 증가시켰다. 화합물 51 처리는 또한 도 7c에서 나타난 바와 같이 피질골 조직 미네랄 밀도(TMD)를 증가시켰다. 뼈 질량에 대한 화합물 51 처리의 긍정적인 효과는 관여되는 기저 세포 및 분자 메커니즘에 대한 추가 탐구를 촉발했다. 도 12에 나타난 바와 같이, 경골로부터의 탈석회화된 파골세포-포매 절편은 화합물 51(40 mg/kg)로 처리된 마우스에서 증가된 소주골 질량, 증가된 조골세포 및 증가된 TRAP-양성 파골세포를 실증한다. 대퇴골의 탈석회화되지 않은 플라스틱 포매된 절편을 얻었고 원위 골간단에서 소주골을 정적 및 동적 조직형태측정법으로 분석하여 뼈 세포 조성 및 활성 수준에서 화합물 51의 효과를 정량했다. 화합물 51 처리는 소주골 질량, 파골세포 수, 조골세포 수 및 뼈 형성 속도를 증가시켰다(도 13 및 14).
- [1077] 경구 화합물 51 처리가 뼈 질량 및 뼈 형성을 증가시킨다는 것이 확립되어, 이러한 세포 변화와의 분자적 상관관계를 평가했다. 이를 위해, 3주 화합물 51 처리 후 마우스로부터 단리된 피질골 RNA를 분석하고 잘 확립된 뼈 세포 마커 유전자에 대해 RT-qPCR을 거쳤다. 조직학 및 조직형태측정 결과와 일치하게, 화합물 51 처리는 Spp1 및 Ctsk의 발현을 증가시킨다(도 15). 이전 연구는 SIK2 및 SIK3가 뼈 형성의 골세포-유래 억제제인 스크레로스틴의 발현을 조절하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 실증하였다. 따라서 화합물 51 처리에 반응하는 뼈에서의 스크레로스틴(Sost 유전자에 의해 암호화됨) 발현을 또한 RT-qPCR 및 면역조직화학에 의해 평가하였다. 비특이적 범-SIK 억제제 및 SIK2/SIK3 유전자 결실을 이용한 이전 연구와 일치하게, 화합물 51 처리는 생체내 스크레로스틴 유전자 발현(도 16a) 및 단백질 수준(도 16b, c)을 감소시켰다. 화합물 55a(도 17)도 확인하였다. 이 화합물의 초기 시험관내 시험은 현저하게 강력한 SIK2 억제($\text{IC}_{50} < 100 \text{ pM}$)를 나타내었다.
- [1078] 요약하면, 강력한/선택적 SIK2/3 억제제 화합물 51의 경구 투여는 명백한 독성 없이 뼈 형성 및 뼈 질량을 증가시킨다. 이러한 생체내 유효성 데이터는, 예를 들어 골다공증 및 관련된 근골격 적응증의 치료를 위한, 본 청구 범위 내의 화합물의 용도를 뒷받침한다.
- [1079] **다른 실시양태**
- [1080] 본 발명이 이의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아님이 이해되어야 한다. 다른 측면, 장점 및 변형은 하기 청구 범위의 범위 내에 있다. 본 발명이 관련된 분야(들)의 당업자는 본 발명의 임의의 특정 측면 및/또는 실시양태와 관련하여 본원에 기재된 임의의 특징이 조합의 상용성을 보장하기 위해 적절한 변형을 가하여, 본원에 기재된 본 발명의 임의의 다른 측면 및/또는 실시양태의 하나 이상의 임의의 다른 특징과 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 조합은 본 개시내용에 의해 고려되는 본 발명의 일부로 간주된다.

도면

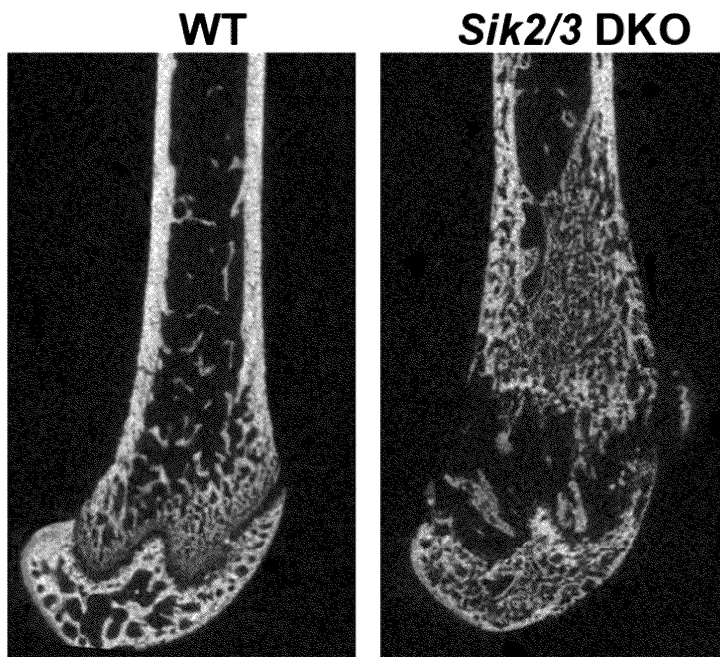
도면1a



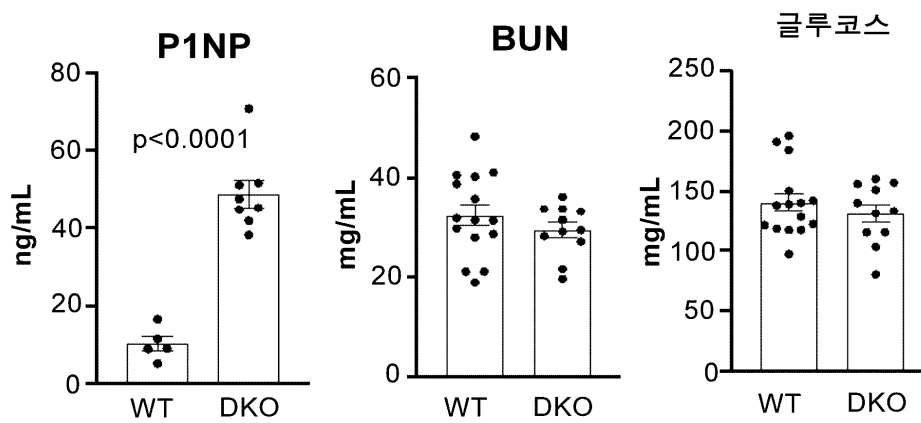
도면1b



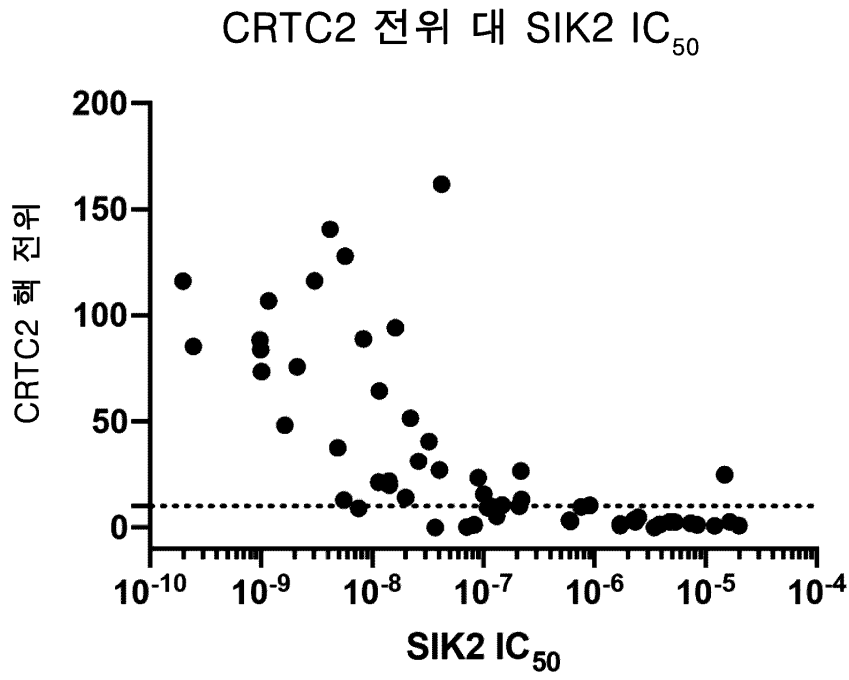
도면2a



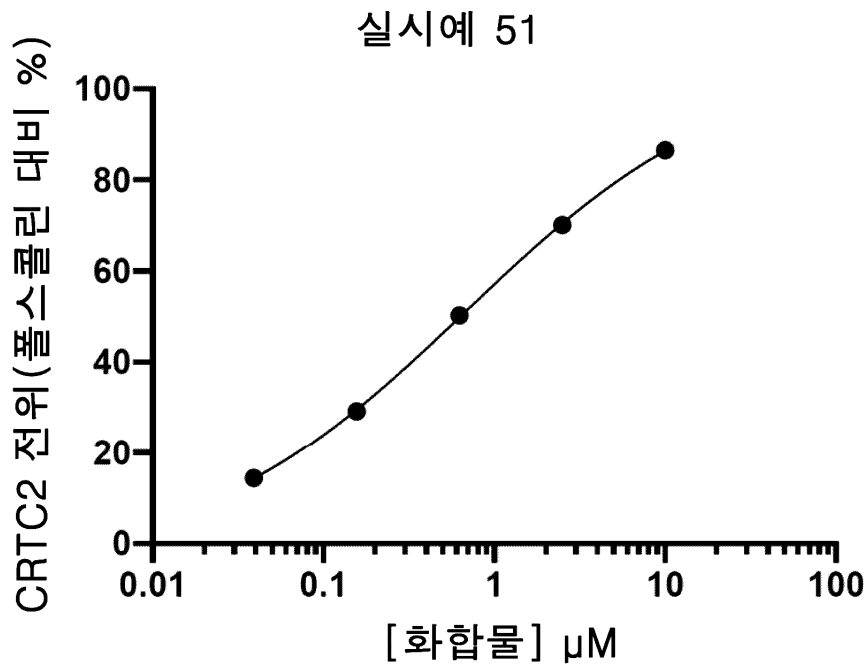
도면2b



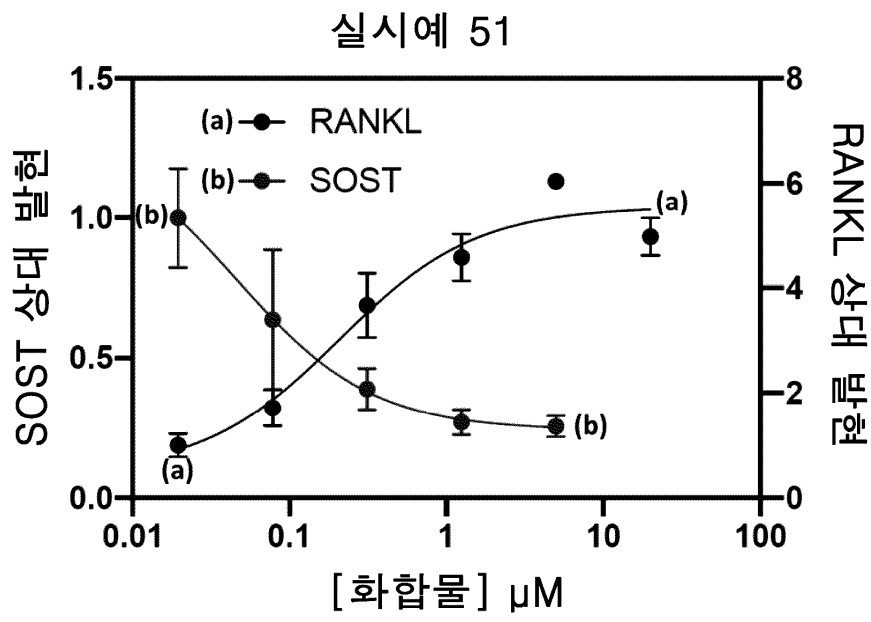
도면3



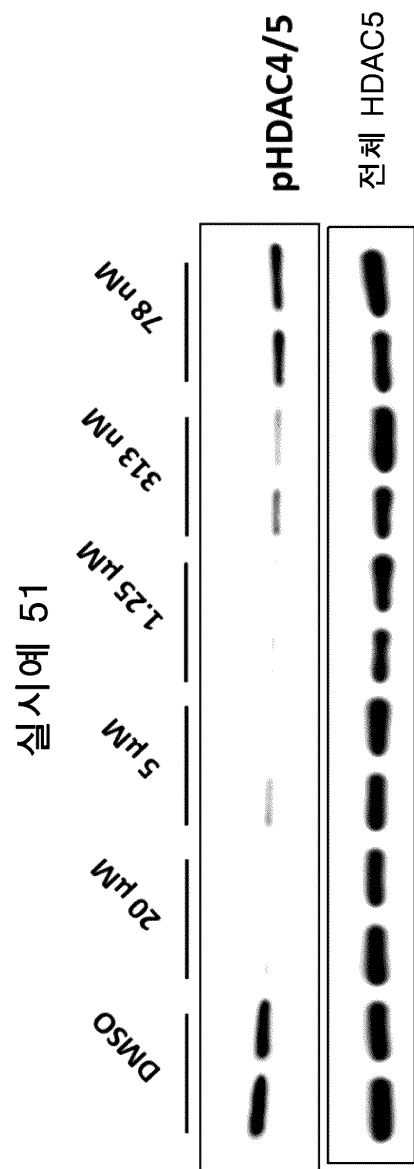
도면4a



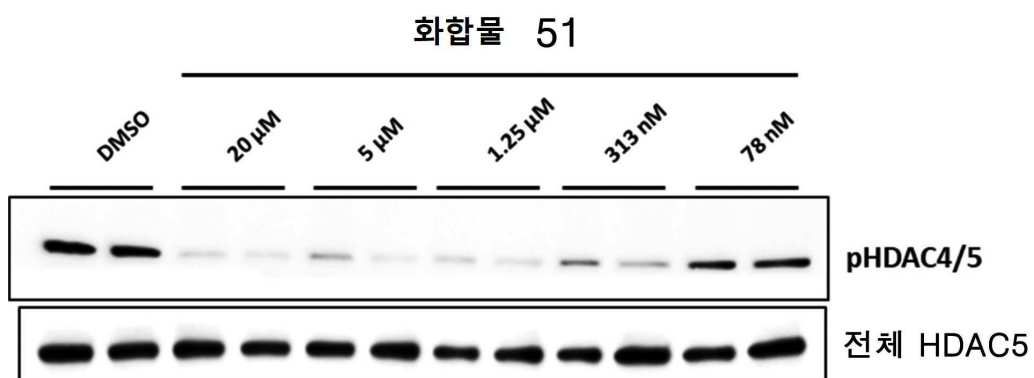
도면4b



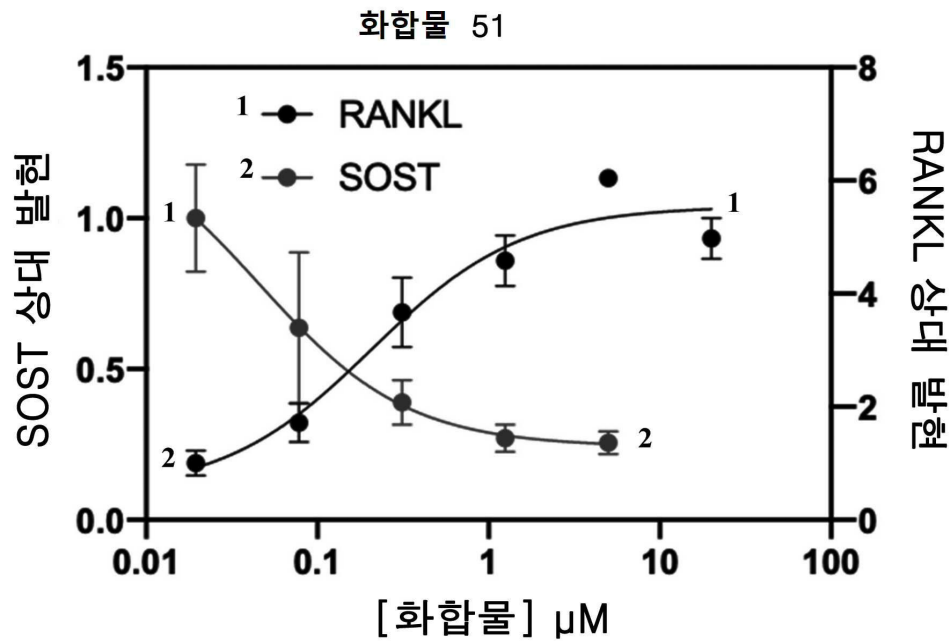
도면4c



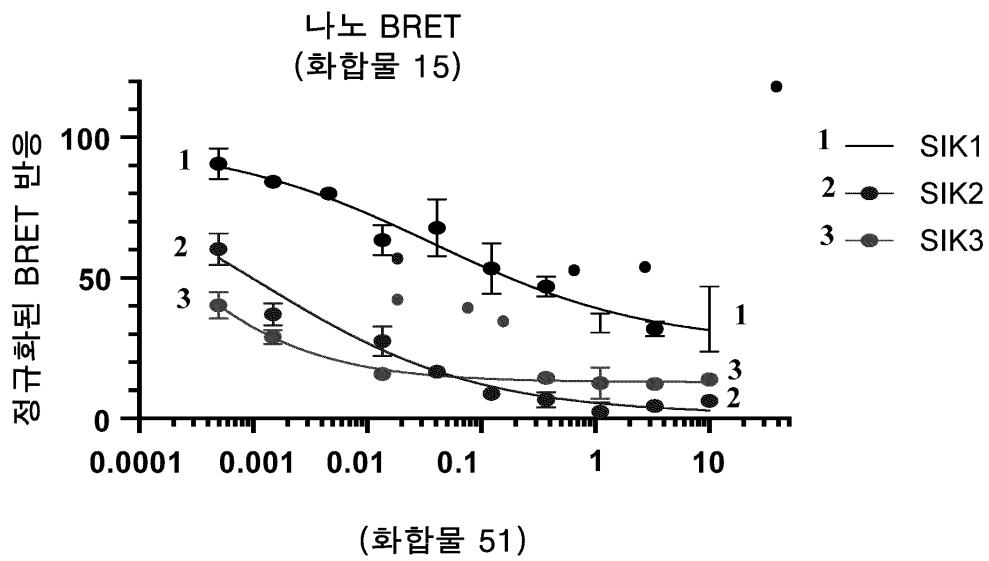
도면5a



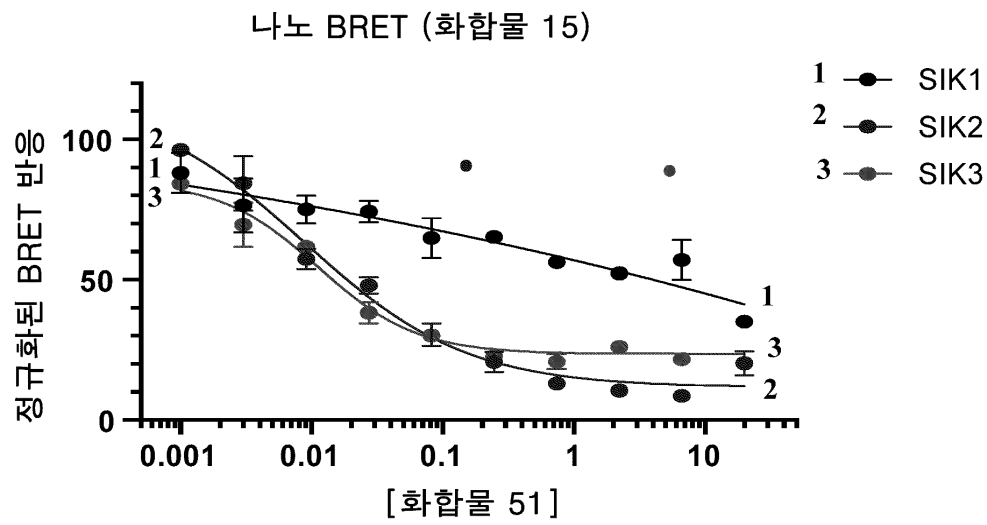
도면5b



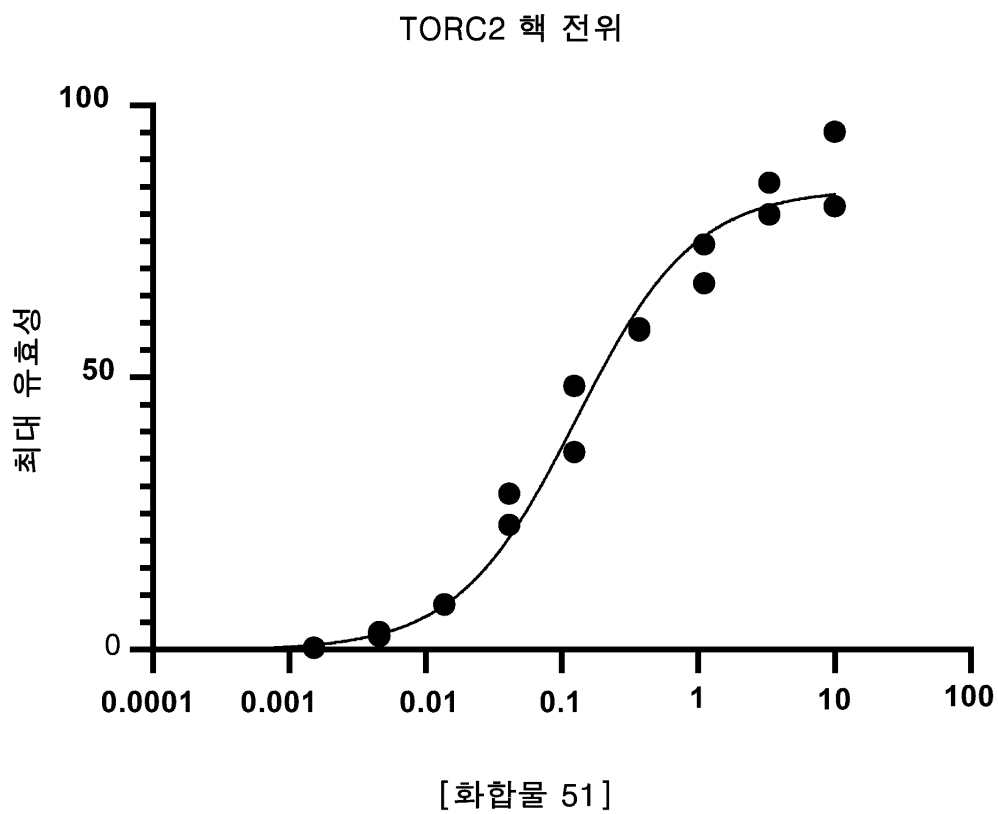
도면6a



도면6b



도면6c



도면7

N=50 7주령 C57 수컷 마우스



동물 시설에 순응하도록 1주 대기



5개 처리군:

1. PO 비히클 매일(n=10)
2. 화합물 51: 매일 2.5 mg/kg PO(n=10)
3. 화합물 51: 매일 10 mg/kg PO(n=10)
4. 화합물 51: 매일 40 mg/kg PO(n=10)
5. hPTH 1-34 80 mcg/kg SC(n=10)

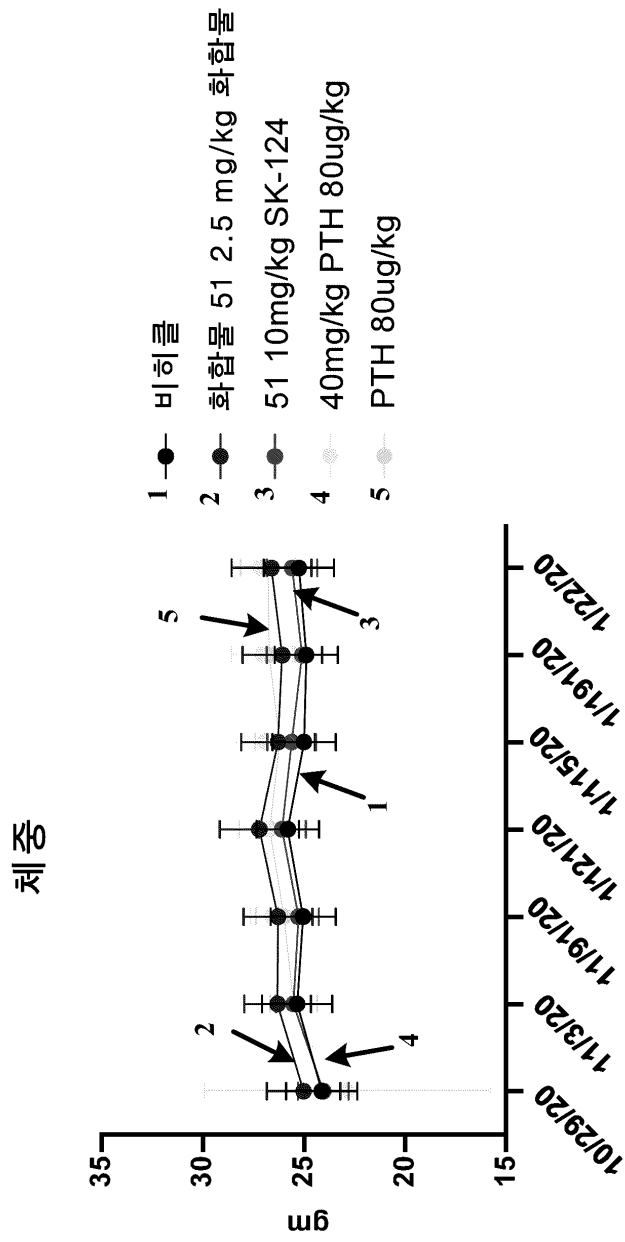


3주 처리, 일 1회
희생시키기 7일 전 칼세인 20 mg/kg(IP)
희생시키기 2일 전 데메클로사이클린 40 mg/kg(IP)

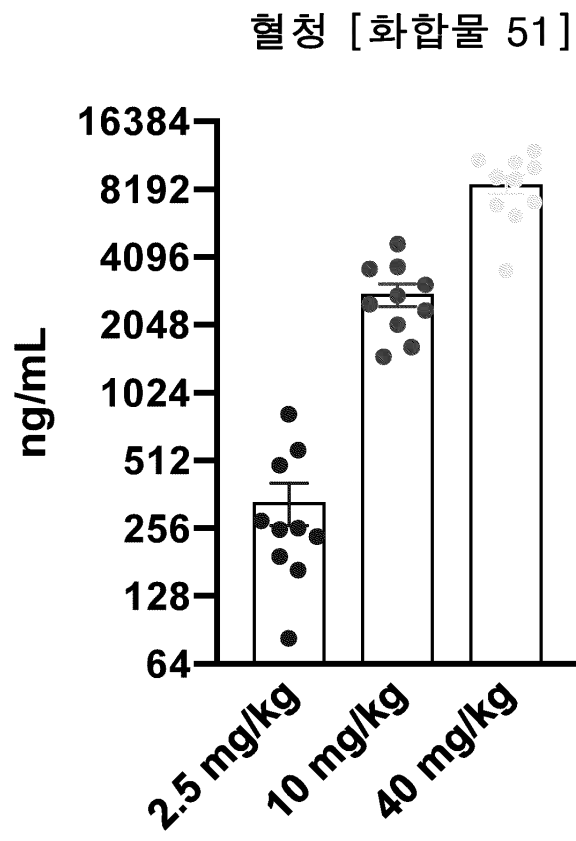
약물 처리 3주 후 모든 동물을 희생시킴:

골격 분석을 위해 혈청, 경골, 대퇴골, L5 척추를 수집함

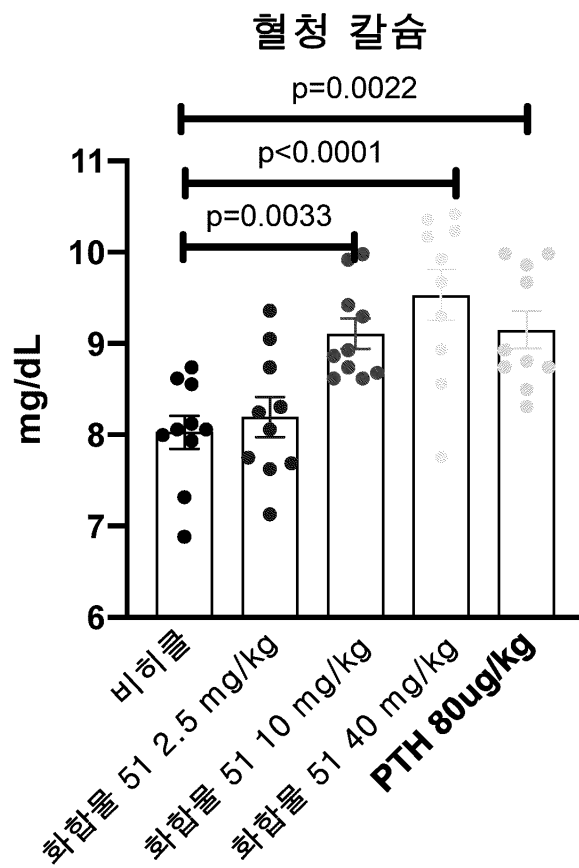
도면8a



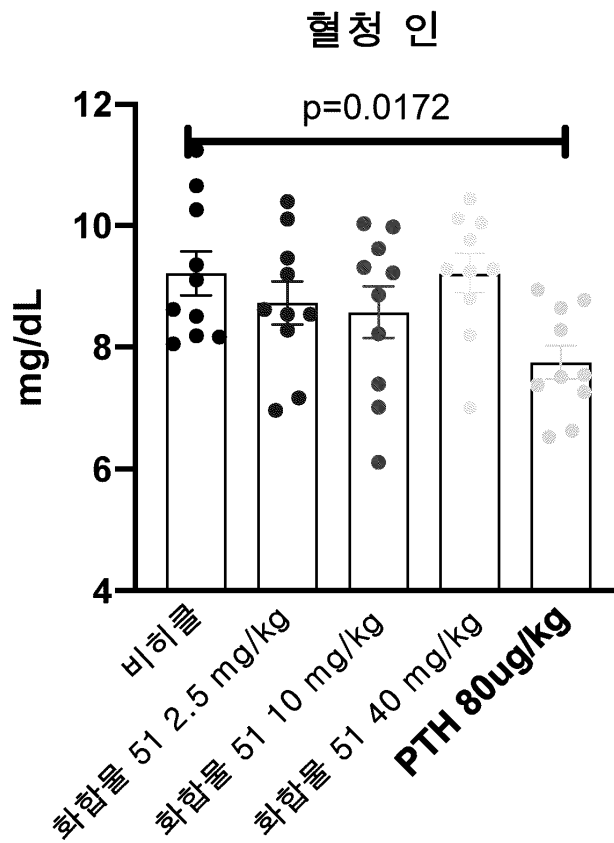
도면 8b



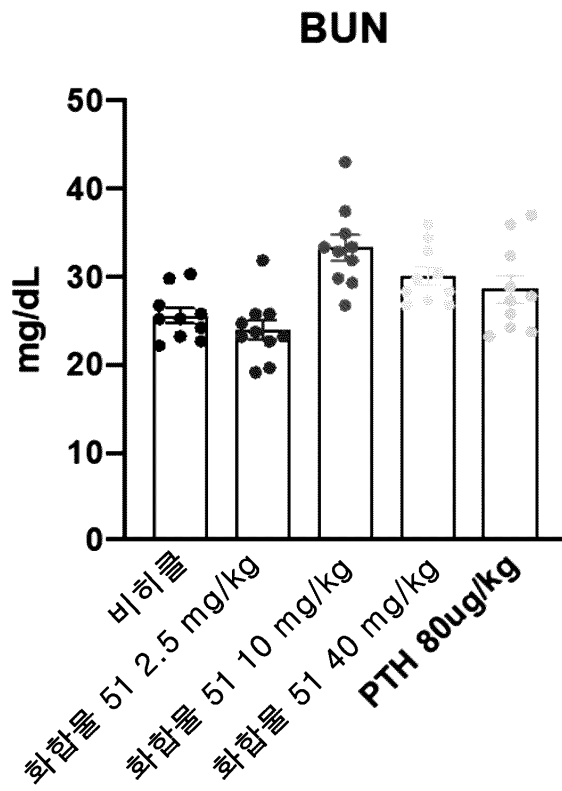
도면9a



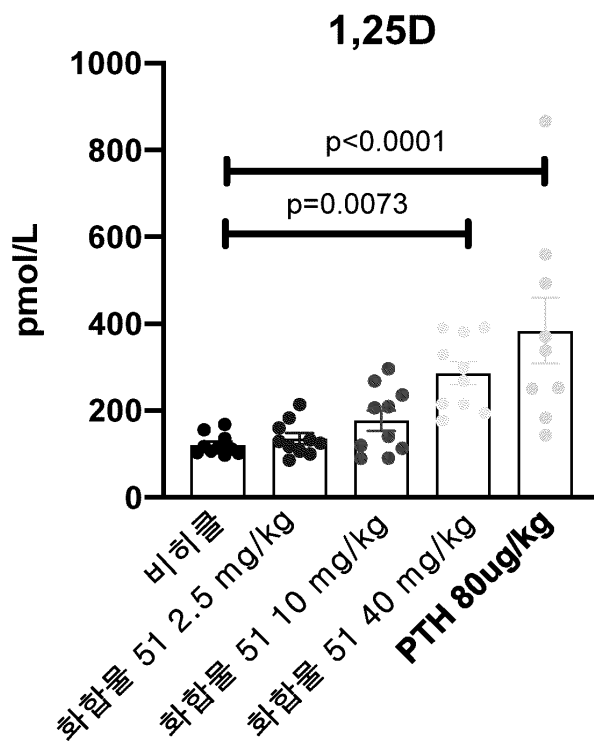
도면9b



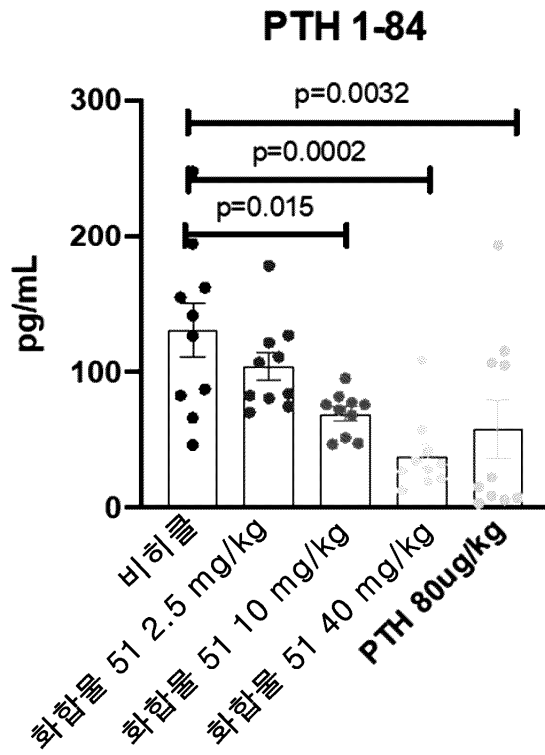
도면9c



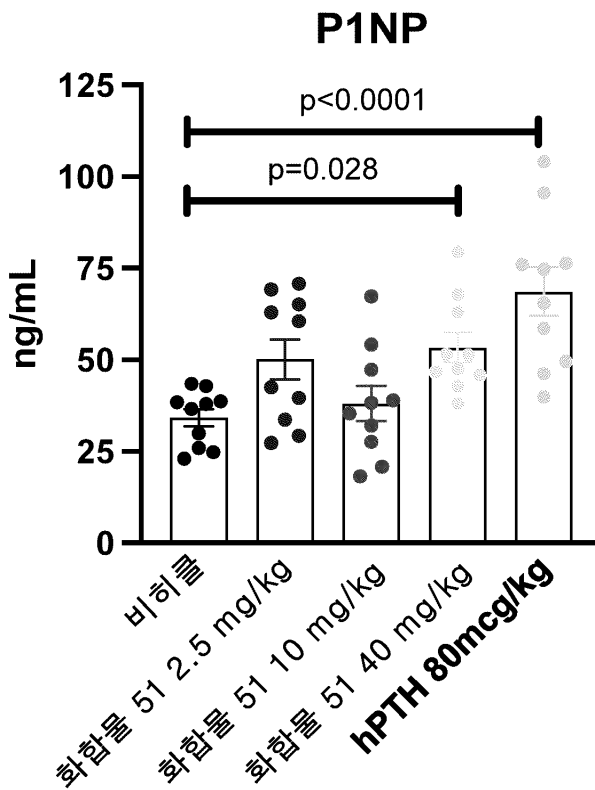
도면9d



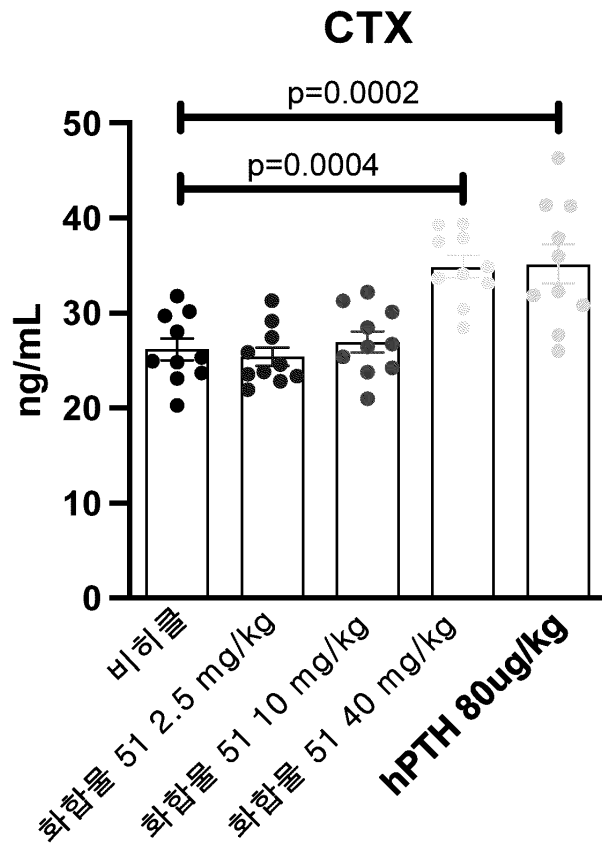
도면9e



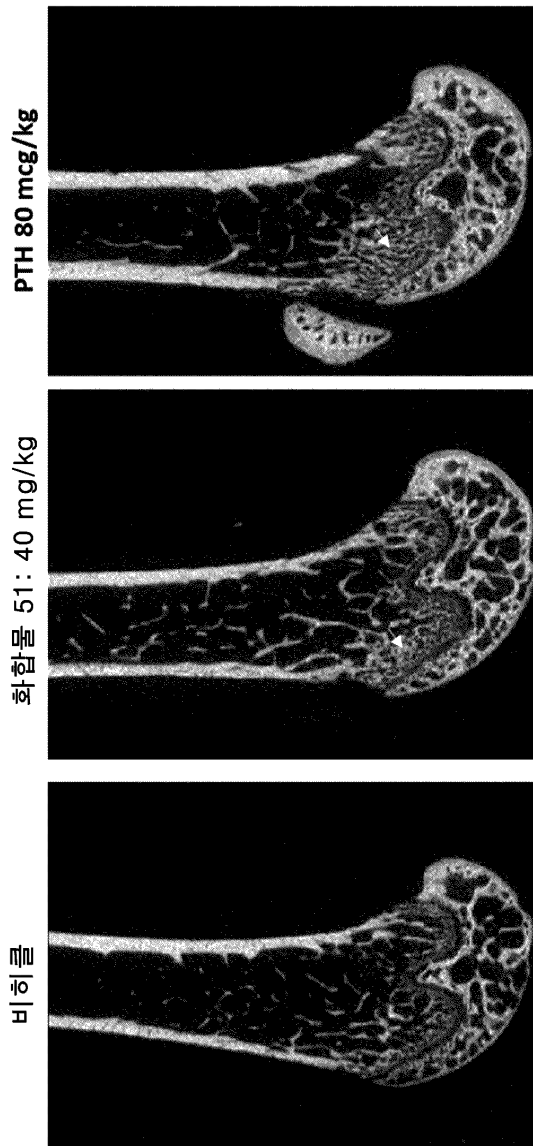
도면10a



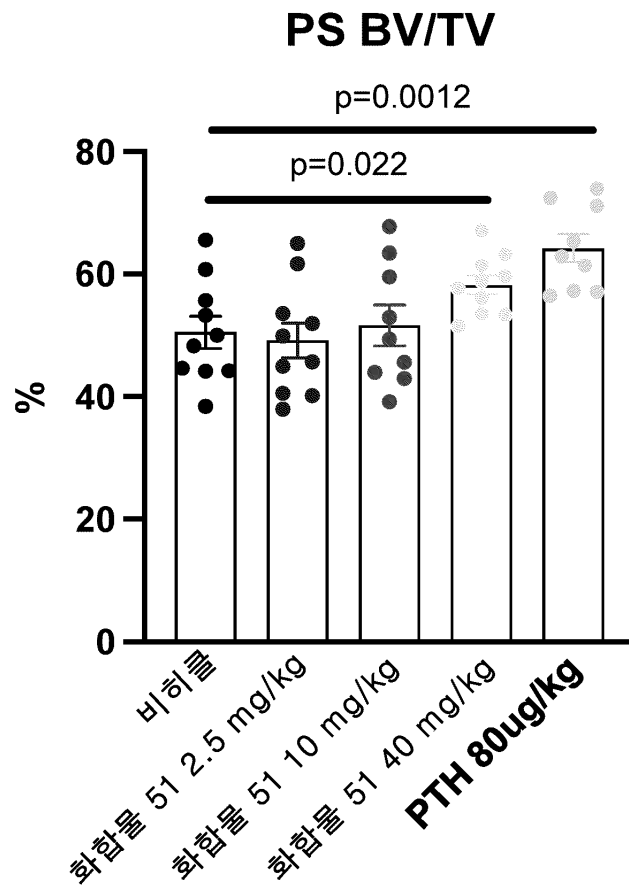
도면10b



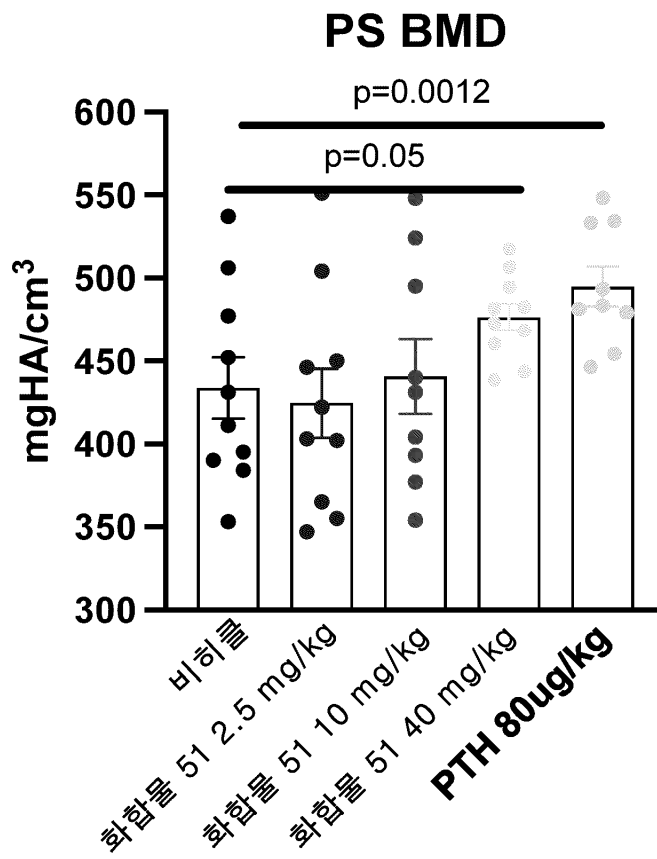
도면11a



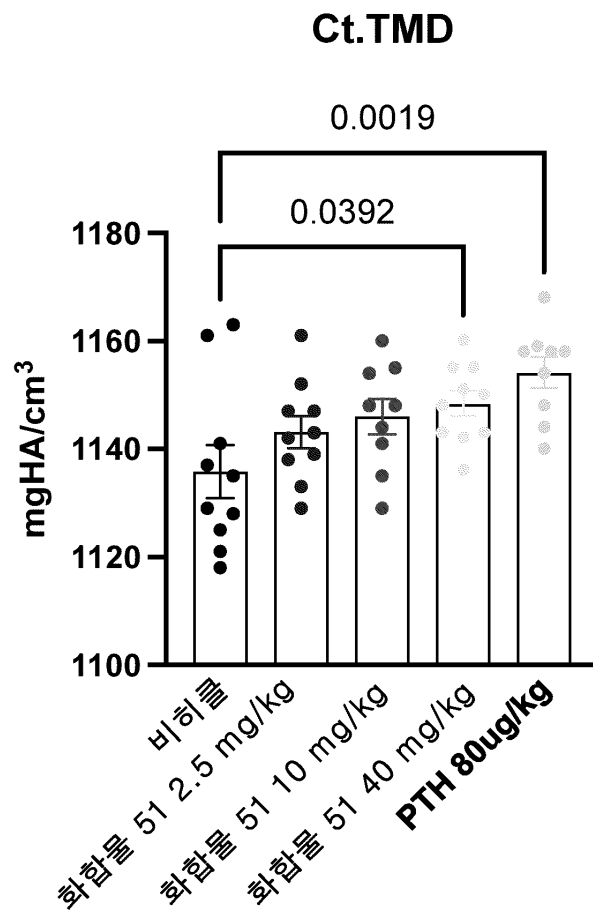
도면11b



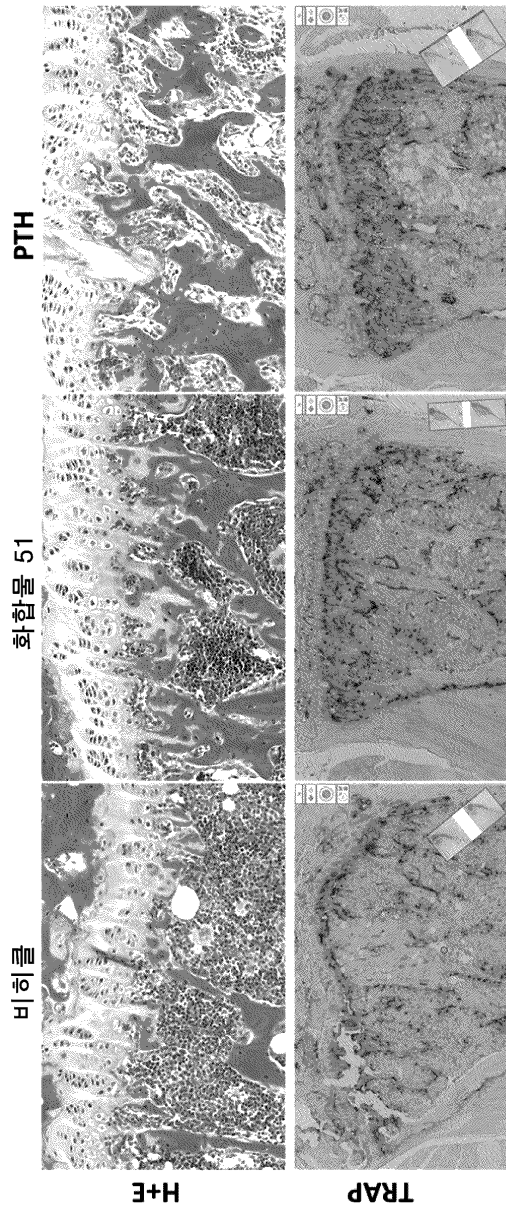
도면11c



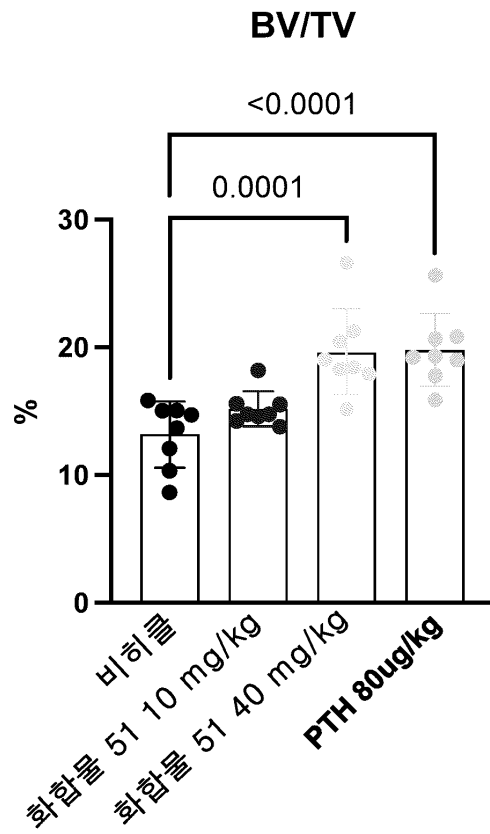
도면11d



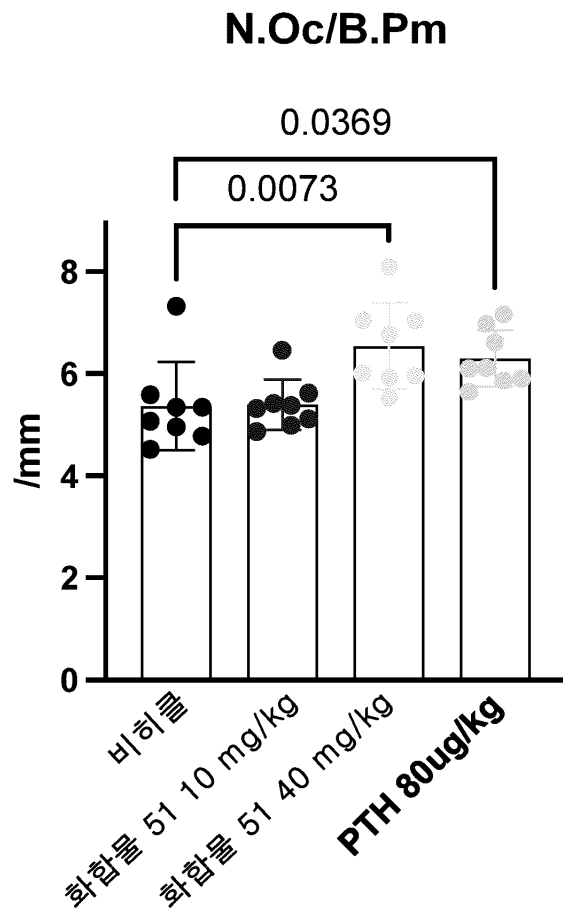
도면12



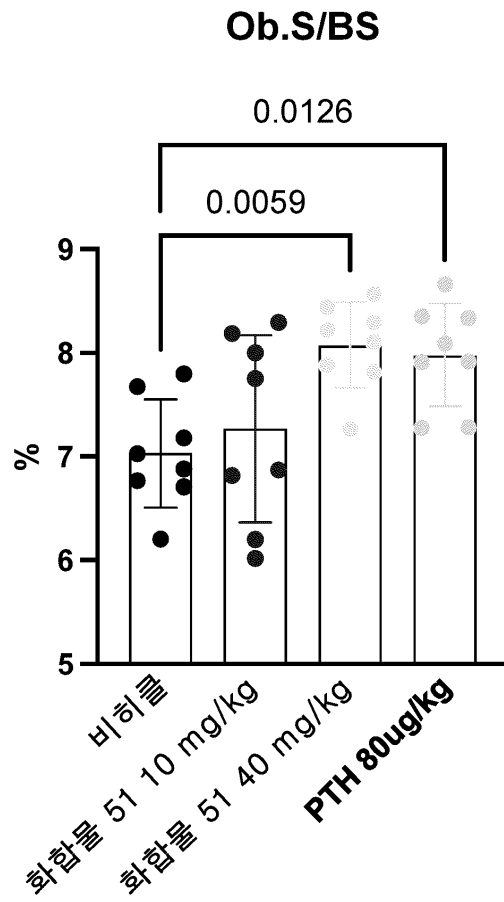
도면13a



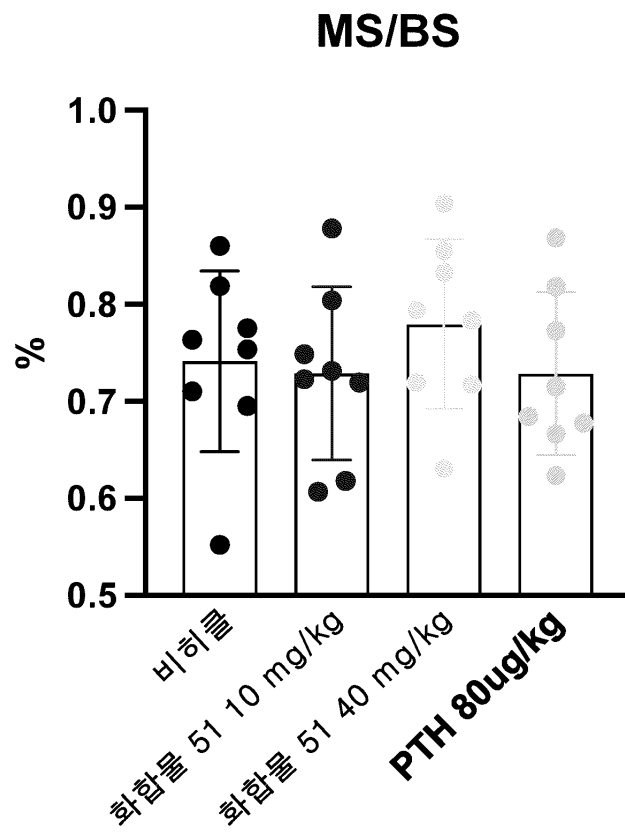
도면13b



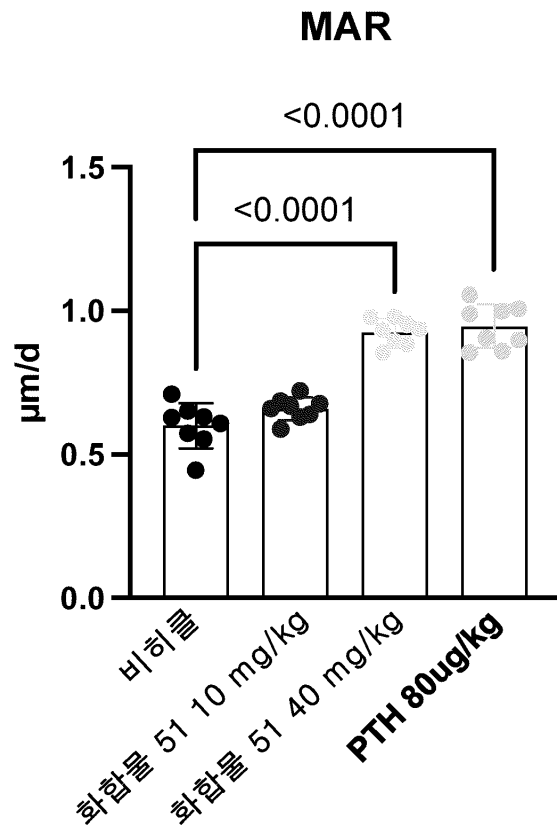
도면13c



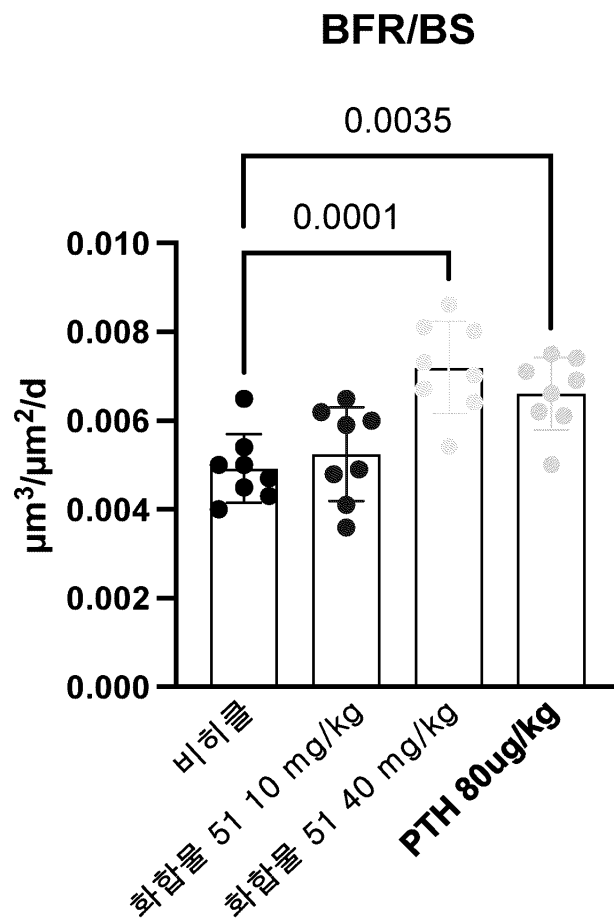
도면13d



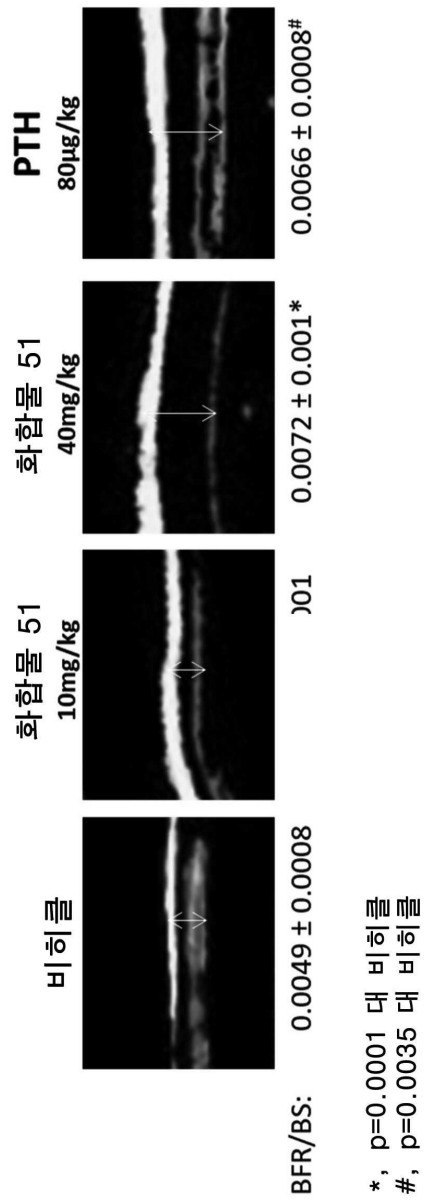
도면13e



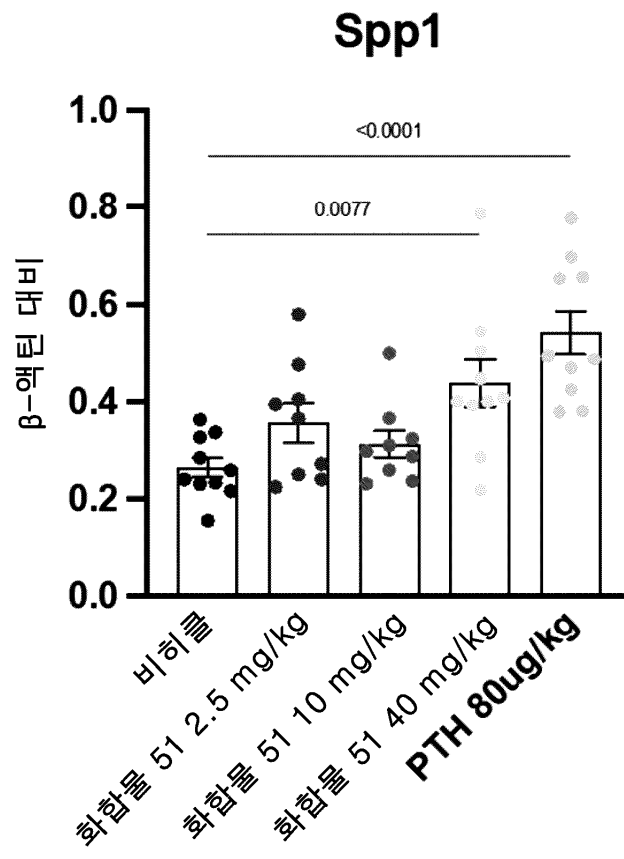
도면13f



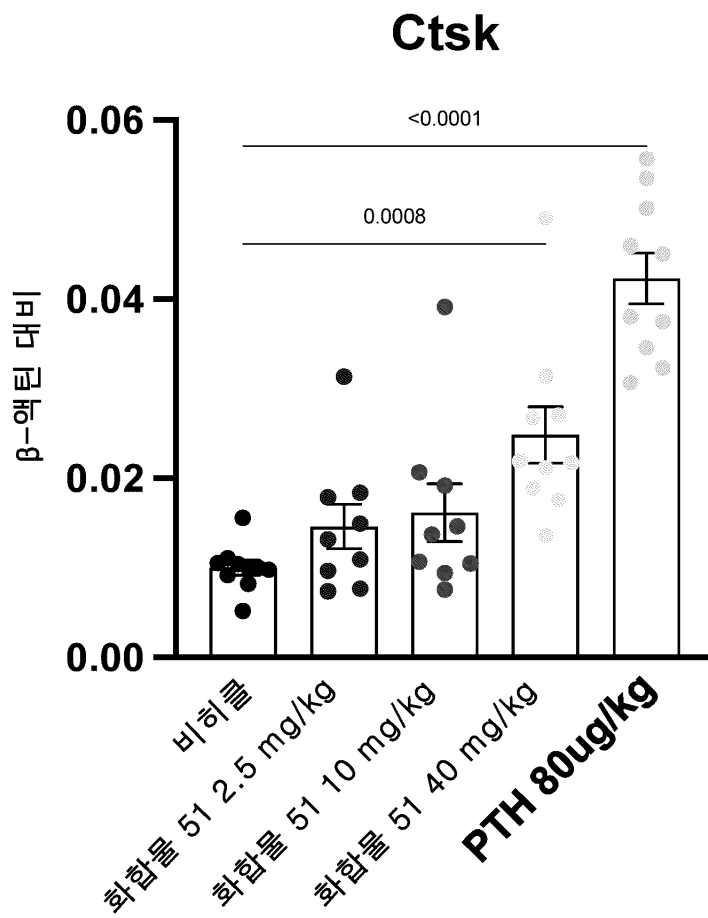
도면14



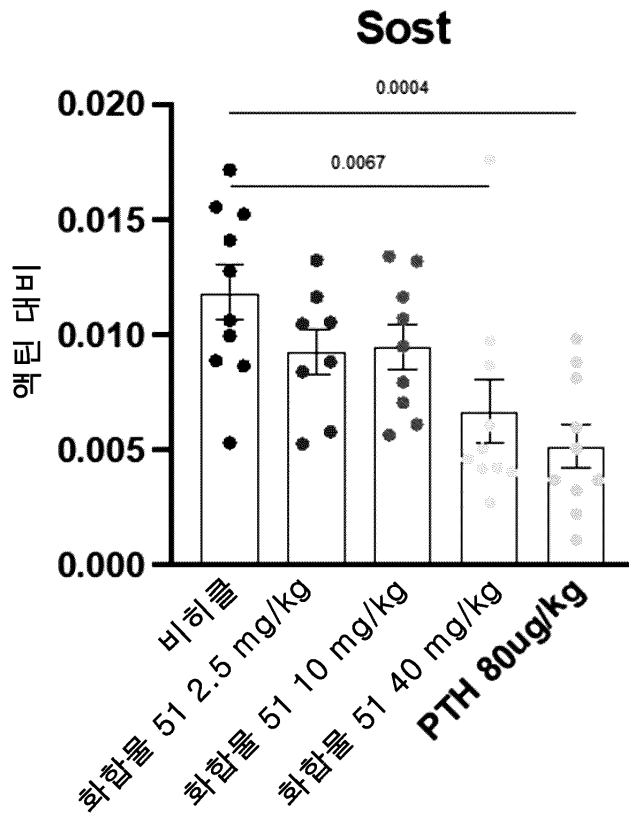
도면15a



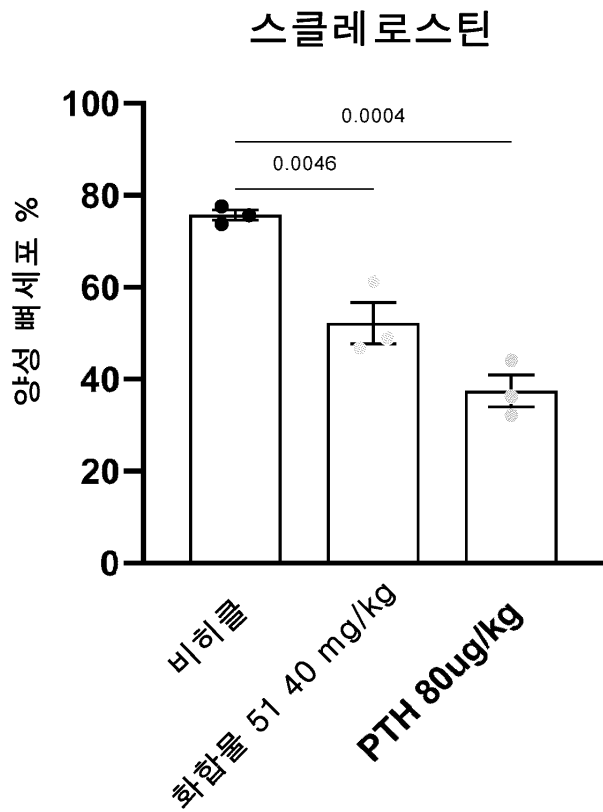
도면 15b



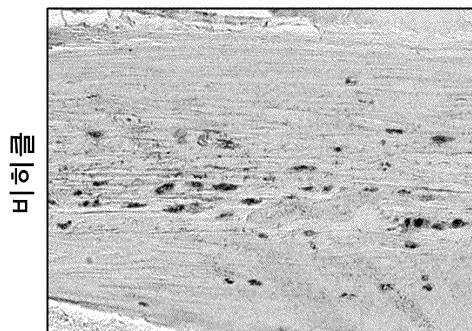
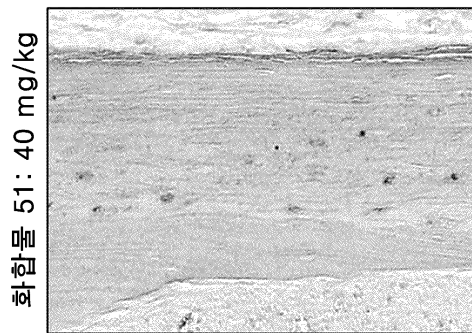
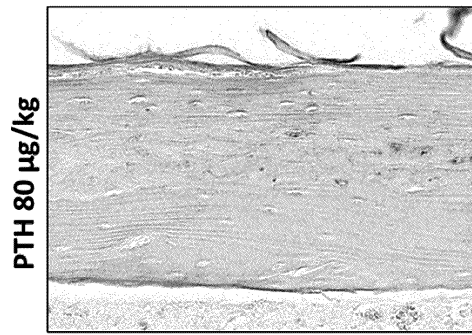
도면16a



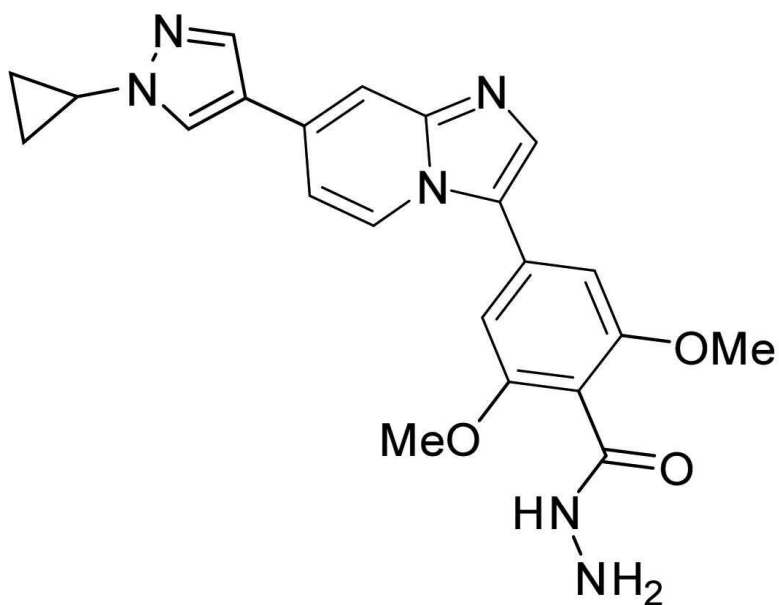
도면16b



도면16c



도면17



화합물 55A 시험관내 IC₅₀ 값:

SIK2: <76 pM

c-키트(c-Kit): 33.0 nM